

საკვერცხის სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპისა და ავთვისებიანობის ხარისხის ეპითელურ სიმსივნეებში სიმსივნისშიდა ლიმფოციტების განაწილების თავისებურებები

რუსუდან დევაძე¹; არსენ გვენეტაძე²; შოთა კეპულაძე³; გიორგი ბურკაძე⁴

¹ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ²ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი; ³თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის დოქტორანტი; პათოლოგანატომი; ⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი

აბსტრაქტი

საკვერცხის კიბო წარმოადგენს მთელს მსოფლიოში გინეკოლოგიური სიმსივნეებით განპირობებული სიკვდილიანობის მთავარ მიზეზს. საქართველოში საკვერცხის კიბო გავრცელების მიხედვით მეოთხე ადგილს, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მიხედვით მესამე ადგილს იკავებს. უახლესი ეპიდემიოლოგიური მონაცემების მიხედვით, 2021 წელს აშშ-ში საკვერცხის კიბოს 21421 ახალი შემთხვევა და მისგან გამოწვეული სიკვდილის 13770 ფაქტი დაფიქსირდა. ადრეული სკრინინგული მეთოდების არარსებობისა და უსიმპტომო კლინიკური მიმდინარეობის გამო, საკვერცხის კიბოს უმეტესობა დიაგოსტირებულია პროგრესულ სტადიაზე, როდესაც დაავადების პროგნოზი უკვე ცუდია. თანამედროვე მედიკამენტური მკურნალობისა და ქირურგიის მიღწევების მიუხედავად, საკვერცხის კარცინომა მაინც რჩება ყველაზე ლეტალურ გინეკოლოგიურ კიბოდ. 5 წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 46%-ია ყველა სტადიის კომბინირების შემთხვევაში. საკვერცხის კარცინომების მიკროგარემო, ძირითადად, წარმოდგენილია მაკროფაგებით, დენდრიტული უჯრედებით, ნეიტროფილებიდა და ლიმფოციტებით. საკვერცხის ეპითელური კარცინომის მაინფილტრირებელმა ლიმფოციტებმა (TIL) უკანასკნელი ხუთი წლის განმავლობაში დიდი ინტერესი გამოიწვია. 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. ჩვენი

კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ T ლიმფოციტებისა და მისი სუბპოპულაციების რაოდენობრივი შეფასება სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციას სიმსივნის სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ტიპებთან მიმართებაში არ უჩვენებს, რისი მიზეზიც შეიძლება იყოს სიმსივნეების ინტრასიმსივნური ჰეტეროგენულობა და ინდივიდ სპეციფიურობა.

საკვანძო სიტყვები: საკვერცხის კიბო; საკვერცხის მიკროგარემო; სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები; TILs;

მიმოხილვა

საკვერცხის კიბო წარმოადგენს მთელს მსოფლიოში გინეკოლოგიური სიმსივნეებით განპირობებული სიკვდილიანობის მთავარ მიზეზს[1]. საქართველოში საკვერცხის კიბო გავრცელების მიხედვით მეოთხე ადგილს, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებლის მიხედვით მესამე ადგილს იკავებს. უახლესი ეპიდემიოლოგიური მონაცემების მიხედვით, 2021 წელს აშშ-ში საკვერცხის კიბოს 21421 ახალი შემთხვევა და მისგან გამოწვეული სიკვდილის 13770 ფაქტი დაფიქსირდა[1]–[3]. ადრეული სკრინინგული მეთოდების არარსებობისა და უსიმპტომო კლინიკური მიმდინარეობის გამო, საკვერცხის კიბოს უმეტესობა დიაგნოსტირებულია პროგრესულ სტადიაზე, როდესაც დაავადების პროგნოზი უკვე ცუდია. თანამედროვე მედიკამენტური მკურნალობისა და ქირურგიის მიღწევების მიუხედავად, საკვერცხის კარცინომა მაინც რჩება ყველაზე ლეტალურ გინეკოლოგიურ კიბოდ. 5 წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 46%-ია ყველა სტადიის კომბინირების შემთხვევაში [3], [4].

ჰისტოლოგიური წარმოშობის მიხედვით საკვერცხის სიმსივნეები იყოფა ეპითელურ, ჩანასახოვან და სტრომულ სიმსივნეებად. საკვერცხის პირველადი სიმსივნეების თითქმის 90% ეპითელური წარმოშობისაა[5], [6]. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის (WHO) კლასიფიკაციის მიხედვით, საკვერცხის სიმსივნეები კლასიფიცირდება შემდეგ ტიპებად: სეროზული, მუცინური, ენდომეტრული, ნათელ უჯრედოვანი, გარდამავალ უჯრედოვანი, შერეული ეპითელური, არადიფერენცირებული და არაკლასიფიცირებული. ამ ტიპებიდან ყველაზე გავრცელებულია საკვერცხის სეროზული კარცინომა. FIGO კლასიფიკაციის მიხედვით საკვერცხის სეროზული კარცინომა კლასიფიცირდება როგორც დაბალი და მაღალი ხარისხის, რასაც აქვს მნიშვნელოვანი პროგნოზული ღირებულება. გარდა ამისა, საკვერცხის სეროზული სიმსივნეების ქვეჯგუფი კლასიფიცირდება, როგორც borderline, რომელსაც ახასიათებს როგორც კეთილთვისებიანი სეროზული ცისტადენომების, ასევე ავთვისებიანი სეროზული კარცინომების ჰისტოლოგიური ნიშნები [3], [7], [8].

საკვერცხის კარცინომების მიკროგარემო, ძირითადად, წარმოდგენილია მაკროფაგებით, დენდრიტული უჯრედებით, ნეიტროფილებიდა 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 [5], [9].

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 [10].

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, განსაზღვრებოდა, 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 გამოიმუშავებენ IL-4, 5, 6, 10 და 13 (ჰუმორული იმუნიტეტი); Th17 უჯრედები, რომლებიც გამოიმუშავებენ IL-17; და T ფოლიკულური ჰელპერი (TFH,) რომლებიც ურთიერთქმედებენ B ლიმფოციტებთან[11]-[13].

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 [13].

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.

მასალა და მეთოდები

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 2019 წლის 1 თებერვლიდან 2022 წლის 28 თებერვლამდე ამავე განყოფილებაში. კვლევა მხარდაჭერილია თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ეთიკის კომისიის მიერ (N2-2022/95). ნიმუშები რანდომულად იქნა შერჩეული თითოეული სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპისათვის თანაბარი რაოდენობით. კვლევაში ჩართული იყო სულ 75 შემთხვევა, რომლებიც გადანაწილდნენ შემდეგ ქვეტიპებად:

- I ჯგუფი - საკვერცის სეროზული მოსაზღვრე (borderline) სიმსივნეები (n=15).
- II ჯგუფი - საკვერცხის მუცინური მოსაზღვრე სიმსივნეები (n=15),
- III ჯგუფი - საკვერცის მუცინური კარცინომა (n=15),
- IV ჯგუფი - საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომა (n=15),
- V ჯგუფი - საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომა (n=15).

შესაბამის ჯგუფებში დაიგეგმა იმუნოჰისტოქიმიური კვლევა და განხორციელდა შემდეგი საფეხურების გათვალისწინებით. FFPE ქსოვილოვანი ნიმუშები დეპარაფინირებულ იქნა ქსილოლში, რეკიდრატირებულ იქნა ეთანოლის სერიული განზავების გამოყენებით (96%, 80%, 70%) და განხორციელდა ანტიგენის აღდგენის პროცედურა.

გამოყენებულ იქნა მზა ანტისხეულები შემდეგი ანტიგენებისთვის: CD3 (clone: LN10) და CD4 (clone: 4B12), CD8 (clone: 4B11)(მწარმოებელი Novocastra). შეღებვა და ვიზუალიზაცია განხორციელდა Bond polymer refine detection system-ის მეშვეობით.

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების შეფასება განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათანატომის მიერ (გ.ბ; შ.კ) 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.

შედეგები და განხილვა

იმუნოჰისტოქიმიური კვლევის შედეგების ინტერპრეტაციის შემდგომ იმუნოკომპეტენტური უჯრედების პროცენტული ექსპრესიის საფუძველზე გამოვლინდა ყველა ჯგუფში შესაბამისი ქვეჯგუფები შეფასებული იქნა CD3, CD4, CD8ის ქვეჯგუფებში მარკერების ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით შემთხვევების პროცენტული განაწილება:

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

| | CD 3 | CD 3 | CD 3 | CD 4 | CD 4 | CD 4 | CD 8 | CD 8 | CD 8 |
|--------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|
| | 0-2 | 3-8 | 9 > | 0-2 | 3-8 | 9 > | 0-2 | 3-8 | 9 > |
| სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნე | 46. 7 | 53. 3 | 0.0 | 40. 0 | 60. 0 | 0.0 | 80. 0 | 20. 0 | 0.0 |
| სეროზული კარცინომა - დაბალი ხარისხის | 33. 3 | 26. 7 | 40. 0 | 46. 7 | 53. 3 | 0.0 | 26. 7 | 53. 3 | 20. 0 |
| სეროზული კარცინომა - მაღალი ხარისხის | 0.0 | 46. 7 | 53. 3 | 66. 7 | 33. 3 | 0.0 | 0.0 | 46. 7 | 53. 3 |
| მუცინური მოსაზღვრე სიმსივნე | 73. 3 | 26. 7 | 0.0 | 60. 0 | 40. 0 | 0.0 | 80. 0 | 20. 0 | 0.0 |
| მუცინური კარცინომა | 33. 3 | 66. 7 | 0.0 | 73. 3 | 26. 7 | 0.0 | 20. 0 | 33. 3 | 46. 7 |

ცხრილი N1 CD3, CD4, CD8ის ქვეჯგუფებში მარკერების ექსპრესიის ხარისხის მიხედვით შემთხვევების პროცენტული განაწილება.

გამოკვლევულ საკვერცხის სეროზულ-მოსაზღვრე შემთხვევებიდან (n=15) **CD3**-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 46.6%-ში; ზომიერი ექსპრესია 53.5%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. **CD4**-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 40%-ში; ზომიერი ექსპრესია 60%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა. **CD8**-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 80%-ში; ზომიერი ექსპრესია 20%-ში; მაღალი ექსპრესია არ აღინიშნებოდა.

გამოკვლევულ საკვერცხის სეროზული დაბალი ხარისხის 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;

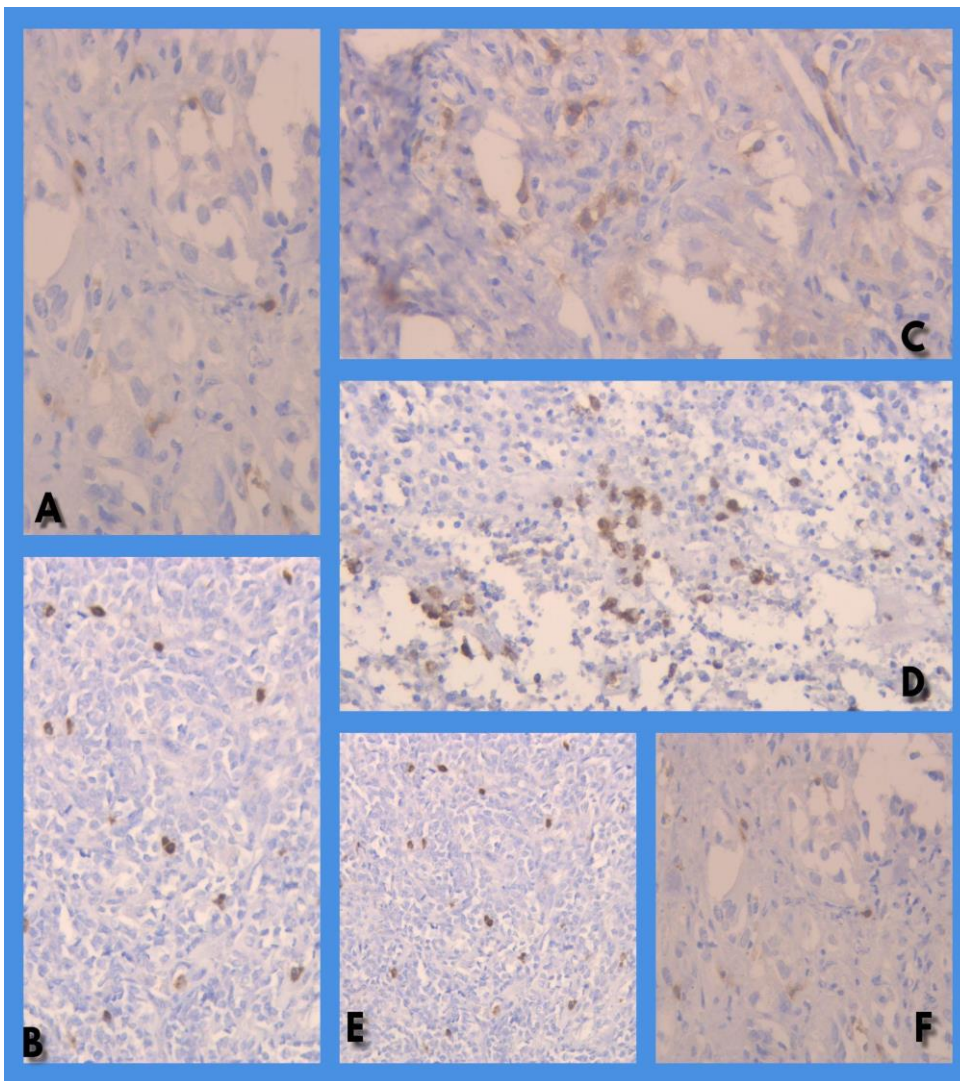
გამოკვლევულ საკვერცხის სეროზული მაღალი ხარისხის კარცინომების შემთხვევებიდან (n=15) **CD3**-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნებოდა არცერთ შემთხვევათა ; ზომიერი ექსპრესია 46.6%-ში; მაღალი ექსპრესია 53.3%-ში. **CD4**-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნებოდა შემთხვევათა 66.6%-ში; ზომიერი ექსპრესია 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;

გამოკვლევულ საკვერცხის მუცინურ-მოსაზღვრე 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.

გამოკვლევულ საკვერცხის 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;

სურათი N1.



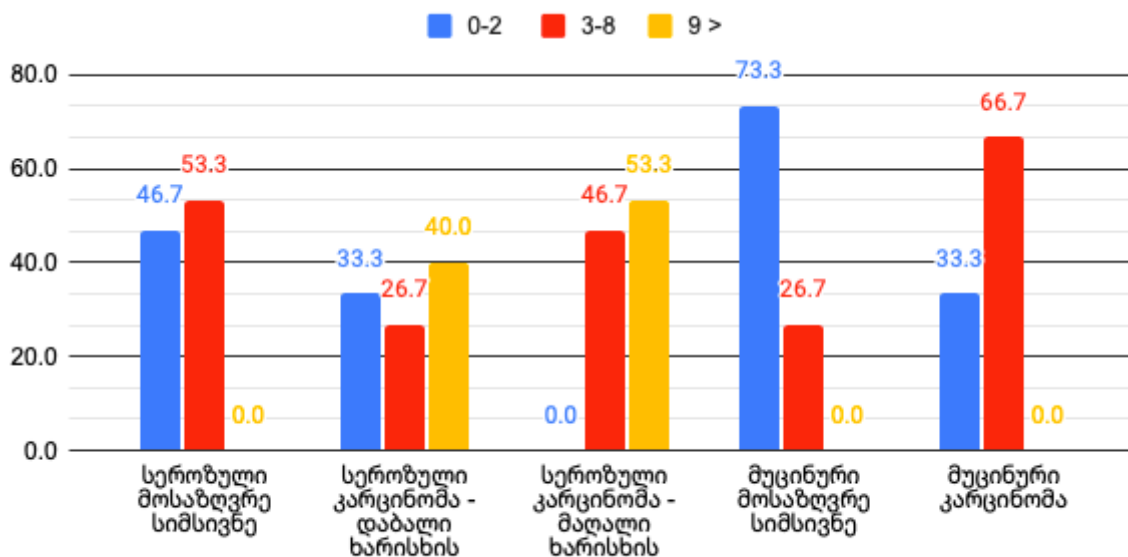
A. IHC/200x: **CD3**-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში;
 B. IHC/200x: **CD8**-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში;
 C. IHC/200x: **CD4**-ის ზომიერი ექსპრესია საკვერცხის მუცინურ კარცინომებში; D. IHC/200x: მაღალი ექსპრესია **CD8**-ის მაღალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის დაბალიხარისხის სეროზულ კარცინომაში;
 E. IHC/200x: მაღალი ექსპრესია **CD3**-ის ზომიერი ხარისხის

ექსპრესია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომაში; F. IHC/200x: CD3-ის ზომიერი ექსპრესია საკვერცხის მუცინურ კარცინომაში;

შედარება:

საკვერცხის სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნის შემთხვევებში CD3-ის დაბალი ხარისხის (0-2%) ექსპრესია 1.57ჯერ ნაკლებია საკვერცხის მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნესთან შედარებით; ზომიერი ხარისხის (3-8%) ექსპრესია 2 ჯერ მეტია; CD4-ის დაბალი ხარისხის (0-2%) ექსპრესია 0.66ჯერ ნაკლებია საკვერცხის მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნესთან შედარებით; ზომიერი ხარისხის (3-8%) ექსპრესია 0.6 ჯერ მეტია; CD8-ის დაბალი და ზომიერი ხარისხის ექსპრესიის მონაცემი მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნის ანალოგიურია; ზომიერი ხარისხის (3-8%) ექსპრესია 0.6 ჯერ მეტია;

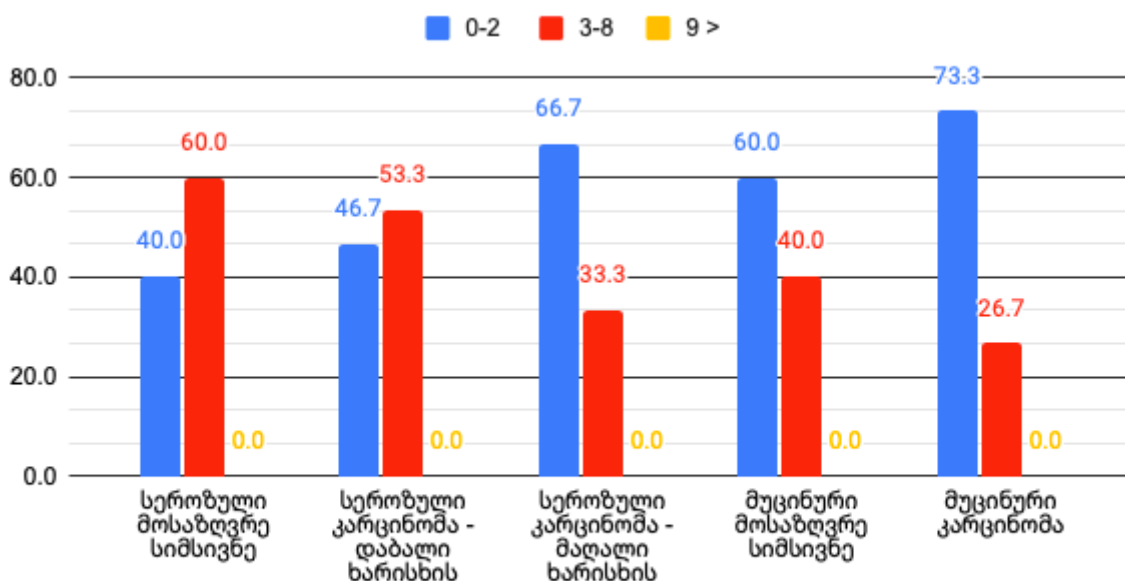
საკვერცხის სეროზული მოსაზღვრე სიმსივნეებში - CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 0.7ჯერ მეტია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომასთან შედარებით ; ზომიერი ხარისხის ექსპრესია ორჯერ მეტია; CD4- ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნის შემთხვევებში 1.1 ჯერ ნაკლებია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებთან შედარებით; ზომიერი ექსპრესია 1.1 ჯერ მეტია; CD8- ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია სეროზულ მოსაზღვრე სიმსივნის შემთხვევებში 3.0 ჯერ მეტია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებთან შედარებით; ზომიერი ექსპრესია 2.6 ჯერ ნაკლებია;



დიაგრამა 1. CD3-ის ექსპრესია

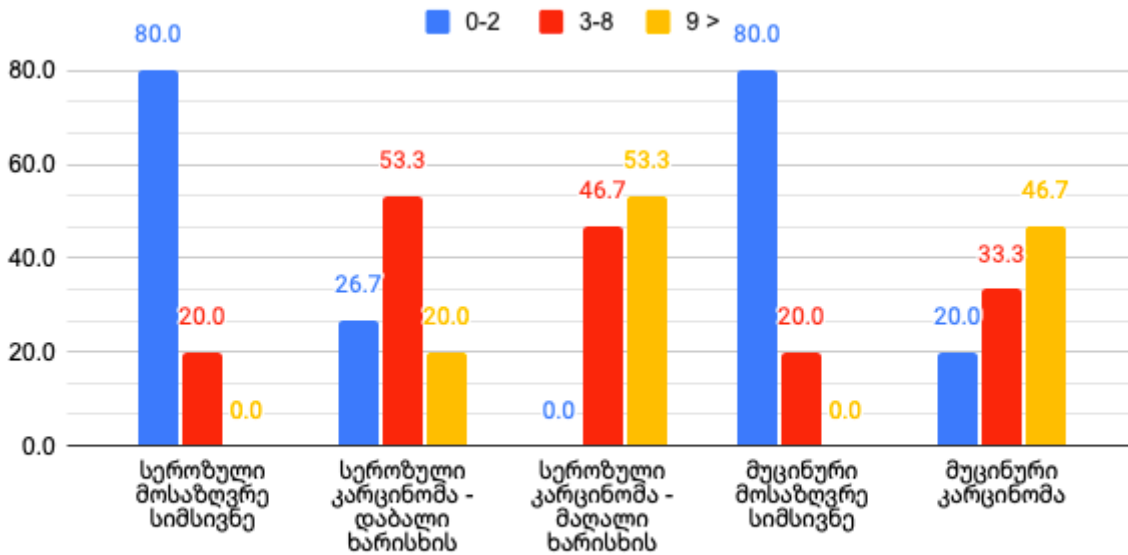
საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზული კარცინომის შემთხვევებში CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნება 33.3% ში მაშინ როცა მაღალი ხარისხის სეროზულ

კარცინომებში დაბალი ხარისხის ექსპრესია არ აღინიშნა. ზომიერი ექსპრესია 1.7ჯერ მეტია მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში; მაღალი ხარისხის ექსპრესია აღინიშნა 1.3 ჯერ უფრო მეტ შემთხვევაში მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში დაბალი ხარისხის კარცინომებისგან განსხვავებით. CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია საკვერცხის დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში 0.6ჯერ ნაკლებია მაღალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებთან შედარებით. ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 1.6ჯერ მეტია დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში; CD8-ის ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 1.1ჯერ მეტია სეროზულ დაბალი ხარისხის კარცინომებში მაღალი ხარისხის კარცინომასთან შედარებით; მაღალი ხარისხის ექსპრესია 0.3 ჯერ ნაკლებია დაბალი ხარისხის სეროზულ კარცინომებში მაღალი ხარისხის სეროზული კარცინომისაგან განსხვავებით.



დიაგრამა 2. CD4-ის ექსპრესია

საკვერცხის მუცინური სიმსივნის შემთხვევებში CD3-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 2.2 ჯერ მეტად აღინიშნა საკვერცხის მუცინური კარცინომასთან შედარებით; ზომიერი ექსპრესია მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნეში 0.3 ჯერ ნაკლებია მუცინურ კარცინომასთან შედარებით. CD4-ის დაბალი ხარისხის ექსპრესია 1.2ჯერ მეტია მუცინურ კარცინომის შემთხვევებში; ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 1.5 ჯერ მეტია მუცინურ სიმსივნეში მუცინურ კარცინომასთან შედარებით; CD8-ის ექსპრესიის დაბალი ხარისხი მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნეების 4ჯერ მეტია მუცინურ კარცინომასთან შედარებით. მუცინურ კარცინომებში აღინიშნება ზომიერი ხარისხის ექსპრესია 1.6ჯერ უფრო ხშირად მუცინურ მოსაზღვრე სიმსივნესთან შედარებით.



ცხრილი 3. CD8-ის ექსპრესია

დასკვნა

კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ T ლიმფოციტებისა და მისი სუბპოპულაციების რაოდენობრივი შეფასება სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციას სიმსივნის სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ტიპებთან მიმართებაში არ უჩვენებს, რისი მიზეზიც შეიძლება იყოს სიმსივნეების ინტრასიმსივნური ჰეტეროგენულობა და ინდივიდ სპეციფიურობა.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] D. L. Longo and R. C. Young, “The natural history and treatment of ovarian cancer,” *Annu Rev Med*, vol. 32, pp. 475–490, 1981, doi: 10.1146/annurev.me.32.020181.002355.
- [2] J. Ferlay *et al.*, “Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods,” *Int J Cancer*, vol. 144, no. 8, pp. 1941–1953, Apr. 2019, doi: 10.1002/ijc.31937.
- [3] P. Achimas-Cadariu, P. Kubelac, A. Irimie, I. Berindan-Neagoe, and F. Rühli, “Evolutionary perspectives, heterogeneity and ovarian cancer: a complicated tale from past to present,” *J Ovarian Res*, vol. 15, no. 1, pp. 1–13, Dec. 2022, doi: 10.1186/S13048-022-01004-1/FIGURES/1.
- [4] M. Timmermans, G. S. Sonke, K. K. van de Vijver, M. A. van der Aa, and R. F. P. M. Kruitwagen, “No improvement in long-term survival for epithelial ovarian cancer patients: A population-based study between 1989 and 2014 in the Netherlands,” *Eur J Cancer*, vol. 88, pp. 31–37, Jan. 2018, doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.030.
- [5] M. C. A. Wouters *et al.*, “Treatment regimen, surgical outcome, and t-cell differentiation influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high-grade serous ovarian

cancer,” *Clinical Cancer Research*, vol. 22, no. 3, pp. 714–724, Feb. 2016, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1617.

- [6] S. Zhan *et al.*, “New Insights into Ferroptosis Initiating Therapies (FIT) by Targeting the Rewired Lipid Metabolism in Ovarian Cancer Peritoneal Metastases,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 23, Dec. 2022, doi: 10.3390/ijms232315263.
- [7] Y. Xu, F. Zuo, H. Wang, J. Jing, and X. He, “The current landscape of predictive and prognostic biomarkers for immune checkpoint blockade in ovarian cancer,” *Front Immunol*, vol. 13, p. 1045957, Oct. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.1045957.
- [8] S. Gomez *et al.*, “Inhibiting DNA methylation and RNA editing upregulates immunogenic RNA to transform the tumor microenvironment and prolong survival in ovarian cancer,” *J Immunother Cancer*, vol. 10, no. 11, p. e004974, Nov. 2022, doi: 10.1136/jitc-2022-004974.
- [9] J. M. Santos *et al.*, “Oncolytic adenovirus shapes the ovarian tumor microenvironment for potent tumor-infiltrating lymphocyte tumor reactivity,” *J Immunother Cancer*, vol. 8, no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1136/jitc-2019-000188.
- [10] Y. R. Chung, H. J. Kim, M. H. Jang, and S. Y. Park, “Prognostic value of tumor infiltrating lymphocyte subsets in breast cancer depends on hormone receptor status,” *Breast Cancer Res Treat*, vol. 161, no. 3, pp. 409–420, Feb. 2017, doi: 10.1007/s10549-016-4072-9.
- [11] G. Mittica *et al.*, “Adoptive immunotherapy against ovarian cancer,” *J Ovarian Res*, vol. 9, no. 1, May 2016, doi: 10.1186/s13048-016-0236-9.
- [12] S. E. Stanton and M. L. Disis, “Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer,” *J Immunother Cancer*, vol. 4, no. 1, Oct. 2016, doi: 10.1186/s40425-016-0165-6.
- [13] P. P. Santoiemma and D. J. Powell, “Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer,” *Cancer Biol Ther*, vol. 16, no. 6, pp. 807–820, Jan. 2015, doi: 10.1080/15384047.2015.1040960.

Features of distribution of intratumoral lymphocytes in ovarian epithelial tumours of different histological types and degree of malignancy

Rusudan Devadze¹; Arsen Gvenetadze²; Shota Kepuladze³; George Burkadze⁴

¹PhD Student at Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; ² Associate Professor at Ivane Javakhishvili Tbilisi State University; ³ PhD Student at Tbilisi State Medical University, MD, Pathologist; ⁴ Professor at Tbilisi State Medical University, Head of the Department of Molecular pathology;

Abstract

Ovarian cancer is the leading cause of death from gynaecological cancers worldwide. In Georgia, ovarian cancer ranks fourth in terms of prevalence, and third in terms of mortality rate. According to the latest epidemiological data, there will be 21,421 new cases of ovarian cancer and 13,770 deaths from

ovarian cancer in the United States in 2021. Due to the lack of early screening methods and asymptomatic clinical courses, most ovarian cancer is diagnosed at an advanced stage, when the prognosis of the disease is already poor. Despite the advances in modern medical treatment and surgery, ovarian carcinoma remains the most lethal gynaecological cancer. The 5-year survival rate is 46% for all stages combined. The microenvironment of ovarian carcinomas is mainly represented by macrophages, dendritic cells, neutrophils and lymphocytes. Epithelial ovarian carcinoma-infiltrating lymphocytes (TIL) have attracted much interest in the last five years. Ovarian cancer is a heterogeneous disease concerning tumour-infiltrating lymphocytes and TILs. In terms of histological subtypes, most studies include only high-grade serous carcinomas of the ovary, and studies on other histological types are scarce. The results of our study show that the quantitative evaluation of T lymphocytes and their subpopulations does not show a statistically reliable correlation between different histological types of tumours, which may be due to the intratumoral heterogeneity and individual specificity of tumours.

Keywords: *ovarian cancer; microenvironment of the ovary; tumor infiltrating lymphocytes; TILs;*