

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტი

სადოქტორო პროგრამა: „კლინიკური და ტრანსლაციური მედიცინა“

ხათუნა ხაჭაპურიძე

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

დოქტორის აკადემიური
ხარისხის მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის
ავტორეფერატი

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

თბილისი
2020 წელი

შესავალი

ექტულურობა

საკვერცხის კიბო მსოფლიოში გავრცელების სიხშირით მეშვიდე, ხოლო სიკვდილის მიზეზთა შორის მერვე ადგილს იკავებს. ყოველწლიურად ვლინდება საკვერცხის კიბოს დაახლოებით 239 000 ახალი შემთხვევა და 152 000 მისით გამოწვეული სიკვდილი [Aletti, 2011; Reid, 2017 ; Zheng, 2020; Ferlay, 2013; Seagle, 2017].

სიკვდილობის მაღალი მაჩვენებელი განპირობებულია ეფექტური სკრინინგ მეთოდების არ არსებობით და დაავადების დუნე მიმდინარეობით. საკვერცხის კიბოს დიაგნოზი, შემთხვევათა დაახლოებით 70-80%-ში, დაავადების გავრცელებულ (III ან IV) სტადიაზე დგინდება, რეკურენსი 75%-ში ვითარდება, ხოლო ხუთწლიანი დაავადებისგან თავისუფალი პერიოდი პაციენტების მხოლოდ 35%-ში აღინიშნება [Da Costa, 2015]. დაავადების ადრეულ სტადიებზე მკურნალობისას კი, ანალოგიური მაჩვენებელი 70-90%-ს შეადგენს [Romanidis, 2014; Rutten, 2015; Suidan, 2014].

დღეისათვის, საკვერცხის კიბოს მკურნალობაში წამყვან პოზიციას სიმსივნის სრული ციტორედუქცია - „debulking“ ქირურგია იკავებს.

ასევე, უკეთესი შედეგი მიიღწევა „debulking“ ქირურგიით, როგორც სუსტად ვასკულარიზებული სიმსივნეების (ასეთ სიმსივნეებში ქიმიოთერაპიული აგენტების შეღწევადობა ნაკლებია), ასევე, ქიმიორეზისტენტული სიმსივნეების (რომლებიც ასევე სუსტად ექვემდებარება ქიმიოთერაპიულ მკურნალობას) მკურნალობაში [Narasimhulu, 2015].

მნიშვნელოვანია, რომ „debulking“ ქირურგიასთან ასოცირებული გართულებები არ ზრდის სიკვდილიანობას [Narasimhulu, , 2015; Chiva, 2016].

ციტორედუქციული ქირურგიის არსია მაკროსკოპული სიმსივნის სრული ლიკვიდაცია, რაც ხშირად მოიცავს მუცლის ღრუს რამოდენიმე ორგანოზე ჩარევას (სპლენექტომია, პერიტონეუმის რეზექცია, დიაფრაგმის რეზექცია („სტრიპინგი“), ღვიძლის რეზექცია, პანკრეასის რეზექცია, ნაწლავის რეზექცია (განსაკუთრებით რექტოსიგმოიდურის,

რაც საჭირო ხდება საკვერცხის გავრცელებული კიბოს შემთხვევათა 30-50%-ში), ქოლეცისტექტომია, აპენდექტომია, ომენტექტომია, სალპინგოოფორექტომია, ჰისტერექტომია)[Romanidis,2014;Peiretti, 2012; Bartl, 2018].

ქირურგიული მკურნალობის პარალელურად მიმდინარეობს საკვერცხის კიბოს გენეტიკური რისკ-ფაქტორებისა და ონკოგენეზის მოლეკულური საფუძვლების დადგენა, რასაც დიდი როლი ენიჭება მკურნალობის შედეგისა და პროგნოზის ძირეული გაუმჯობესებისათვის. ცნობილია, რომ საკვერცხის კარცინომების პროგნოზს, ჰისტოლოგიურ ტიპებთან ერთად, მნიშვნელოვანწილად განაპირობებს სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი. ასევე, უკანასკნელი წლების მონაცემებით, საკვერცხის კიბოს კლინიკური გამოსავალი და პროგნოზი მჭიდრო კორელაციაშია სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების (Tumor Infiltrating Lymphocytes-TILs) არსებობასთან სიმსივნის მიკრო-გარემოში [Santoiemma, 2015].

მელანომებში, ფილტვის კიბოს არაწვრილუჯრედულ კარცინომაში, ძუძუს კიბოს „სამმაგად ნეგატიურ“ ფორმაში უკვე დადგენილია TILs მნიშვნელობა, ხოლო პროსტატის, თირკმლის, საყლაპავისა და კოლორექტალური კარცინომების შემთხვევებში აქტიურად სწავლობენ TILs და მიღებულ შედეგებს იყენებენ იმუნოთერაპიის კურსის შესარჩევად [Schumacher, 2001; Nakano, 2001; Tsai, 2014; Zheng, 2013].

TILs შესწავლა დაწყებულია საკვერცხის სიმსივნეებშიც. ამასთანავე, მათი პროგნოზული და პრედიქტორული ღირებულება ბოლომდე არ არის გარკვეული. განსაკუთრებით მწირია მონაცემები მათი მნიშვნელობის შესახებ საკვერცხის სხვადასხვა მორფოლოგიური ფორმის სიმსივნეების დროს [Yu, 2017; Santoiemma, 2015].

კვლევის ჰიპოთეზა

ზემოაღნიშნულის გათვალისწინებით, ვვარაუდობთ, რომ „debulking“ ქირურგიით მიღებული საკვერცხის კიბოს ნიმუშების კომპლექსურმა მორფოლოგიურმა და იმუნოჰისტოქიმიურმა გამოკვლევამ, იმუნურ პროცესებში (იმუნურ პასუხში) ჩართულ T-ლიმფოციტურ პოპულაციაზე აქცენტით, შეიძლება ხელი შეუწყოს

საკვერცხის კიბოს ჰისტოგენეზისა და მასში იმუნური რეაქციების ახლებურ გააზრებას, რაც თავის მხრივ, შეიძლება იქცეს საკვერცხის კიბოს თერაპიის ახალი მიმართულების განვითარების საფუძვლად.

კვლევის მიზანი

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

კვლევის მასალა და მეთოდები

კვლევაში მონაწილე კონტინგენტი

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

პაციენტების შედარებითი მცირე რაოდენობა უკავშირდება “debulking” ქირურგიის ახლად დანერგვას საქართველოში. აღსანიშნავია, რომ საკვერცხის კიბოს შორსწასულ შემთხვევებში მეტწილად მკურნალობა იწყებოდა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიით და შემდგომი ქირურგიული მკურნალობა უხშირესად მოიცავდა ტოტალურ ჰისტერექტომიას და ომენტექტომიას. 2016 წლიდან ჩვენ დავიწყეთ საკვერცხის კიბოს ოქროს სტანდარტად აღიარებული მკურნალობა-ციტორედუქციული (“debulking”) ქირურგია შემდგომი პლატინა-ტაქსანზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით. პაციენტების შეფასება ხდებოდა ანამნეზურ და კლინიკურ-ინსტრუმენტულ კვლევებზე დაყრდნობით, ასაკისა და თანმხლები დაავადებების გათვალისწინებით. პაციენტების კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა

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

პაციენტების კვლევიდან ამორთვის კრიტერიუმს წარმოადგენდა

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

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს ხელი ჰქონდა მოწერილი ინფორმირებული თანხმობის ფორმაზე.

პაციენტების განაწილება ხდებოდა ასაკის, კლინიკური დიაგნოზის, ოპერაციის მასშტაბის, დაავადების სტადიის, სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის, ლოკალიზაციისა და ჰისტოტიპის მიხედვით .

მორფოლოგიური კვლევის მეთოდები

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

საკვლევ მასალას წარმოადგენდა 10% ბუფარულ ფორმალინში 6-12 საათის განმავლობაში დაფიქსირებული და პარაფინში ჩაყალიბებული სიმსივნური ქსოვილი. ფიქსაციის აღნიშნული დრო იდეალურია, რათა ქსოვილში შენარჩუნდეს ანტიგენი და არ მოხდეს ცრუ უარყოფითი შედეგების მიღება. პარაფინის ბლოკები იჭრებოდა 2-3 მკმ სისქის ანათლებად და თავსდებოდა ადჰეზიურ მინებზე იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის ჩასატარებლად. IHC ანალიზი უნიკალურია, რადგან ჰისტოარქიტექტონიკის შენარჩუნების პირობებში ხდება TILs შეფასება. (აღსანიშნავია, რომ ქსოვილის მიკროარეების მეთოდის [tissue microarrays (TMAs)] გამოყენება არ არის რეკომენდირებული, რადგან ამ დროს

სრულად ვერ ხდება T-ლიმფოციტების ზუსტი შეფასება) [Silverberg,2000].

TILs გამოვლენა ხორციელდებოდა კვლევის იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით, რისთვისაც გამოყენებული იყო „Novocastra” ანტისხეულები: CD2, CD3, CD4, CD8.

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

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

იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზის შედეგების გაანალიზება ხდებოდა სიმსივნის სტრომულ და პარენქიმულ კომპონენტში ცალ-ცალკე. TILs შეფასება ხორციელდებოდა 400X გადიდებაზე (ოკ-10 X ობ- 40) სინათლის მიკროსკოპით-Leica DM 750. მიღებული შედეგების შეჯერება ხდებოდა ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილ ჰისტოლოგიურ პრეპარატებთან.

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

სტატისტიკური ანალიზის მეთოდები

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

ჯგუფებს შორის ასეთი მონაცემების შედარებითი ანალიზი ჩატარდა სტიუდენტის t-ტესტის საშუალებით; თვისობრივი პარამეტრები სტატისტიკურად გაანალიზდა χ^2 -ტესტის გამოყენებით.

კორელაციური კავშირები შესწავლილ იქნა პირსონის კოეფიციენტის (r) გამოყენებით.

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

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

კვლევის შედეგები და განსჯა

კლინიკური მასალის ანალიზი

64 შემთხვევიდან 42 წარმოადგენდა სეროზულ კარცინომას, 6-ენდომეტრიოიდულ კარცინომას, 6-ნათელუჯრედულ კარცინომას, 6-მუცინურ კარცინომას. 3-პაციენტთან დაისვა პირველადი პერიტონეალური სიმსივნის, ხოლო 1-პაციენტთან მალიგნური Struma Ovarii -ის (papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii) დიაგნოზი. აღნიშნული მონაცემები ქვემოთ წარმოდგენილია ცხრილის სახით, სადაც სიმსივნის ჰისტოლოგიურ ტიპთან ერთად ნაჩვენებია მათი მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხიც. ცხრილი N1 .

ცხრილი N1. სიმსივნეები ჰისტოლოგიური ტიპების და მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით.

სიმსივნის ჰისტოლოგიური ტიპი	მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი	პაციენტების რაოდენობა
სეროზული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	30
სეროზული კარცინომა	მაღალდიფერენცირებული	5
სეროზული კარცინომა	ზომიერად დიფერენცირებული	7
ენდომეტრიოიდული კარცინომა	ზომიერად დიფერენცირებული	4
ენდომეტრიოიდული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	2
პირველადი პერიტონეალური სეროზული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	3
მუცინური კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	4

მუცინური კარცინომა	ზომიერად დიფერენცირებული	2
ნათელუჯრედული კარცინომა	დაბალდიფერენცირებული	6
მალიგნური Struma Ovarii	-	1

64 პაციენტიდან 41-ს ჩაუტარდა ოპერაცია მკურნალობის პირველ ეტაპზე შემდგომი ადიუვანტური პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიით, 19-ს-ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია. 64-დან 10 პაციენტს ჩაუტარდა მეორადი ციტორედუქცია. ხოლო პაციენტს მალიგნური Struma Ovarii-ის დიაგნოზით ჩაუტარდა ტოტალური ჰისტერექტომია, ორმხრივი ადნექსექტომია, ომენტექტომია, ტოტალური თირეოიდექტომია, შემდგომი რადიოაქტიური იოდით მკურნალობა.

2020 წლის მონაცემით, 64-დან გარდაცვლილია სულ 13 პაციენტი. აქედან, 10 პაციენტი ოპერაციიდან 2-3 წლამდე პერიოდში, 2 პაციენტი-1 წლამდე პერიოდში დაავადების პროგრესირების გამო, ხოლო 1 პაციენტი გარდაიცვალა პოსტოპერაციულ პერიოდში თრომბოემბოლიით.

42 პაციენტი ცოცხალია. 9 პაციენტის შესახებ ინფორმაცია არ არსებობს.

კვლევაში მონაწილე 64 პაციენტიდან დაავადების III-IV სტადია აღინიშნებოდა 81%-ში. ამასთანავე, რეკურენსი აღინიშნა მხოლოდ 10 შემთხვევაში, რის გამოც ჩატარებულ იქნა მეორადი ციტორედუქცია.

ჩვენს მიერ ოპერაციები კეთდებოდა მაქსიმალური რადიკალურობით. ოპერაციების მასშტაბები წარმოდგენილია N 2 ცხრილში.

ცხრილი N2. ჩატარებული პირველადი ოპერაციები.

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

33.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, სპლენექტომია
34.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, სპლენექტომია, ურეთეროლითოტომია
35.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	-
36.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	პერიტონექტომია
37.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, სიგმოიდური ნაწლავის რეზექცია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია
38.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარააორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, აპენდექტომია
39.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	პერიტონექტომია, აპენდექტომია
40.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	-
41.	ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	-

ჩვენს კვლევაში მონაწილე 64 პაციენტიდან 19-ს ჩაუტარდა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, მათგან 11 შემთხვევაში ზომიერად, 6-სუსტად, 2-ში კი სრულად იყო გამოხატული ქიმიოთერაპიული პათომორფოზი. 19-დან 17 პაციენტს ჩაუტარდა შემდგომი შუალედური “debulking” ქირურგია. ოპერაციების მასშტაბები წარმოდგენილია N3 ცხრილში.

ცხრილი N3. შუალედური ციტორედუქციული ოპერაციები.

N	საბაზისო ჩარევა	რადიკალიზმის მასშტაბის მაჩვენებელი	
		ლიმფოდისექციები	ჩარევები სხვა ორგანოებზე

1	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	-
2	ლაპარატომია + ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია.
3.	ლაპარატომია + ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია
4.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	პერიტონექტომია, მსხვილი ნაწლავის რეზექცია
5.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, დიდი ბადექონის რეზექცია	თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა ,პერიტონექტომია, სპლენექტომია
6.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	აპენდექტომია
7.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	აპენდექტომია
8.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია
9.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია
10.	ლაპარატომია + ბიოფსია, ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	წვრილი ნაწლავისა და შარდსაწვეთის რეზექცია
11.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ადნექსექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	-

12.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	სპლენექტომია
13.	დიაგნოსტიკური ბიოფსია + ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია	-	-
14.	დიაგნოსტიკური ბიოფსია + ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია	-	-
15.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია
16.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია
17.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია	პერიტონექტომია, მარჯვენამხრივი ჰემიკოლექტომია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია, სპლენექტომია
18.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	-
19.	ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია, ტოტალური ჰისტერექტომია, ომენტექტომია	-	პერიტონექტომია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია

64-პაციენტიდან 10-ს აღენიშნა დაავადების რეკურენსი, რის გამოც საჭირო გახდა მეორადი ციტორედუქციის ჩატარება. მეორადი ციტორედუქციის მასშტაბები წარმოდგენილია N4 ცხრილში.

ცხრილი N4. მეორადი ციტორედუქციული ოპერაციები.

N	ოპერაციის მასშტაბი
1.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია.
2.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა.

3.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია, დიაფრაგმის რეზექცია, ღვიძლის ატიპიური რეზექცია.
4.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, პერიტონექტომია, თემოს ლიმფური კვანძების დისექცია, სპლენექტომია.
5.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, პერიტონექტომია.
6.	საზარდულის ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი ნაწლავის რეზექცია.
7.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა დასწვრივი კოლინჯის და ბრმა ნაწლავის მიდამოდან.
8.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, სპლენექტომია, აპენდექტომია.
9.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, თემოს მარცხენამხრივი ლიმფური კვანძების დისექცია, მარცხენა შარდსაწვეთის რეზექცია.
10.	რეციდიული სიმსივნის ამოკვეთა, ომენტექტომია, თემოს და პარაორტული ლიმფური კვანძების დისექცია, წვრილი და მსხვილი ნაწლავის რეზექცია, ცისტექტომია.

აღნიშნული 10 პაციენტიდან 6 ცოცხალია 2020 წლის მონაცემით.

საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური და იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზი

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

ჩვენს მიერ საკვერცხის კიბოს 64 შემთხვევის გამოკვლევისას, ჰისტოლოგიური ტიპის დადგენასთან ერთად ვსაზღვრავდით დიფერენციაციის ხარისხს. მორფოლოგიურად სეროზული კიბო დადგენილ იქნა 42 (66%) შემთხვევაში, აქედან 30 (71%) პაციენტს აღენიშნებოდა დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა, 5-ს (12%) -მაღალდიფერენცირებული, ხოლო 7-ს (17%) -ზომიერად დიფერენცირებული სეროზული კარცინომა. სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის განსაზღვრის მიზნით სეროზულ კარცინომებში, გამოყენებული იყო როგორც, Shimizu/Silverberg-ის ასევე, „two tier“

სისტემა. გარდა ამისა, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის დაზუსტება ხდებოდა კვლევის იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით, ონკოპროტეინ p53 ექსპრესიის მეშვეობით .

ჩვენს მიერ Shimizu/Silverberg სისტემის მიხედვით გამოკვლეული 42 საკვერცხის სეროზული კარცინომიდან 30 შემთხვევაში დადგინდა დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა- G3, 7-ში ზომიერად დიფერენცირებული-G2, ხოლო 5-ში მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა-G1. „Two tier“ სისტემის მიხედვით 37 შემთხვევაში დადგინდა მაღალი ავთვისებიანობის და 5 შემთხვევაში დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა.

როგორც ცნობილია, ზოგადად კარცინომული ქსოვილი ჰისტოლოგიური მრავალფეროვნებით გამოირჩევა, სადაც სხვადასხვა ჰისტოსტრუქტურისა და დიფერენციაციის უბნები ენაცვლება ერთმანეთს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ ჩვენს კვლევაში მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის არცერთ შემთხვევაში იქნა ნანახი მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის და/ან დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის უბნების თანაარსებობა.

ამიტომ, კვლევის დროს ყურადღება გამახვილდა კიბოს კარცინოგენზის სხვადასხვა თეორიაზე. ერთ-ერთი თეორიის თანახმად საკვერცხის სეროზული კარცინომების განვითარება ეტაპობრივი პროცესია: მოსაზღვრე ავთვისებიანობის ფორმა პროგრესირებს მაღალ და შემდეგ დაბალდიფერენცირებულ ინვაზიურ სეროზულ კარცინომად [Silva,1997; Parker,2004]. აღნიშნული თეორიის მიხედვით მაღალ და დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომებს ერთი საწყისი აქვს. რადიკალურად განსხვავებული მიდგომაა „დუალისტური“ თეორია, რომელიც ამტკიცებს, რომ დაბალდიფერენცირებული და მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომების ჰისტოგენეზი მნიშვნელოვნად განსხვავებულია და მათ განვითარებას ორი რადიკალურად განსხვავებული გენეზი უძღვის წინ [Malpica, 2004].

ჩვენს მიერ მიღებული სერიული მორფოლოგიური გამოკვლევის შედეგი ადასტურებს, რომ საკვერცხის მაღალი და დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების ჰისტოგენეზი განსხვავებულია. არ ხდება დაბალი მალიგნური ავთვისებიანობის

სეროზული კარცინომების ტრანსფორმირება მაღალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებად. აქედან, გამომდინარე, თუ საკვერცხის სეროზული კარცინომის განვითარების ორი ურთიერთდამოუკიდებელი გზა არსებობს, უნდა მივიჩნიოთ, რომ საკვერცხის სეროზული კარცინომების მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის შეფასების ორსაფეხურიანი სისტემა უფრო ზუსტად ასახავს სიმსივნის ბიოლოგიას და მისი განვითარების მექანიზმს. ამასთანავე, ზოგიერთ შემთხვევაში სამსაფეხურიანი სისტემით შეფასებული შუალედური ავთვისებიანობის ხარისხის მინიჭება (Grade2) რამდენადმე ართულებს კლინიკურ მიდგომას და მკურნალობის სტრატეგიის ცალსახა დაგეგმვას.

სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის დაზუსტება მოხდა კვლევის იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდის გამოყენებით. იმუნოჰისტოქიმიურად გაანალიზებულია ონკოპროტეინ p53 ექსპრესია სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხის მიხედვით. „ველური“ ტიპის p53 ანუ ონკოპროტეინი p53 არის მუტირებული სუპრესორი გენის პროდუქტი და სიმსივნური უჯრედების უმეტესობაში გროვდება ონკოპროტეინის სახით, ის ასევე წარმოადგენს სიმსივნის ანაპლაზიის გარკვეულ მოლეკულურ მახასიათებელსაც [Ozaki, 2010].

იმ 7 შემთხვევაში, როდესაც Shimizu/Silverberg მიერ მოწოდებული „უნივერსალური“ სისტემით დასმული იყო ზომიერად დიფერენცირებული სეროზული კარცინომის დიაგნოზი, სიმსივნის დიფერენციაციის ხარისხი ზუსტდებოდა იმუნოჰისტოქიმიურად ონკოპროტეინ p53 (Monoclonal Antibody , Novocastra) გამოყენებით. დანარჩენ, დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომების 30 შემთხვევაშიც, აღსანიშნავია, რომ მარკერის ექსპრესია შეადგენდა 90%-ს (სურათი N1); ონკოპროტეინ p53 ბირთვული ექსპრესია მკვეთრია, გარდა ამისა, ის საშუალებას გვაძლევს გამოიკვეთოს არასწორი ბირთვული კონტურები, რაც დაბალდიფერენცირებული კარცინომების ერთ-ერთი მახასიათებელია.

7 შემთხვევაში, რომლებიც Shimizu/Silverberg მიერ მოწოდებული მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხის სქემის მიხედვით კლასიფიცირებული იყო ზომიერად დიფერენცირებულ ფორმებად, მარკერის ექსპრესიის პროცენტი ვარირებდა 49.2-58.0%-ის ფარგლებში,

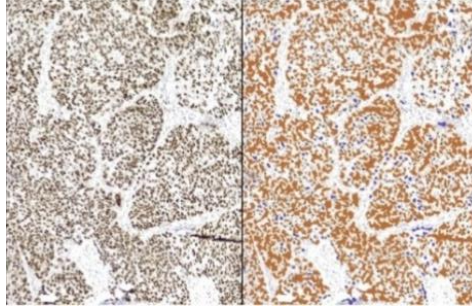
ხოლო p53 ჩართვის სიმკვეთრე - საშუალოდან - მკვეთრ ექსპრესიამდე (სურათი N 2) .

რაც შეეხება, დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომის (G1) 5 შემთხვევას, კარცინომულ უჯრედებში ონკოპროტეინ p53 ექსპრესიის ინტენსიობა იყო სუსტიდან საშუალომდე. მათი ჩართვა კი შეადგენდა 22.9-41.2% -ს (სურათი N 3).

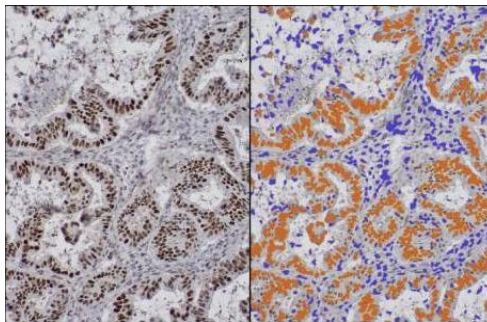
ჩვენ ვეცადეთ დეტალურად გაგვეანალიზებინა სიმსივნის მიკროსკოპული ავთვისებიანობის ხარისხი და შეგვეფასებინა ის სიმსივნური უჯრედების კარცინოგენეზის ჭრილში. ერთ-ერთი ჰიპოთეზის - „დუალისტური კონცეფციის“ - მიხედვით, დაბალი და მაღალი ავთვისებიანობის მქონე სეროზული კარცინომების განვითარება განპირობებულია სხვადასხვა მექანიზმით [Malpica, 2004].

ჩვენს კვლევაში გავანალიზეთ თუ რამდენად განსხვავებულია მაღალდიფერენცირებული და დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომების განვითარების მექანიზმი.

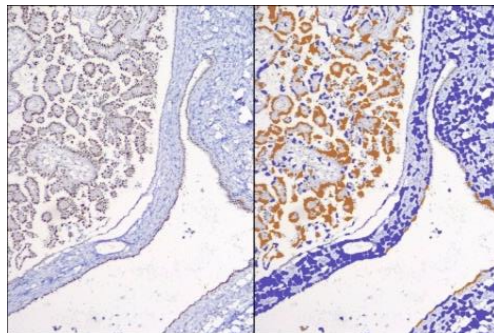
ჩვენი მასალის მიხედვით, სერიული მორფოლოგიური გამოკვლევით დადგინდა, რომ მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების არცერთი შემთხვევა იყო შეუღლებული დაბალი ავთვისებიანობის მქონე კარცინომულ სტრუქტურასთან. ვერცერთ შემთხვევაში გამოვლინდა მოსაზღვრე მალიგნური სიმსივნის ჰისტოსტრუქტურის თანაარსებობა მიკროსკოპულად მაღალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომასთან. ეს გვაძლევს საშუალებას დავასკვნათ, რომ ჩვენი მასალის ანალიზი მხარს უჭერს თეორიას დაბალი და მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების განსხვავებული ჰისტოგენეზის თაობაზე. აღნიშნულიდან გამომდინარე, მივიჩნევთ, რომ low grade და high grade სეროზული კარცინომების განვითარების გზები სხვადასხვაა.



სურათი N1. დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა სოლიდური ზრდით. ონკოპროტეინ p53-ის ბირთვული ექსპრესია მკვეთრია და შეადგენს 90%-ს; იმუნოჰისტოქიმია (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N2. საკვერცხის სეროზული კარცინომა (დაბალდიფერენცირებული ფორმა - „two tier“ სისტემით. ზომიერად დიფერენცირებული ფორმა - Grade2, 7 ქულა - Shimizu/Silverberg-ის უნივერსალური სისტემით). იმუნოჰისტოქიმია (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. მარკერის ექსპრესია შეადგენს 49.2-58.0%-ს, შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

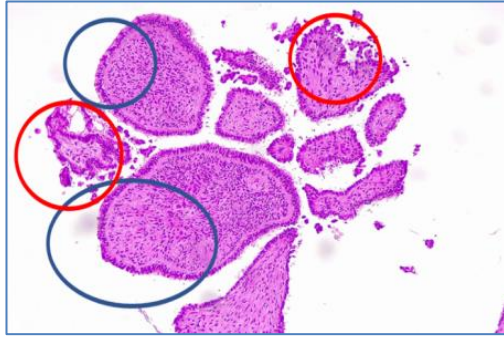


სურათი N3. საკვერცხის სეროზული კარცინომა. მაღალი დიფერენციაციის ფორმა შეუღლებულია სეროზულ ცისტადენოფიბრომასთან. ქსოვილში ერთდროულად მოჩანს ავთვისებიანი (სურათის მარჯვენა ზედა კუთხეში) და კეთილთვისებიანი უბნები. იმუნოჰისტოქიმიკა (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. მარჯვნივ ქსოვილის შუადგენს 22.9-41.2%-ს, შეფასებულია აუტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

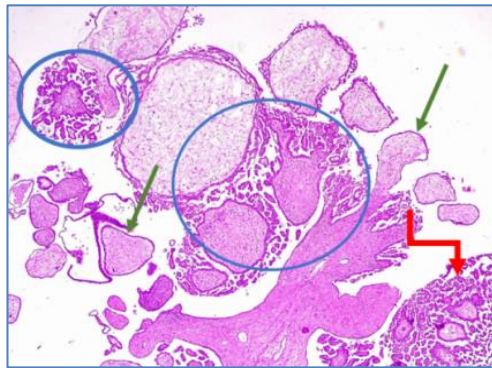
დაბალი მალიგნური პოტენციალის სეროზული კარცინომები შედარებით უკეთეს პროგნოზთან არის ასოცირებული, მათ აქვთ ინდოლენტური მიმდინარეობა. ხშირ შემთხვევაში მორფოლოგიურად ვხვდებით სამივე პროცესს ერთდროულად: კეთილთვისებიანს, მოსაზღვრე მალიგნური პოტენციალის სეროზულ სიმსივნეს და მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომას.

ჩვენი მასალის მიხედვით დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომები უპირატესად შეუღლებულია სეროზულ ცისტადენომასთან და ცისტადენოფიბრომასთან, ასევე დაბალი ავთვისებიანობის სეროზულ კარცინომებში თითქმის ყოველთვის აღინიშნება მოსაზღვრე მალიგნური სიმსივნის ფოკუსები (სურათი N4,N5).

როგორც აღვნიშნეთ, დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული ინვაზიური კარცინომები ჩვენს საკვლევ მასალაში უპირატესად შეუღლებული იყო ცისტადენომებთან და მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნურ პროცესებთან. იმუნოჰისტოქიმიურად ონკოპროტეინ p53 ჩართვის სიმკვეთრე სუსტი და/ან ზომიერია მაღალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომაში, მაშინ, როცა სუსტად დადებითია სეროზულ ცისტადენომაში;



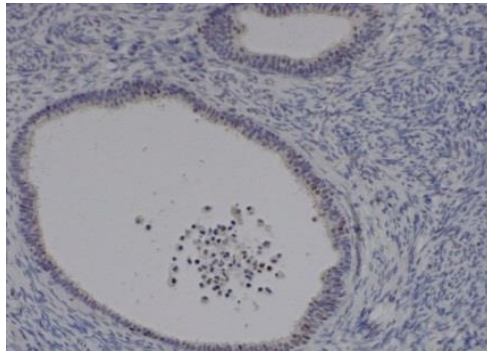
სურათი N4. საკვერცხის დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა. წითელი რგოლით მონიშნულია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნური ქსოვილი, რომელიც განვითარებულია ცისტადენოფიბრომის ფონზე. ლურჯი რგოლით მონიშნულია ცისტადენოფიბრომა. აღნიშნული სტრუქტურა ასახავს სიმსივნის ეტაპობრივ განვითარებას. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 10.



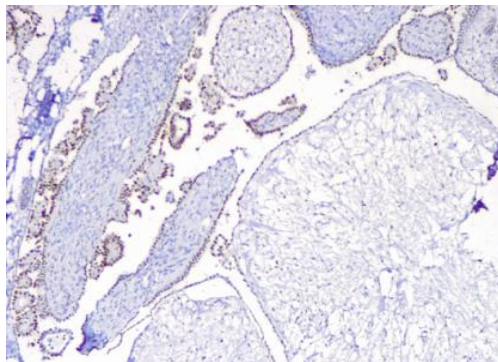
სურათი N5. საკვერცხის დაბალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომა განვითარებულია სამი სხვადასხვა პათოლოგიური პროცესის - სეროზული ცისტადენოფიბრომის (აღნიშნულია მწვანე ისრით), მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნის (borderline tumor) (მოსაზღვრულია ლურჯი რგოლით) და low grade სეროზული კარცინომის (აღნიშნულია წითელი ისრით) ფონზე. შეღებვა ჰემატოქსილინით და ეოზინით. ოკ.10 X ობ. 10.

ცისტადენოფიბრომაში მარკერის ჩართვის ინტენსიობა და პროცენტული გადანაწილება მატულობს. აღსანიშნავია, რომ ზოგიერთ შემთხვევაში რუტინული მორფოლოგიური გამოკვლევით რთულია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნისგან საკვერცხის ისეთი კეთილთვისებიანი პროცესების დიფერენცირება, როგორებიცაა სეროზული ცისტადენომა ან სეროზული ცისტადენოფიბრომა,

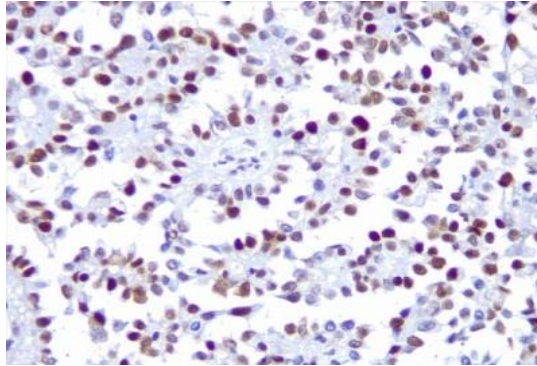
განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ანათალი ტანგენციურია. ამიტომ, ვფიქრობთ, მნიშვნელოვანი იქნება ონკოპროტეინ p53-ის გამოყენებით დამატებითი იმუნოჰისტოქიმიური ანალიზით მოხდეს ამ ორი, ბიოლოგიური არსით განსხვავებული პროცესის ერთი მეორისგან გამიჯვნა მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზული სიმსივნის სტრუქტურებში(სურათი N6, N7,N8).



სურათი N6. „ჩანართოვანი ცისტები“ საკვერცხის ქსოვილში. იმუნოჰისტოქიმიის (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). მარკერის ექსპრესია გამოვლენილია სუსტად, ერთეულ უჯრედში. ოკ. 10 X ობ.20.



სურათი N 7. საკვერცხის ქსოვილი. ორი პათოლოგიური პროცესი ერთდროულად - კუთილოთისებიანი და მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე. იმუნოჰისტოქიმიის (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). მარკერის სუსტი და ზომიერი ექსპრესია მოსაზღვრე ავთვისებიანობის სეროზულ სიმსივნეში (მარცხენა ზედა კუთხე); ერთეულ უჯრედებში სუსტად დადებითი ჩართვა სეროზულ ცისტადენოფიბრომის სტრუქტურებში (მარჯვენა ქვედა კუთხე). ოკ. 10 X ობ.20.



სურათი N 8. საკვერცხის სეროზული მისაზღვრე ავთვისებიანობის სიმსივნე, მიკროპაპილური სტრუქტურები. იმუნოჰისტოქიმია (ონკოპროტეინ p53. Novocastra, Monoclonal Antibody). მარკერის ზომიერი, ერთეულ ბირთვებში კი მკვეთრი ექსპრესია ოკ.10 X ობ.20.

ჩვენს მიერ TILs-ის შესწავლა ხორციელდებოდა იმუნოჰისტოქიმიური მეთოდით, ხოლო შედეგების შეფასება ხდებოდა მათი პროცენტული შემცველობის განსაზღვრით კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

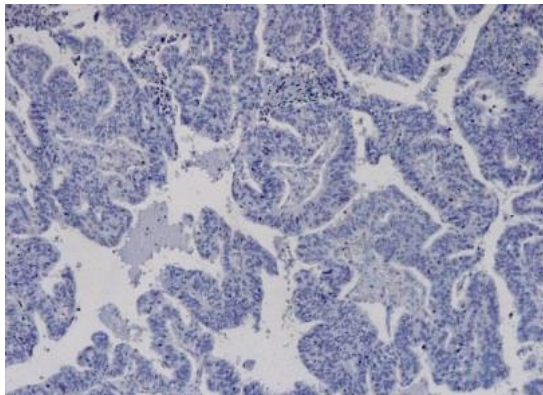
იმუნოჰისტოქიმიურმა გამოკვლევამ საშუალება მოგვცა სიმსივნის ჰისტოაქრიტექტონიკის შენარჩუნების პირობებში გამოგვევლინა და გაგვეანალიზებინა CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ T-ლიმფოციტების ექსპრესიის თავისებურებები საკვერცხის კიბოს ძირითად ქსოვილში, ასევე ბადექონში, პერიტონეუმში და სხვა ორგანოებში (ნაწლავი, ელენთა, ღვიძლი, პანკრეასი) განვითარებულ მეტასტაზებში.

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ჩვენი მასალა მოიცავდა ენდომეტრიოიდული ტიპის კარცინომის 6 (9.3%) შემთხვევას, რომლებიც განვითარებული იყო საკვერცხის ენდომეტრიოზის ფონზე. ამ დროს სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-უჯრედები (CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) კიბოს პარენქიმაში თითქმის არ გვხვდება (სურათი N9). ამასთანავე, სტრომაში CD3 ექსპრესიას ავლენს ლიმფოციტური რიგის უჯრედების 1%-ზე ნაკლები (სურათი N10). CD4⁺ და CD8⁺ T-ლიმფოციტები თანაბარი რაოდენობით არის წარმოდგენილი (0,9% და 1%), CD2-ის ექსპრესია კი არ ვლინდება.

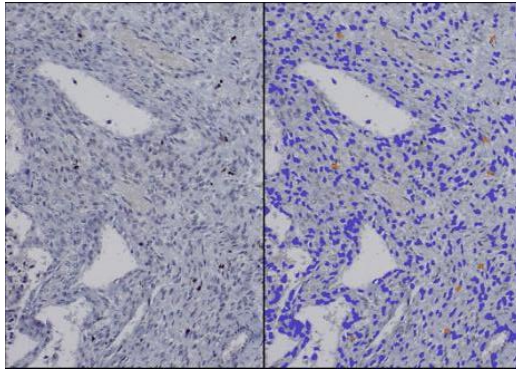
საკვერცხის ენდომეტრიოიდულ კარცინომებში CD2, CD3, CD4, CD8 მარკერების ექსპრესია არ განსხვავდებოდა სიმსივნის დიფერენციაციის

ხარისხის მიხედვით. ასევე ვერ ვნახეთ სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა საკვერცხის ბილატერალურ ენდომეტრიოიდულ კარცინომებსა და უნილატერალურს შორის. აღნიშნული გვაფიქრებინებს, რომ ინდოლენტურად მიმდინარე საკვერცხის კარცინომების შემთხვევაში, სიმსივნის მაინფილტრირებელი T-ლიმფოციტების ანტისიმსივნური როლი მინიმალურია. შესაძლებელია, ვივარაუდოთ, რომ დუნედ მიმდინარე სიმსივნეების დროს „იფიტება“ ადგილობრივი იმუნიტეტი.

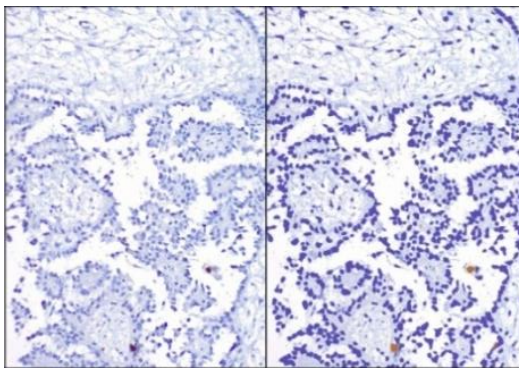
უკანასკნელ წლებში გამოჩნდა მონაცემები, სადაც T-ლიმფოციტურ ინფილტრაციას დიდი პროგნოზული როლი ენიჭება საკვერცხის სეროზული კარცინომების შემთხვევაში. ჩვენს კვლევაში შესწავლილია საკვერცხის სეროზული კარცინომის 42 (66%) შემთხვევა; აქედან 5 (12%) იყო მაღალდიფერენცირებული, ხოლო 37 (88%) დაბალდიფერენცირებული ფორმის. CD2, CD3, CD4 და CD8 მარკერების ექსპრესია გამოკვლეულია როგორც ძირითად სიმსივნეებში, ისე მეტასტაზურად დაზიანებულ უბნებში (ბადექონი, პერიტონეუმი). მაღალდიფერენცირებულ ფორმებში, სიმსივნის უჯრედების პარენქიმაში T-უჯრედული ინფილტრაცია თითქმის არ გვხვდება, ხოლო სტრომაში აღინიშნება T-უჯრედების ჩართვის დაბალი მაჩვენებელი - 0.8-6.2% -ის ფარგლებში (სურათი N11).



სურათი N 9. საკვერცხის ზომიერად დიფერენცირებული ენდომეტრიოიდული კარცინომის პარენქიმა. იმუნოჰისტოქიმია (CD3. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოვ.10 X ობ.40.



სურათი N10. საკვერცხის ზომიერად დიფერენცირებული ენდომეტრიოიდული კარცინომის სტრომა. ექსპრესია ვლინდება ლიმფოციტური რიგის უჯრედების 0,9%-ში. იმუნოჰისტოქიმია (CD3. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10X ობ.40. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N11. საკვერცხის მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომა. იმუნოჰისტოქიმია (CD8. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10 X ობ.20. ნუკლეარული არე - 0,8%. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

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

მაღალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომებისაგან განსხვავებით, სადაც TILs კიბოს პარენქიმაში უმნიშვნელოდ ან საერთოდ არ იქნა გამოვლენილი, დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ

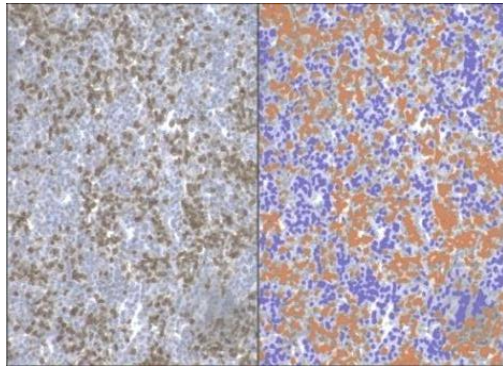
კარცინომებში მათი პროცენტული შემცველობა მერყეობს 36,4%-37,5%-ის ფარგლებში (სურათი N12, N13).

მაღალი ავთვისებიანობის სეროზული კარცინომების სტრომულ კომპონენტში ლიმფოციტური ინფილტრაცია სიმსივნის პარენქიმასთან შედარებით მწირედ არის წარმოდგენილი და მისი პროცენტული შემცველობა მერყეობს 9,5%-დან -12,4%-მდე (სურათი N14).

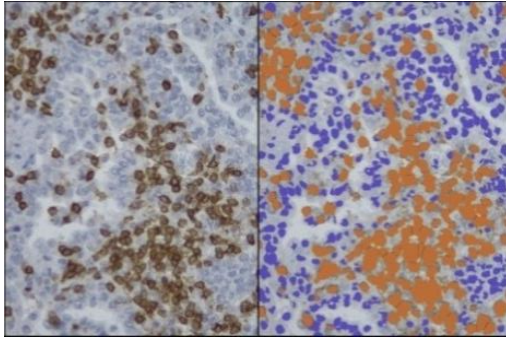
აღსანიშნავია, რომ სეროზული კარცინომის მეტასტაზებში TILs-ის ჩართულობა მნიშვნელოვნად არ განსხვავდება ძირითად სიმსივნურ ქსოვილში არსებული TILs-ის ინფილტრატების რაოდენობრივ-ხარისხობრივი გადანაწილებისაგან. ამასთანავე, CD4 და CD8 მარკერების ექსპრესიის პროცენტული თანაფარდობა მეტ-ნაკლებად თანაბარია.

საინტერესოა, რომ ნათელუჯრედული და მუცინური კარცინომების შემთხვევაში მხოლოდ სიმსივნის სტრომაშია გამოვლენილი ერთეული CD3⁺, CD4⁺ და CD8⁺ უჯრედები. სიმსივნის პარენქიმაში TILs არ იქნა ნანახი (სურათი N15).

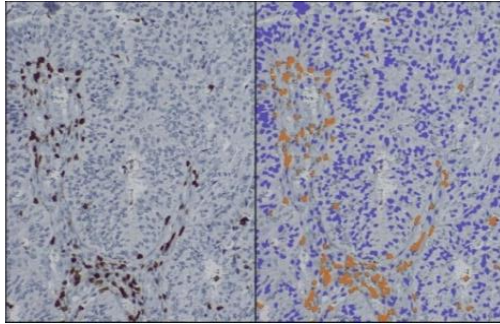
ამრიგად, TILs რაოდენობრივ-ხარისხობრივი მაჩვენებელი საკვერცხის ენდომეტრიოიდული, მუცინური და ნათელუჯრედული კარცინომების პარენქიმაში და სტრომაში არ აღემატება 1% .



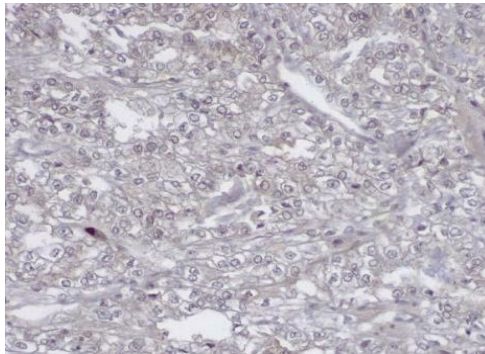
სურათი N12. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის პარენქიმა. იმუნოჰისტოქიმია (CD8. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10Xობ.20. მარკერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N13. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის პარენქიმა. იმუნოჰისტოქიმიის (CD4. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10Xობ.40. მარჯერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N 14. საკვერცხის დაბალდიფერენცირებული სეროზული კარცინომის სტრომული კომპონენტი. იმუნოჰისტოქიმიის (CD8. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10Xობ.40. მარჯერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.



სურათი N15. საკვერცხის ნათელუჯრედოვანი კარცინომის სტრომული კომპონენტი. იმუნოჰისტოქიმიის (CD8. Novocastra, Monoclonal Antibody). ოკ.10Xობ.40. მარჯერის ექსპრესია შეფასებულია ავტომატიზირებული კომპიუტერული პროგრამით ImageJ.

აღსანიშნავია, რომ ჩვენ ვერ ვნახეთ მნიშვნელოვანი განსხვავება დაბალდიფერენცირებულ სეროზულ კარცინომაში CD4/CD8 ლიმფოციტურ ინფილტრაციას შორის.

სტატისტიკური ანალიზი

პაციენტის ასაკის ზეგავლენა ოპერაციის გამოსავალზე და მის სხვა ინდიკატორებზე

საკვლევი კონტინგენტი პირობითად დაიყო 3 ჯგუფად. 1-ელ ჯგუფში გაერთიანდა 28 პაციენტი, რომელთა ასაკი არ აღემატებოდა 60 წ.-ს; მე-2 ჯგუფში - 18 პაციენტი, რომელთა ასაკი ვარირებდა 60-65 წ. ინტერვალში; მე-3 ჯგუფში - ასევე 18 პაციენტი, რომელთა ასაკი აღემატებოდა 65 წელს. ჯგუფების მიხედვით საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური ტიპების, მკურნალობის ტაქტიკის, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის, სტადიის, ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხის, მეტასტაზების, მეზობელ ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევების და რეციდივის გამო განმეორებითი ოპერაციების განაწილება მოყვანილია ცხრილში N5. როგორც წარმოდგენილი ცხრილიდან ჩანს, high-grade სეროზული კარცინომის მორფოლოგიური ტიპი სარწმუნოდ მაღალი სიხშირით ვლინდება უფროს ასაკობრივ ჯგუფებში - 60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტების ჯგუფთან შედარებით (ჯგუფი 2 - 72.2% და ჯგუფი 3 - 83.3% vs. ჯგუფი 1 - 39.3%). განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა - $\text{Chi}^2 = 7.0054, p = 0.0301$.

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

სხვა ფაქტორებს შორის განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ვლინდება.

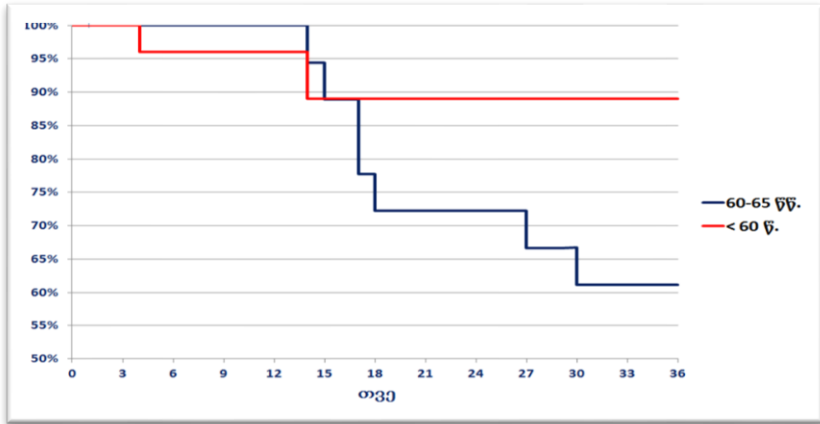
ცხრილი N5. ასაკის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავალზე მოქმედი ფაქტორების მიხედვით.

ასაკობრივი ჯგუფი	< 60 წ		60-65 წ.		> 65 წ.	
n=	28		18		18	
	საშუალო ± SD		საშუალო ± SD		საშუალო ± SD	
ასაკი	49,14 ± 8,42		62,94 ± 1,95		70,89 ± 3,89	
	n =	%	n =	%	n=	%
მკურნალობა:						
ნეოად. ქ/თ / ოპერაცია	5	17,9%	6	33,3%	8	44,4%
ოპერაცია / ადიუვ. ქ/თ	23	82,1%	12	66,7%	10	55,6%
Chi2 = 3.8698 (p = 0.1444, NS)						
მორფოლოგიური ტიპი:						
HGSOC	11	39,3%	13	72,2%	16	83,3%
LGSOC	2	7,1%	1	5,6%	2	11,1%
MOC	5	17,9%	0	0,0%	1	5,6%
ENOC	5	21,4%	1	5,6%	0	0,0%
CCOC	3	10,7%	3	16,7%	0	0,0%
Chi2 = 7.0054 (p = 0.0301)						
ავთვისებიანობის ხარისხი: (G)						
G1	2	10,7%	1	5,6%	2	11,1%
G2	7	25,0%	4	22,2%	2	11,1%
G3	18	64,3%	13	72,2%	14	77,8%
Chi2 = 1.7737 (p = 0.7773, NS)						
სტადია:						
1	6	21,4%	0	0,0%	1	11,1%
2	2	7,1%	1	5,6%	1	11,1%
3	20	71,4%	16	83,3%	14	77,8%
4	0	0,0%	2	11,1%	0	0,0%
Chi2 = 3.718 (p = 0.7148, NS)						
ლეტალობა:						
გარდაცვლილი	3	10,7%	7	38,9%	3	16,7%
ცოცხალი	25	89,3%	11	61,1%	15	83,3%
Chi2 = 5.579 (p = 0.0614, NS)						
ლიმფოციტების ინფილტრაცია:						
დაბალი	16	60,7%	5	27,8%	3	16,7%
მაღალი	11	39,3%	14	72,2%	15	83,3%
Chi2 = 10.2702 (p = 0.0059)						
მეტასტაზები და ინვაზია:						
MTS	10	35,7%	6	33,3%	4	22,2%
ინვაზია მიმდებ. ორგან.	6	21,4%	5	27,8%	8	44,4%
MTS და ინვაზ. გარეშე	12	42,9%	7	38,9%	6	33,3%
Chi2 = 2.9134 (p = 0.5724, NS)						
რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაციები:						

კი	5	17,9%	4	22,2%	1	5,6%
Chi2 = 2.0844 (p = 0.3527, NS)						

გადარჩენის ანალიზით შექმნილი კაპლან-მაიერის მრუდები 1-ლი და მე-2 ჯგუფებისთვის მოყვანილია დიაგრამაზე N1. კოქსის მოდელით გამოთვლილი ლეტალური შედეგის დადგომის საფრთხეთა ფარდობის მაჩვენებელი 95%-იანი სანდოობის ინტერვალებით მოყვანილია ცხრილში N6.

დიაგრამა N 1. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მაიერის მრუდები ასაკობრივი ჯგუფებისთვის: ჯგუფი 1 - < 60 წ.; ჯგუფი 2 - 60-65 წ.

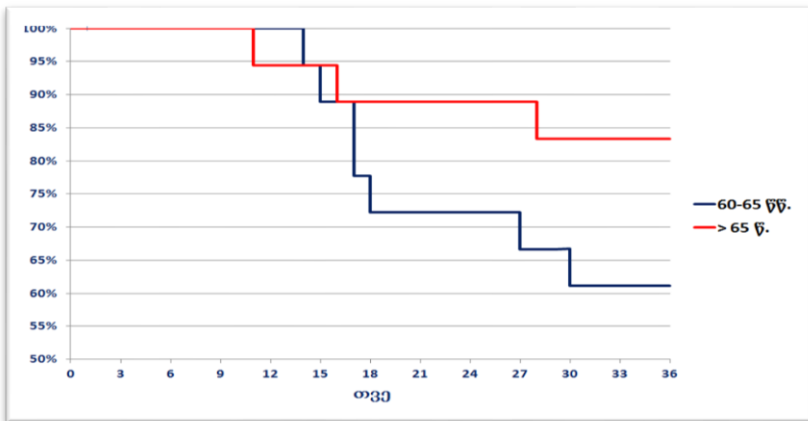


როგორც N6 ცხრილიდან ჩანს, 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 49,1%-ით დაბალია 60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებთან შედარებით, ანუ ლეტალური შედეგის დადგომის ალბათობა 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში ოპერაციიდან 3 წლის განმავლობაში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალია 60 წელზე ნაკლები ასაკის პაციენტებთან შედარებით. გადარჩენის ანალიზით შექმნილი კაპლან-მაიერის მრუდები მე-2 და მე-3 ჯგუფებისთვის მოყვანილია დიაგრამაზე N2. კოქსის მოდელით გამოთვლილი ლეტალური შედეგის დადგომის საფრთხეთა ფარდობის მაჩვენებელი 95%-იანი სანდოობის ინტერვალებით მოყვანილია ცხრილში N7.

ცხრილი N6. კოქსის მოდელით ჩატარებული შედარებითი ანალიზის შედეგები 1-ლი და მე-2 ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 - < 60წ.; ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.

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

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



როგორც N7 ცხრილიდან ჩანს, 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში 3-წლიანი გადარჩენის მაჩვენებელი 57,1%-ით დაბალია 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებთან შედარებით, ანუ ლეტალური შედეგის დადგომის ალბათობა 60-65 წწ. ასაკის პაციენტებში ოპერაციიდან 3 წლის განმავლობაში 57,1%-ით მაღალია 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებთან შედარებით.

ცხრილი N7. კოქსის მოდელით ჩატარებული შედარებითი ანალიზის შედეგები ასაკობრივი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 2 – 60-65 წწ.; ჯგუფი 3 – > 65 წ.

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

საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური ტიპისა და ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხის გავლენა მკურნალობის გამოსავალზე

საკვლევი კონტინგენტი დაიყო 2 ჯგუფად. 1-ელ ჯგუფში გაერთიანდა 40 პაციენტი, რომელთაც მორფოლოგიურად დაუდასტურდათ high-grade სეროზული კარცინომა; მე-2 ჯგუფში კი - 24 პაციენტი, რომელთა საკვერცხის სიმსივნე მორფოლოგიური ტიპირებით არ წარმოადგენდა high-grade სეროზული კარცინომას. აღნიშნული ჯგუფების მიხედვით საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური ტიპების, მკურნალობის ტაქტიკის, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის, სტადიის, ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხის, მეტასტაზების, მეზობელ ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევების და რეციდივის გამო განმეორებითი ოპერაციების განაწილება მოყვანილია N8 ცხრილში.

როგორც N8 ცხრილიდან ჩანს, high-grade სეროზული კარცინომის მორფოლოგიური ტიპის მქონე პაციენტების ჯგუფში ასაკის საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ მაღალია სხვა ტიპის საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების ჯგუფის ასაკის საშუალო მაჩვენებელთან შედარებით (62.28 ± 9.64 წ. vs. 54.24 ± 14.48 წ.).

ცხრილი N8. მორფოლოგიური ტიპისა და ლიმფოციტების ინფილტრაციის ხარისხის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავალზე მოქმედი ფაქტორების მიხედვით.

ასაკობრივი ჯგუფი		ჯგუფი 1		ჯგუფი 2	
n=		40		24	
ასაკი		საშუალო ± SD 62,16 ± 9,51		საშუალო ± SD 57,87 ± 11,59	
		n=	%	n=	%
მორფო- ლოგი- ური ტიპი:	HGSOC	17	89,5%	23	48,9%
	LGSOC	0	0,0%	5	11,1%
	MOC	1	5,3%	5	11,1%
	ENOC	0	0,0%	6	15,6%
	CCOC	1	5,3%	5	11,1%
Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)					
ავთვისებ- ანობის ხარისხი:	G1	0	0,0%	5	13,3%
	G2	2	10,5%	11	24,4%
	G3	17	89,5%	28	62,2%
Chi2 = 19.2062 (p = 0.0001)					
სტადია:	1	2	10,5%	5	13,3%
	2	1	5,3%	3	9,0%
	3	16	84,2%	34	73,3%
	4	0	0,0%	2	4,4%
Chi2 = 0.342 (p = 0.5589, NS)					
ლეტალობა:	გარდ.	7	36,8%	6	13,3%
	ცოცხ.	12	63,2%	39	86,7%
Chi2 = 4.561 (p = 0.0327)					
ლიმფოციტ.	დაბალი	2	10,5%	22	48,9%
ინფილტ. :	მაღალი	17	89,5%	23	51,1%
Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)					
მეტასტაზები და ინვაზია:	MTS	6	31,6%	14	31,1%
	ინვ./ინვ.		42,1%		24,4%
	გარეშე	6/5	26,3%	11/ 20	44,4%
Chi2 = 1.8445 (p = 0.17444, NS)					
რეც. გამო ჩატ. ოპერაცია :		4	21,1%	6	13,3%
Chi2 = 0.6038 (p = 0.4371, NS)					

როგორც N8 ცხრილიდან ჩანს, 1-ლი ჯგუფის პაციენტების ასაკის საშუალო მაჩვენებელი სარწმუნოდ არ განსხვავდება მე-2 ჯგუფის პაციენტების ასაკის საშუალო მაჩვენებლისგან.

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

1-ლ ჯგუფში ასევე სარწმუნოდ ხშირად გვხვდება ლიმფოციტების მაღალი ინფილტრაციის დონე მე-2 ჯგუფთან შედარებით ($\text{Chi}^2 = 9.2442$, $p = 0.0058$).

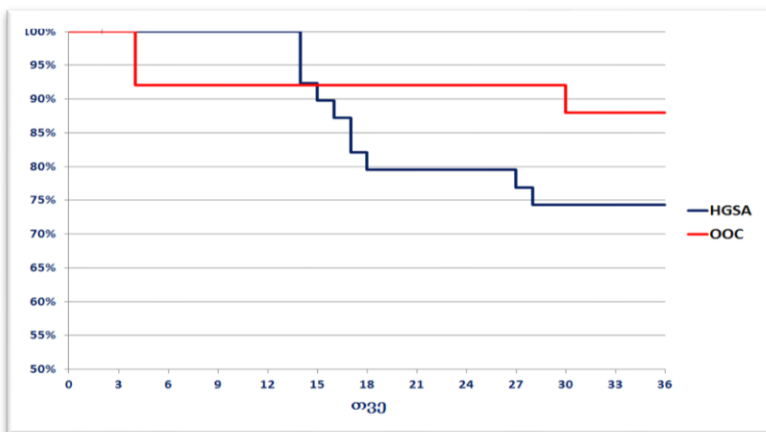
სხვა ინდიკატორებს შორის განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ვლინდება.

გადარჩენის ანალიზით შექმნილი კაპლან-მაიერის მრუდები მე-2 და მე-3 ჯგუფებისთვის მოყვანილია N3 დიაგრამაზე. კოქსის მოდელით გამოთვლილი ლეტალური შედეგის დადგომის საფრთხეთა ფარდობის მაჩვენებელი 95%-იანი სანდობის ინტერვალებით მოყვანილია N9 ცხრილში.

ცხრილი N9. კაპლან-მაიერის მრუდებით მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – High-grade სეროზული კარცინომა (HGSO); ჯგუფი 2 – სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბო (OOC).

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

დიაგრამა N3. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მაიერის მრუდები შემდეგი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – High-grade სეროზული კარცინომა (HGSO); ჯგუფი 2 – სხვა მორფოლოგიური ტიპის საკვერცხის კიბო (OOC).



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

მკურნალობის ტაქტიკის გავლენა საკვერცხის კიბოს გამოსავალზე

საკვლევი კონტინგენტი დაიყო 2 ჯგუფად. 1-ელ ჯგუფში გაერთიანდა 19 პაციენტი, რომელთაც ქირურგიულ ჩარევამდე ჩაუტარდათ ქიმიოთერაპია; მე-2 ჯგუფში კი - 45 პაციენტი, რომელთაც ქიმიოთერაპია დაენიშნათ ოპერაციის შემდგომ. აღნიშნული ჯგუფების მიხედვით საკვერცხის კიბოს მორფოლოგიური ტიპების, მკურნალობის ტაქტიკის, სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის, სტადიის, ლიმფოციტური ინფილტრაციის ხარისხის, მეტასტაზების, მეზობელ ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევების და რეციდივის გამო განმეორებითი ოპერაციების განაწილება მოყვანილია ცხრილში N10.

ცხრილი N10. მკურნალობის მეთოდის რეგიონობის მიხედვით დაყოფილი საკვლევი ჯგუფების დახასიათება ოპერაციის გამოსავლის ინდიკატორების მიხედვით.

საკვლევი ჯგუფები		ჯგუფი 1		ჯგუფი 2	
N		19		45	
ასაკი		საშუალო ± SD 62,28 ± 9,64		საშუალო ± SD 54,24 ± 14,48	
p = 0.0097					
		n=	%	n=	%
ჩატარებული მკურნალობა:	ნეოად ქ/თ /ოპერაც .	17	43,6%	2	8,0%
	ოპერაც / ადიუვ. ქ/თ	22	56,4%	23	92,0%
Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)					
ავთვისებიანობის ხარისხი:	G1	0	0,0%	5	22,0%
	G2	7	17,9%	6	26,0%
	G3	32	82,1%	13	52,0%
Chi2 = 6.5909 (p = 0.0103)					
სტადია:	1	1	4,1%	6	24,0%
	2	2	5,1%	2	8,0%
	3	33	85,7%	17	68,0%
	4	2	5,1%	0	0,0%
Chi2 = 4.7137 (p = 0.1940, NS)					
ლეიტალობა:	გარდაცვლილი	3	10,7%	7	38,9%
	ცოცხალი	25	89,3%	11	61,1%
Chi2 = 1.7513 (p = 0.1857, NS)					
ლიმფოციტების ინფილტრაცია:	დაბალი	0	0,0%	24	100,0%
	მაღალი	40	100,0%	0	0,0%
მეტასტაზები და ინვაზია:	MTS	15	38,5%	5	20,0%
	ინვ. მიმდ. ორგანოებ	13	33,3%	6	24,0%
	MTS / ინვ. გარეშე	11	28,2%	14	56,0%
Chi2 = 4.9444 (p = 0.0262)					
რეციდივის გამო ჩატარებული ოპერაც.	9	23,1%	1	4,0%	
Chi2 = 4.2054 (p = 0.0403)					

ასევე სარწმუნოა პაციენტთა სხვადასხვა ჯგუფში განაწილება ქიმიოთერაპიის ინიცირების ეტაპის (ქირურგიულ ჩარევამდე თუ ქირურგიული ჩარევის შემდეგ) მიხედვით ($\text{Chi}^2 = 9.2442$; $p = 0.0058$) და სიმსივნის ავთვისებიანობის ხარისხის მიხედვით ($\text{Chi}^2 = 6.5909$; $p = 0.0103$). მეტასტაზებისა და მიმდებარე ორგანოებში ინვაზიის შემთხვევათა სიხშირე სარწმუნოდ მაღალია high-grade სეროზული კარცინომის მორფოლოგიური ტიპის მქონე პაციენტების ჯგუფში სხვა ტიპის საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების ჯგუფთან შედარებით ($\text{Chi}^2 = 4.4944$; $p = 0.0262$). ამ ჯგუფში ასევე სარწმუნოდ მაღალია რეციდივის გამო ჩატარებული განმეორებითი ოპერაციების რაოდენობაც ($\text{Chi}^2 = 4.2054$, $p = 0.0403$). სხვა ინდიკატორებს შორის განსხვავება ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ ვლინდება.

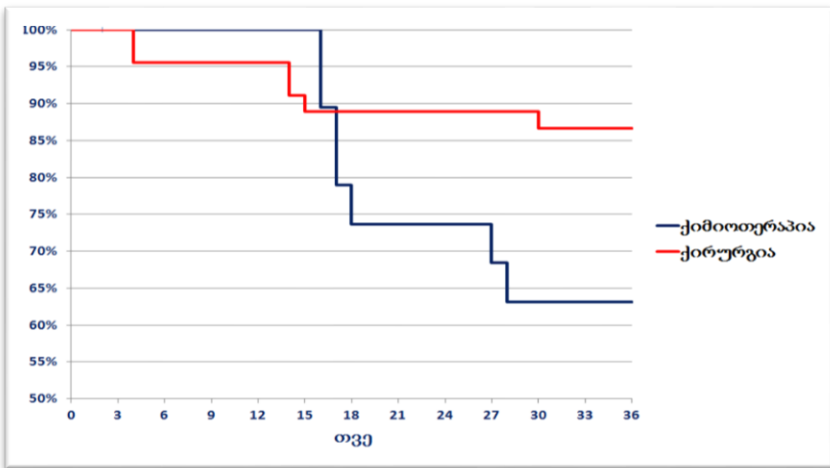
გადარჩენის ანალიზის შედეგები მოყვანილია N4 დიაგრამაზე (კაპლან-მაიერის მრუდები) და N11 ცხრილში (გადარჩენის მაჩვენებლები და აღნიშნულ ჯგუფებს შორის კოქსის მოდელით გამოთვლილი საფრთხეთა ფარდობა HR).

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

ცხრილი N 11. კაპლან-მაიერის მრუდებით მიღებული შედეგების შედარებითი ანალიზი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია; ჯგუფი 2 – პირველადი ქირურგია.

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

დაიგრამა N4. გადარჩენის ანალიზით მიღებული კაპლან-მაიერის მრუდები შემდეგი ჯგუფებისათვის: ჯგუფი 1 – ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია; ჯგუფი 2 – პირველადი ქირურგია.



მრავლობითი რეგრესიული ანალიზი

მრავლობითი რეგრესიული ანალიზი ჩატარდა საკვერცხეების სიმსივნის ოპერაციული მკურნალობის ეფექტურობაზე (ლეტალური გამოსავალზე) გავლენის მქონე რისკ-ფაქტორებისთვის (ცვლადებისათვის).

პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი $r = 0.3758$ ($p=0.009$)

მიღებული შედეგების საფუძველზე სარწმუნო რისკ-ფაქტორებად გვევლინებიან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია და სიმსივნის დიფერენციაციის დაბალი ხარისხი.

დასკვნები და რეკომენდაციები

დასკვნები

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

ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია და სიმსივნის დიფერენციაციის დაბალი ხარისხი.

რეკომენდაციები

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

გამოქვეყნებული ნაშრომები:

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

Ivane Javakishvili Tbilisi State University, Faculty of Medicine

Doctoral Program: "Clinical and translational medicine"

Khatuna Khatchapuridze

**To optimize the treatment of ovarian cancer: Complex analysis of
microscopic malignancy of the tumor and infiltrating T-
lymphocytes during cytoreductive surgery.**

The Thesis

of the dissertation submitted for the academic degree of
Doctor of Medicine (PhD)

Scientific supervisors:

Professor Dimitri Kordzaia, MD, PhD, ScD
Maia Mchedlishvili, MD, PhD

Tbilisi

2020

Introduction

Ovarian cancer is the seventh most common cancer in the world and the eighth leading cause of death. Globally, ovarian cancer is estimated to account for 239,000 new cases and 152,000 deaths each year [Aletti, 2011; Ferlay, 2013; Seagle,2017].

The high mortality rate is due to the lack of effective screening methods and the slow course of the disease. About 70-80% of ovarian cancers are diagnosed in advanced stages (III or IV) of the disease, and the relapse rate is 75%, while the five-year disease-free survival is observed in only 35% patients [Da Costa, 2015]. In the early stages of the disease, the similar rate is 70-90% [Romanidis, 2014; Rutten, 2015; Suidan,2014].

Today, the complete cytoreduction of the tumor - the "debulking" surgery – has established itself as a leading choice in the treatment of ovarian cancer.

In addition, the best results are obtained with surgery to remove the tumor in the treatment of tumors with low vascularization (with less permeability of chemotherapeutic agents in such tumors) and chemoresistant tumors (which are also poorly treated with chemotherapy) [Narasimhulu, 2015].

It is important that the complications, associated with the debulking surgery do not increase mortality rate [Narasimhulu, 2015; Chiva ,2016].

The main point of cytoreductive surgery is complete elimination of the macroscopic tumor, which often requires intervention on several organs of the abdominal cavity (resection of peritoneum, diaphragm (stripping), liver, pancreas, intestine (especially rectosigmoid, which is required in 30-50% of cases of disseminated ovarian cancer), splenectomy, cholecystectomy, appendectomy, omentectomy, salpingo-oophorectomy, hysterectomy) [Romanidis, 2014; Peiretti, 2012; Bartl, 2018].

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

It is known that the prognosis of ovarian carcinomas is significantly determined by their histological types and the degree of microscopical malignancy. Besides, according to the data of recent years, the clinical outcome and prognosis of

ovarian cancer are closely correlated with the presence of tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in the microenvironment of the tumor.

The importance of TILs has been already established in melanomas, non-small-cell lung cancer, "triple-negative" breast cancer, while in cases of the prostate, kidney, esophagus and colorectal carcinomas TILs are being actively studied and the obtained results are being used for choosing a course of immunotherapy [Schumacher, 2001; Nakano, 2001; Tsai, 2014; Zheng, 2013].

The study of TILs has been started in ovarian tumors as well. However, their prognostic and predictive value is not thoroughly clear. Data on their importance in ovarian tumors of various morphological forms are particularly poor [Zhang, 2017; Yu, 2017; Santoiemma, 2015].

Study Hypothesis

Taking into account the above, we suggest that a comprehensive morphological and immunohistochemical study of ovarian cancer, obtained using cytoreductive surgery, with an emphasis on the population of T-lymphocytes involved in immune processes, may contribute to a new understanding of the histogenesis of ovarian cancer and immune responses, which, in turn, will serve as the basis for the development of new directions in the therapy of ovarian cancer.

Aim of the study

Our study aimed to investigate the association of accumulation of Infiltrating T-lymphocytes and their types with histology of ovarian cancer tissue excised during debulking surgeries considering the degree of microscopical malignancy and the clinical stage.

Since the tumor degree of microscopical malignancy is largely associated with the prognosis of the disease, we were looking for additional molecular biological characteristics, which would determine the microscopic malignancy of various morphological forms of ovarian cancer more accurately.

Materials and Methods

The represented multicenter, retrospective-prospective study involved 64 ovarian cancer patients, who were treated in 3 hospitals - New Vision University Hospital, the First University Clinic and Caraps Medline during 2016-2019. In all three clinics, ovarian cancer was managed in accordance with the guidelines of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

A relatively small number of patients was related to the recent introduction of debulking surgery in Georgia. It is noteworthy that in advanced cases of ovarian cancer, generally the treatment was started with neoadjuvant chemotherapy and subsequent surgical treatment prevalently included a total hysterectomy and omentectomy. Since 2016, we have started the gold standard treatment of ovarian cancer - cytoreductive ("debulking") surgery with further platinum-taxane-based chemotherapy. We evaluated patients on the basis of anamnesis and clinical-instrumental examinations, considering the age and comorbidities.

The criteria for including the patients in the study

Diagnosis of ovarian cancer, adult age, performed treatment: total hysterectomy, omentectomy, debulking surgery with adjuvant chemotherapy (primary cytoreduction) or neoadjuvant chemotherapy with subsequent debulking surgery and adjuvant chemotherapy (interval cytoreduction) or secondary cytoreduction in the case of recurrent tumors.

The criteria for excluding the patients from the study

Age of the patients 80 years and older, acute hypoalbuminemia and hypoproteinemia, severe rise of the liver enzymes, presence of radiologically confirmed distant metastasis.

All patients had signed the informed consent form. The patients were divided according to age, clinical diagnosis and scale of surgery, stage of disease, microscopic malignancy of the tumor, location and histology.

Methods of Morphological Examination

Material obtained from 64 surgeries of the ovarian cancer was examined by standard histological (H&E) and immunohistochemical

(IHC) technique. Initially the tumor tissue was fixed in 10% buffer formalin for 6-12 hours. This time is perfect for retaining the antigen in the tissue and preventing the false negative results of IHC. Paraffin blocks were cut into 2-3 μm thick slices for standard histology and IHC. The IHC analysis is unique because TILs are evaluated under conditions of maintenance of histoarchitecture. (Note that the use of tissue microarrays (TMAs) is not recommended, as accurate T-lymphocyte assessments are not fully possible at this time) [Silverberg,2000].

TILs were detected by applying immunohistochemistry using "Novocastra" antibodies: CD2, CD3, CD4, CD8.

A polymeric method is used to visualize the antigen-antibody bond. In particular, Leica Biosystems Novolink Polymer Detection System. Peroxidase was detected by substrate-chromogen (DAB +). The nuclei were stained with hematoxylin.

The markers' expression was studied separately in the stromal and parenchymal components. TILs were studied at 400 X magnification (OK-10 X OB-40) by means of the light microscope- Leica DM 750. The results were compared to the histological preparations stained with hematoxylin and eosin.

Percentage of CD2⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ lymphocytes in the tumor tissue was calculated by ImageJ software.

Four different sites were selected from each specimen and the results were analyzed by two morphologists independently. In the case of two different interpretations of the results, a joint discussion was held until a consensus was reached.

Statistical Analysis

The survival of patients with the ovarian cancer was examined by using the Kaplan-Meier curves and calculations of Cox Hazard Ratio (HR). Quantitative parameters were presented as average \pm standard deviation; Comparative analysis of such data of each group was performed by using Student's t-test, while qualitative parameters were statistically analyzed by using χ^2 test. Correlations were studied by using the Pearson coefficient (r). Multiple regression analyses of factors influencing surgical intervention was

performed by logarithmic regression method. This method excluded the most unreliable factors step-by-step. Finally, when all the factors in the set of factors showed a reliable correlation, the method ended the analysis. Statistical processing of the results was performed by the statistical software IBM SPSS Statistics V22.0. As difference reliability criterion there was used (to reject the null hypothesis) $p < 0.05$.

Results and Discussion

Analysis of Clinical Material

Of all 64 incidents, there were 42 cases of the serous carcinoma, 6 cases of the endometrioid carcinoma, 6 cases of clear cell carcinoma, 6 cases of the mucinous carcinoma. Three patients were diagnosed with a primary peritoneal tumor and one patient was diagnosed with malignant Struma Ovarii (papillary thyroid carcinoma in Struma Ovarii). The above data are presented below as a table, which along with the histological type of the tumor illustrates its microscopic malignancy grade as well. Table N 1.

41 out of 64 patients were undergone the primary cytoreduction with the following adjuvant platinum-based chemotherapy, and 19 - underwent neoadjuvant chemotherapy. Secondary cytoreduction was performed in 10 cases out of 64. The patient, diagnosed with malignant Struma Ovarii underwent total hysterectomy, bilateral adnexectomy, omentectomy; later the total thyroidectomy, followed by radioactive iodine therapy.

Table N1. Tumors by histological types and degree of microscopic malignancy.

Histological type of tumor	The degree of microscopic malignancy	Number of patients
Serous carcinoma	Low-differentiated	30
Serous carcinoma	High-differentiated	5
Serous carcinoma	Moderately-differentiated	7
Endometrioid carcinoma	Moderately-differentiated	4
Endometrioid carcinoma	Low-differentiated	2
Primary peritoneal serous carcinoma	Low-differentiated	3

Mucinous carcinoma	Low-differentiated	4
Mucinous carcinoma	Moderately-differentiated	2
Clear cell carcinoma	Low-differentiated	6
Malignant Struma Ovarii	-	1

According to 2020 data , in total 13 out of 64 patients died. Ten patients from them died within 2-3 years after the surgery, two patients within a year due to the progression of the disease and one patient died from thromboembolism in the post-surgery period.

42 patients are alive. There is no information about 9 patients.

Out of 64 patients participating in the study, stage III - IV of the disease was reported in 81%. At the same time recurrence was noted in only 10 cases, resulting in secondary cytoreduction.

We performed the most radical surgeries. The scale of the surgery is presented in Table N 2.

19 of the 64 patients, enrolled in our study, received neoadjuvant chemotherapy. The chemotherapeutic pathomorphosis was moderately expressed in 11 patients of them, mildly in 6 patients and severely expressed in 2 patients. 17 out of 19 patients underwent further interval debulking surgery. The scale of the surgery is presented in Table N 3.

Table N2. Primary surgery.

N	Basic intervention	An indicator of the scale of radicalism	
		Lymphatic sections	interventions in other organs
1	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic lymph nodes	-
2	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Appendectomy, peritonectomy
3	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy
4	Total hysterectomy, omentectomy	-	Colon resection
5	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, colon resection
	Total hysterectomy,	Dissection of the pelvic and	Peritonectomy, anterior

6	omentectomy	paraortic lymph nodes	resection of the rectum, appendectomy
7	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy
8	Total hysterectomy, omentectomy	-	Appendectomy
9	Total hysterectomy, omentectomy	-	-
10	Total hysterectomy, omentectomy	-	-
11	Total hysterectomy, omentectomy	-	-
12	Total hysterectomy, omentectomy	-	-
13	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	-
14	Total hysterectomy, omentectomy	-	Total thyroidectomy
15	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy
16	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy, anterior resection of the rectum
17	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	-
18	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy
19	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy, cholecystectomy, colon resection
20	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy, appendectomy, resection of the sigmoid colon
21	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of paraortic lymph nodes	
22	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy
23	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy, colon resection, atypical liver resection, diaphragm stripping
24	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy, anterior resection of the rectum
25	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraortic lymph nodes	Peritonectomy, sigmoid bowel resection, splenectomy
26	Total hysterectomy, omentectomy	-	Peritonectomy, appendectomy, splenectomy

27	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy
28	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic, paraaortic, groin lymph nodes	Peritonectomy, splenectomy
29	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, anterior resection of the rectum, resection of the tail of the pancreas
30	Total hysterectomy, omentectomy	-	Peritonectomy, anterior resection of the rectum, sigmoidostomy, appendectomy
31	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy
32	Total hysterectomy, omentectomy	-	-
33	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, resection of the small and large intestine, splenectomy
34	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, splenectomy, ureterolithotomy
35	Total hysterectomy, omentectomy	-	-
36	Total hysterectomy, omentectomy	-	Peritonectomy
37	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, sigmoid resection, small intestine resection
38	Total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Appendectomy, peritonectomy
39	Total hysterectomy, omentectomy	-	Appendectomy, peritonectomy
40	Total hysterectomy, omentectomy	-	-
41	Total hysterectomy, omentectomy	-	-

Table N3. Interval cytoreduction operations.

N	Basic intervention	An indicator of the scale of radicalism	
		Lymphatic sections	interventions in other organs
1.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	-	-

2.	Laparotomy + biopsy, neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, colon resection
3.	Laparotomy + biopsy, neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy
4.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	-	Peritonectomy, colon resection
5.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentum resection	Dissection of the pelvic lymph nodes	Omentectomy, peritonectomy, splenectomy
6.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	-	Appendectomy
7.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	-	Appendectomy
8.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy
9.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy
10.	Laparotomy + biopsy, neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Small bowel and urinary resection
11.	Neoadjuvant chemotherapy, adnexectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	-
12.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Splenectomy
13.	Diagnostic biopsy + neoadjuvant chemotherapy	-	-
14.	Diagnostic biopsy + neoadjuvant chemotherapy	-	-
15.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy

16.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, small bowel resection
17.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	Dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes	Peritonectomy, right hemicolectomy, small bowel resection, splenectomy
18.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	-	-
19.	Neoadjuvant chemotherapy, total hysterectomy, omentectomy	-	Peritonectomy, small bowel resection

10 of 64 patients had a relapse of the disease, which required secondary cytoreduction. The scale of the secondary cytoreduction is presented in Table N 4.

Table N4. Secondary cytoreduction operations.

N	Scope of operation
1.	Recurrent tumor excision, dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes.
2.	Recurrent tumor excision.
3.	Recurrent tumor excision, dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes, peritonectomy, atypical liver resection, diaphragm stripping.
4.	Recurrent tumor excision, omentectomy, peritonectomy, dissection of the pelvic lymph nodes, splenectomy.
5.	Recurrent tumor excision, omentectomy, dissection of the pelvic and paraaortic lymph nodes, peritonectomy.
6.	Dissection of the groin lymph nodes, small bowel resection.
7.	Recurrent tumor excision from the area along the colliculus and appendix.
8.	Recurrent tumor excision, splenectomy, appendectomy.
9.	Recurrent tumor excision, omentectomy, paraaortic lymph node dissection, left pelvic lymph node dissection, left ureter resection.
10.	Recurrent tumor excision, omentectomy, pelvic and paraaortic lymph node dissection, small and large intestine resection, cystectomy.

6 out of the mentioned 10 patients are alive by 2020 data.

Morphological and Immunohistochemical Analysis of Ovarian Cancer

One of the prognostic indexes for Epithelial ovarian cancer (EOC) is the microscopic malignancy of the tumor, which is determined by routine microscopic investigation of the tumor tissue and together with the histological form of the tumor, is an important biological characteristic of cancer that determines treatment strategy.

In our study of 64 cases of ovarian cancer, we determined the degree of differentiation along with the histological type. Serous carcinoma was diagnosed in 42(66%) cases , 30 (71%) patients from them had low-differentiated form, 5 (12%) patients had high-differentiated form, and 7 (17%) patients had moderately differentiated form of serous carcinoma. Shimizu/Silverberg systems as well as “two-tier” grading systems were used to determine the tumor differentiation in serous carcinomas. In addition, the degree of differentiation was determined by application of an immunohistochemistry study technique with using the oncoprotein p53 expression.

Out of the 42 serous ovarian carcinomas, studied by us with Shimizu/Silverberg grading system, there was observed a low-differentiated option of the serous carcinoma (G3) in 30 cases, a moderately differentiated – (G2) - in 7 cases and a high-differentiated (G1) - in 5 cases. By a “two-tier” system, 37 cases of low-differentiated and 5 cases of high-differentiated of serous carcinomas were observed.

As it is known, tissue of the carcinoma is generally characterized by histological diversity, where different histostructural and differentiation sites interchange; however, it is noteworthy, that in none of the cases of the serous carcinoma of high-grade malignancy, studied by us, was observed the coexistence of sites with borderline malignant and/or high-differentiated serous carcinoma.

Thus, research has focused on various theories of cancer carcinogenesis. According to one of the theories, the development of serous ovarian cancer is a gradual process: : the borderline tumor progresses to high-differentiated and then low-differentiated serous carcinoma [Silva ,1997; Parker , 2004]. Upon

this theory, low- and high- grade serous carcinomas have a single origin. Markedly different approach to the mentioned is dualistic theory, arguing that the histogenesis of low-grade and high-grade serous carcinomas are significantly different and their development is resulted by two completely different genesis [Malpica,2004].

The results of the multiple morphological examinations, obtained by us, suggest that the histogenesis of high-grade malignancies of the ovary and low-grade malignancy potential tumors is different. We couldn't find any transformation of low-grade malignancies into high-grade malignancies. Therefore, if there are two interdependent ways of formation of the serous ovarian cancer, we suggest that the "two-tier system" for grading the microscopic malignancy of ovarian serous tumors more accurately reflects the biology of the tumor and the mechanism of its formation. Besides, in some cases assigning the moderate malignancy grade (Grade 2) according the "three-tier" system, may complicate the clinical approach and explicit treatment strategy planning.

The degree of tumor differentiation was determined by application of the IHC. Oncoprotein p53 expression was analyzed immunohistochemically according to the tumor differentiation grade."Wild" type p53 is a product of the mutated suppressor gene and is accumulated in most tumor cells as oncoprotein (oncoprotein p53). It also represents certain molecular features of tumor anaplasia [Ozaki,2010].

In those seven cases, in which "universal" grading system provided by Shimizu/Silverberg diagnosed moderately differentiated serous carcinoma, the tumor differentiation grading was determined immunohistochemically by using oncoprotein p53 (Monoclonal Antibody, Novocastra). It should be noted that, even in 30 cases of high-grade malignant serous carcinomas, the marker expression accounted for 90% (Figure N 1). nuclear expression of oncoprotein p53 is sharp, in addition, it allows outlining incorrect nuclear contours, which is one of the features of poorly-differentiated carcinomas.

In seven cases, which were classified as moderately differentiated forms (according to the Shimizu/Silverberg scheme), the percentage of marker

expression varied in the range of 49.2 -58.0%, while the sharpness in case of p53 involvement ranged from moderate to strong expression(Figure N 2).

As for 5 cases of a high differentiated serous carcinoma (G1), the expression intensity of oncoprotein p53 was from poor to moderate. Their involvement varied from 22.9 to 41.2% (Figure N 3).

We made an effort to provide insight on the microscopic malignancy grading of the tumors and evaluate it in terms of carcinogenesis of tumor cells. According to one of the hypotheses, "dualistic concept", the formation of serous carcinoma malignancies with low-grade and high-grade differentiation is by different mechanisms [Malpica,2004] .

In our study, we analyzed to what extent the formation mechanisms of highly differentiated serous and poorly differentiated serous carcinomas differ.

According to our data, none of the cases of high-grade malignancy serous carcinomas were associated with a low-grade malignancy carcinoma structures. The coexistence of the histostructure of a borderline malignant tumor with a high-grade malignancy serous carcinoma was not revealed.

Therefore, we might conclude that the theory on different histogenesis of low-grade and high-grade malignancies of serous carcinomas is right. We believe that their formation is possible in two different ways. Serous carcinomas with low malignant potential are associated with a relatively better prognosis. They are characterized by indolent disease progression. In many cases, we face all three morphologies simultaneously: benign, borderline malignant tumor and highly differentiated serous carcinoma.

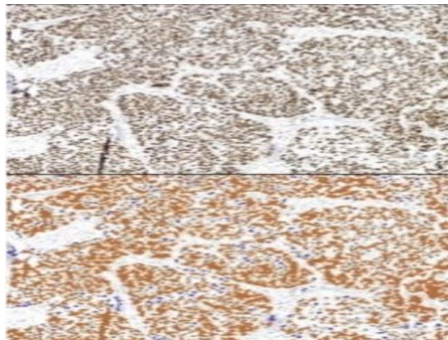


Figure1. 90% nuclear expression of oncomarker p53 in ovarian serous carcinoma of low differentiation with solid growth. . Marker's expression is evaluated by the computer program ImageJ (oc.10 x ob.20).

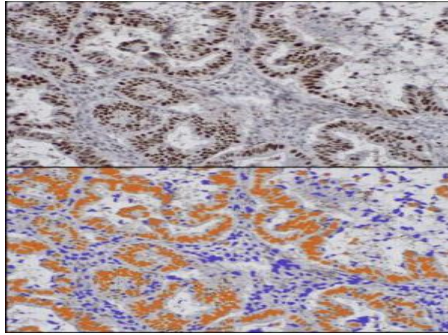


Figure2. Ovarian serous carcinoma: moderately differentiated (Grade 2 / scores 7 -according the Shimizu/Silverberg's universal system); low differentiated (Grade 3 - according „two tier“ system). Nuclear expression of oncomarker p53 (oc.10 x ob.20).

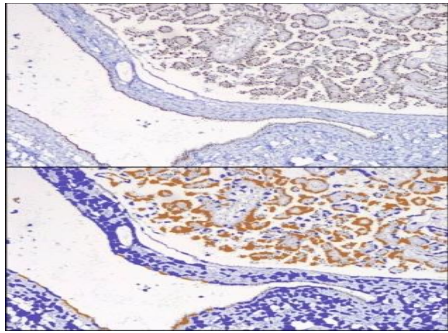


Figure 3. Ovarian invasive serous carcinoma of low malignancy (Grade 1) coexisted with the serous cystadenofibroma. Nuclear expression of oncomarker p53 (oc.10 x ob.20).

According to our data, low-malignant serous carcinomas are predominantly associated with serous cystadenoma and cystadenofibroma, and in case of low-malignant serous carcinomas the borderline malignant tumor foci almost always are observed (Figure N4,N5).

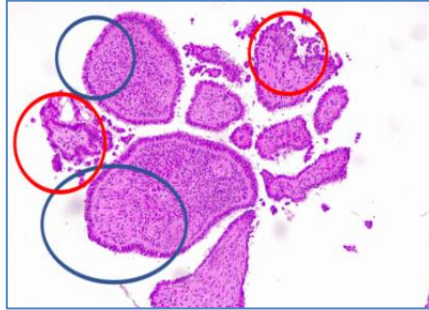


Figure 4. Ovarian invasive serous carcinoma of low malignancy (Grade 1) . Borderline ovarian serous carcinoma developed from serous cystadenofibroma. Red circles border the malignant tissue. Blue circles border the cystadenofibroma (Hemotoxin & Eosin. oc.10 x ob.10).

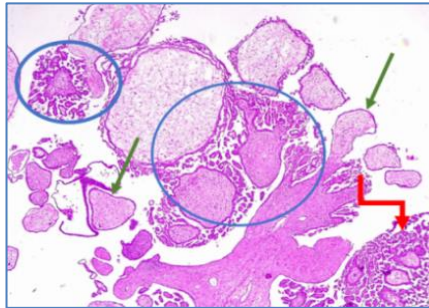


Figure 5. Three pathologies developed simultaneously: Ovarian Serous carcinoma of low malignancy (red arrow) developed on the basis of serous cystadenofibroma (green arrow) and borderline tumor with micropapillae and low- and moderate nuclear atypia (blue circles) (Hemotoxin & Eosin. oc. 10 X ob.10).

As mentioned previously, based on our data, low-malignant serous invasive carcinomas are predominantly associated with cystadenoma and borderline serous malignant processes. In terms of immunohistochemistry, the intensity of oncoprotein p53 expression is poor or moderate in highly differentiated serous cancer, whereas it is weakly positive in serous cystadenoma; the intensity and percentage of marker involvement in cystadenofibroma is increased. It is noteworthy that in some cases routine morphological examination makes it difficult to differentiate the benign processes - serous cystadenoma or serous cystadenofibroma - from serous

malignant formations with the borderline malignancy, especially when the slice is tangential.

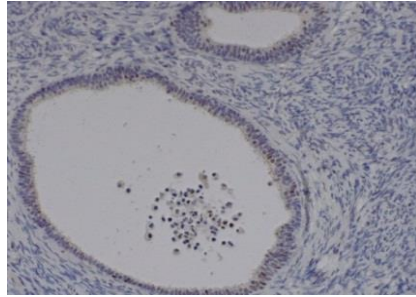


Figure 6. Cysts inside the ovary. Weak expression of oncomarker p53 in numerous cells (oc.10 x ob.20).

Therefore, we assume it would be important to separate these two biologically different processes with additional immunohistochemical analysis by using oncoprotein p53 in serous carcinomas with borderline malignancy (Figure N6, N7, N8).

We studied TILs by immunohistochemical research method, and the percentage of results was evaluated by computer software: ImageJ.

Immunohistochemical examination allowed us to identify and analyze the expression features of T-lymphocytes CD2+, CD3+, CD4+, CD8+ with the maintenance of tumor histoarchitectonics in the main tissue of ovarian cancer, omentum and peritoneum, as well as in metastases, formed in other organs.

As mentioned above, our data reported 6(9.3%) cases of endometrioid carcinoma, formed at the background of ovarian endometriosis. At this time, tumor-infiltrating T-cells (CD2+, CD3+, CD4+, CD8+) are almost absent in the cancer parenchyma (Figure N 9). In addition, CD3 expression in stroma is detected in less than 1% of lymphocyte cells (Figure N10). CD4/CD8 are present in equal amounts (0.9% / 1%) CD2 - expression is not observed.

The expression of CD2, CD3, CD4, and CD8 in ovarian endometrioid carcinomas did not differ according to tumor differentiation grading, nor did we see a statistically significant difference between bilateral ovarian endometrioid carcinomas and unilateral forms.

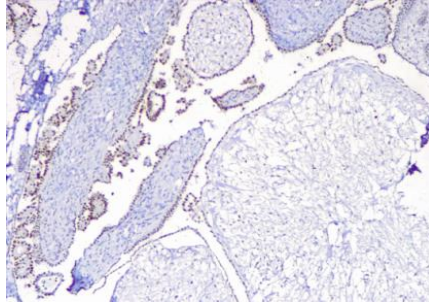


Figure 7. Two simultaneous pathologies in ovarian tissue: benign- and borderline tumors. Weak to moderate expression of oncomarker p53 in borderline serous tumor; weak expression - in numerous cells of serous cystadenofibroma (oc.10 x ob.20).

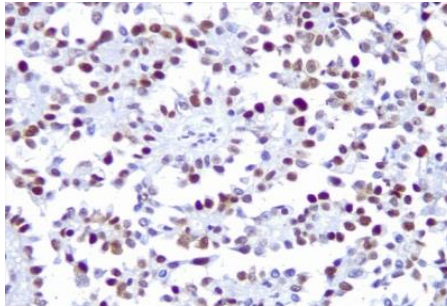


Figure 8. Moderate to sharp nuclear expression of oncomarker p53 in micropapillary structures of borderline tumor (oc.10 x ob.20).

This suggests that the antineoplastic role of tumor-infiltrating T-lymphocytes is minimal in the case of indolent progression of the ovarian cancer. It may be assumed that in the indolent tumors, the tumor "exhausts" the local immunity.

In recent years, it has been evidenced that T-lymphocytic infiltration plays an important prognostic role in the case of serous ovarian carcinomas. The serous ovarian carcinomas were found in 66% (n42) of all cases. From them 12% (n5) are highly differentiated - and 88% (n 37) are poorly differentiated serous carcinomas. Expression of CD2, CD3, CD4, and CD8 markers has been investigated in both primary ovarian tumors and metastatic lesions. In case of highly differentiated forms, T-cell infiltration is almost absent in the

parenchyma of tumor cells, while there is a low rate of T-cell involvement, ranging from 0.8 to 6.2% in the stroma (Figure N 11).

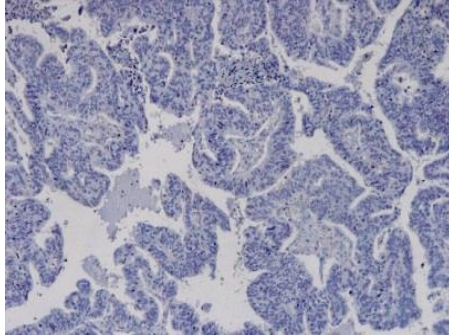


Figure 9. Ovarian tissue. Endometrioid carcinoma (Grade 2). CD3 expression in parenchyma (oc.10 x ob.40).

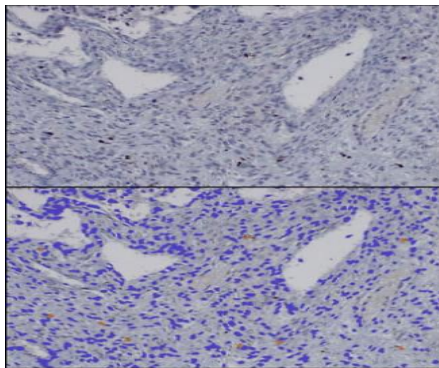


Figure 10. Stroma of moderately differentiated ovarian endometrioid carcinoma. CD3 expression is revealed 0,9% of lymphocyte cells in stromal component . Marker's expression is evaluated by the computer program ImageJ (oc.10 x ob.40).

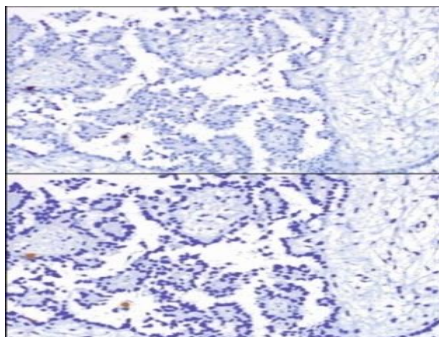


Figure 11. Ovarian serous carcinoma of high differentiation (Grade 1). CD8 expression in 0,8% of nuclear areas. Marker's expression is evaluated by the computer program ImageJ (oc.10 x ob.20).

In case of high-grade serous carcinomas, the expression of CD2, CD4, and CD8 markers was equal in the stromal component of the tumor.

In contrast to highly differentiated forms of serous carcinomas, where in the parenchyma of the cancer TILs were either absent or in low amounts, their percentage distribution in poorly differentiated forms ranges from 36.4% to 37.5% (Figure N 12, N13).

Lymphocytic infiltration in the stromal component of poorly differentiated serous carcinomas is scarce compared with tumor parenchyma and its percentage redistribution ranges from 9.5 to 12.4% (Figure N14).

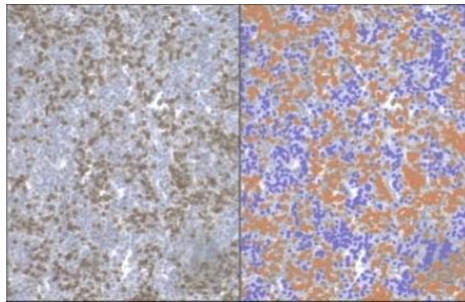


Figure 12. High-grade serous ovarian carcinoma. Tumor infiltrating CD8⁺ lymphocytes (oc.10 x ob.20).

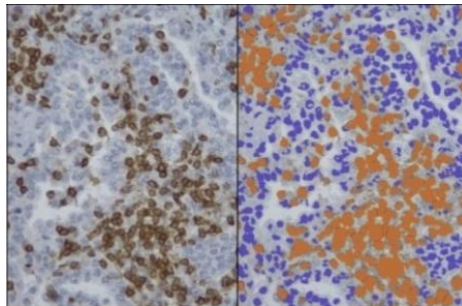


Figure 13. High-grade serous ovarian carcinoma. Tumor infiltrating CD4⁺ lymphocytes (oc.10 x ob.40).

It should be noted that the involvement of TILs in serous carcinoma metastases is not significantly different from their quantitative-qualitative distribution of the TILs infiltrate in the primary tumor tissue. In addition, the percentage of expression of CD4/CD8 markers is more or less equal.

It is interesting that, in the case of clear cell carcinomas and mucinous carcinomas, only single occurrence of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ cells are detected in the tumor stroma. TILs are not observed in the tumor parenchyma (Figure N15).

Therefore, the quantitative-qualitative rate of TILs in parenchyma and stroma of carcinomas of ovarian endometrioid, mucinous and clear cell carcinomas does not exceed 1%.

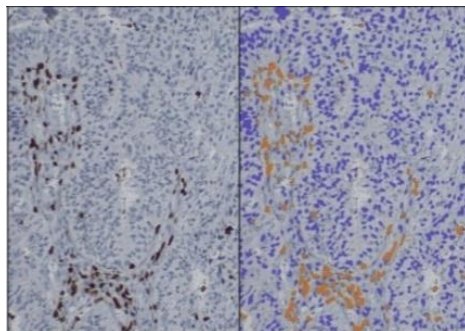


Figure 14. High-grade serous ovarian carcinoma . Tumor infiltrating CD8⁺ lymphocytes in stromal component (oc.10 x ob.40).

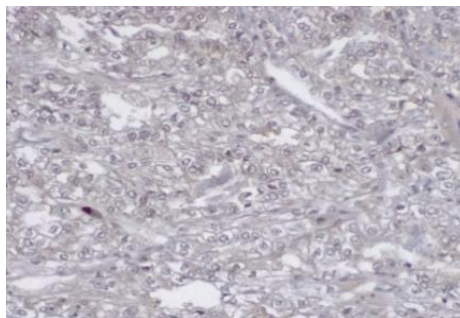


Figure 15. Ovarian clear-cell carcinoma. Tumor infiltrating CD8⁺ lymphocytes in stromal component (oc.10 x ob.40).

It should be noted that there was observed significant difference between CD4/CD8 lymphocytic infiltrations in poorly differentiated serous carcinoma.

Statistical analysis of results

The influence of the patient's age on the outcome of the operation and its other indicators

The study contingent was divided into 3 groups. The group 1 consisted of 28 patients whose age did not exceed 60 years; in the group 2 - 18 patients, whose age range was 60-65 years; in group 3 - also 18 patients over 65 years of age. Characterization of groups, morphological types of ovarian cancer, the priority of chemotherapy in treatment tactics, the degree of tumor malignancy, staging, lymphocyte infiltration, metastases and invasion of neighboring organs, recurrence of patients due to recurrent surgeries are given in Table N5.

Data from Table N5 show that the morphological type of high-grade serous carcinoma is reliably detected with a high frequency in the older age group compared to the group of patients under 60 years of age (group 2 - 72.2% and group 3 - 83.3% vs. group 1 - 39.3%). The difference is statistically significant - $\text{Chi}^2 = 7.0054$, $p = 0.0301$.

The same finding is observed for the high lymphocyte infiltration - it is more frequently detected in the older age group compared with patients under 60 years of age (group 2 - 72.2% and group 3 - 83.3% vs. group 1 - 39.3%). The difference is statistically significant - $\text{Chi}^2 = 10.2702$, $p = 0.0059$.

The difference between the other factors between the groups is not statistically significant.

The Kaplan-Meier curves created by the survival analysis for groups 1 and 2 are shown on Diagram N1. The hazard ratio of the lethal outcome with 95% confidence intervals calculated by the Cox model and is given in Table N6.

Table N5.Characterization of study age groups based on factors influencing surgery outcome.

Age group	< 60 Yrs.		60-65 Yrs.		> 65 Yrs.	
n=	28		18		18	
	Medium ± SD		Medium ± SD		Medium ± SD	
Age:	49,14 ± 8,42		62,94 ± 1,95		70,89 ± 3,89	
	n =	%	n =	%	n=	%
Conducted treatment:						
neoadjuv.chemotherapy / surgery	5	17,9%	6	33,3%	8	44,4%
surgery / adjuvant chemotherapy	23	82,1%	12	66,7%	10	55,6%
	Chi2 = 3.8698 (p = 0.1444, NS)					
Morphological type:						
HGSOC	11	39,3%	13	72,2%	16	83,3%
LGSOC	2	7,1%	1	5,6%	2	11,1%
MOC	5	17,9%	0	0,0%	1	5,6%
ENOC	5	21,4%	1	5,6%	0	0,0%
CCOC	3	10,7%	3	16,7%	0	0,0%
	Chi2 = 7.0054 (p = 0.0301)					
The degree of tumor malignancy:						
G1	2	10,7%	1	5,6%	2	11,1%
G2	7	25,0%	4	22,2%	2	11,1%
G3	18	64,3%	13	72,2%	14	77,8%
	Chi2 = 1.7737 (p = 0.7773, NS)					
Stage:						
1	6	21,4%	0	0,0%	1	11,1%
2	2	7,1%	1	5,6%	1	11,1%
3	20	71,4%	16	83,3%	14	77,8%
4	0	0,0%	2	11,1%	0	0,0%
	Chi2 = 3.718 (p = 0.7148, NS)					
Lethal Outcome:						

Dead	3	10,7%	7	38,9%	3	16,7%
Alive	25	89,3%	11	61,1%	15	83,3%
Chi2 = 5.579 (p = 0.0614, NS)						
Lymphoc. infiltration:						
Low	16	60,7%	5	27,8%	3	16,7%
High	11	39,3%	14	72,2%	15	83,3%
Chi2 = 10.2702 (p = 0.0059)						
MTS / Invasion:						
Metastases	10	35,7%	6	33,3%	4	22,2%
Inv. of nearby organs.	6	21,4%	5	27,8%	8	44,4%
MTS / without invasion	12	42,9%	7	38,9%	6	33,3%
Chi2 = 2.9134 (p = 0.5724, NS)						
Operation performed due to recurrence:						
Yes	5	17,9%	4	22,2%	1	5,6%
Chi2 = 2.0844 (p = 0.3527, NS)						

Data from Table N6 show, that the 3-year survival rate in patients of group 2 is lower by 49.1% than in patients of group 1, i.e. the probability of a lethal outcome in 3 years period after surgery in patients of 60-65 years age group is statistically significantly higher by 49.1% compared to patients with age less than 60 years.

Table N6. Results of comparative analysis conducted by Cox model for age groups 1 and 2: Group 1 - <60 yrs.; Group 2 - 60-65 years.

3 years Survival Rate after surgery	
Group 1 - <60 yrs.	89.9%
Group 2 - 60-65 yrs.	61.1%
Cox Hazard Ratio – HR	
95% confidence intervals for HR (Confidense intervals – 95%CI)	1.9651 [1.410 , 2.738]
Chi2-test	18.1094
P-value	0.00002

Diagram N1. Kaplan-Meyer curves obtained by survival analysis for age groups: Group 1 - <60 yrs .; Group 2 - 60-65 years.

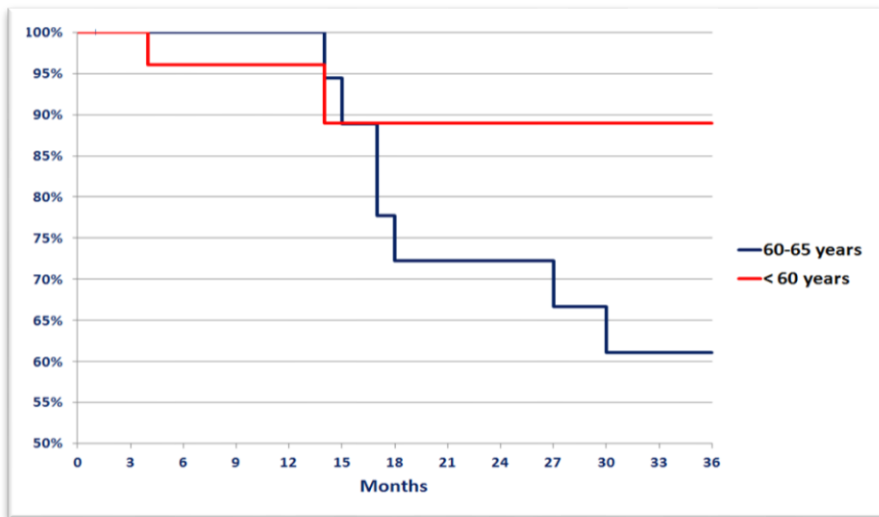
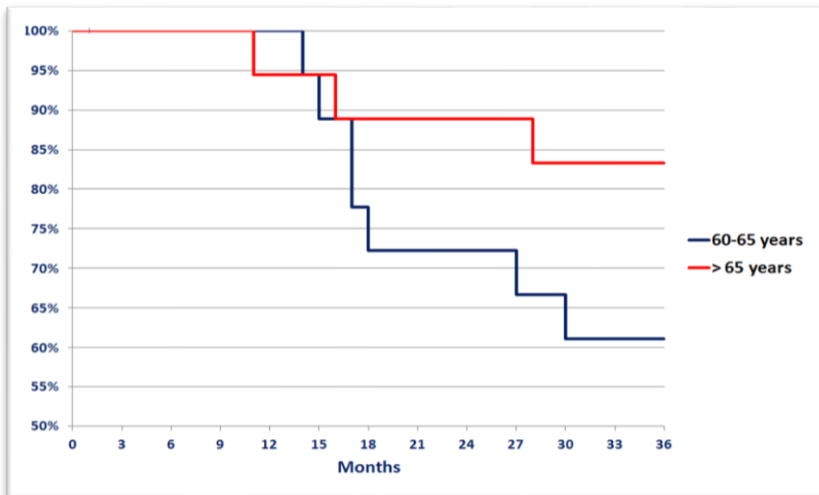


Diagram N2. Kaplan-Meyer curves obtained by survival analysis for age groups: Group 2 - 60-65; Group 3 -> 65 yrs.



The Kaplan-Meier curves created by the survival analysis for groups 2 and 3 are shown on Diagram N2. The hazard ratio of the lethal outcome calculated by the Cox model with 95% confidence intervals is given in TableN6.

Data from Table N7 show that the 3-year survival rate in patients of group 2 is lower by 57.1% than in patients of group 3, i.e. the probability of a lethal outcome in 3 years period after surgery in patients of 60-65 years age group is statistically significantly higher by 57.1% compared to patients with age more than 60 years.

Table N7. Comparative analysis of the results of the comparative analysis conducted by the Cox model for age groups: Group 2 - 60-65; Group 3 -> 65 yrs.

Survival rate 3 years after surgery	
Group 2 - 60-65 years.	61.1%
Group 3 -> 65 yrs.	83.3%
Cox Hazard Ratio (HR)	2.329
95% confidence intervals for HR (Confidense intervals – 95%CI)	[1.626, 3.336]
Chi2-test	20.470985
P-value	0.000006

Influence of morphological type and degree of lymphocyte infiltration on the outcome of ovarian cancer treatment

The study contingent was divided by 2 groups. Group 1 consisted 40 patients who had morphologically confirmed high-grade serous carcinoma; group 2 - 24 patients whose ovarian tumors were not morphologically typical for high-grade serous carcinoma. Characterization of groups by patient age, treatment sequence of chemotherapy, the degree of tumor malignancy, staging, lymphocyte infiltration, metastases and cases of invasion into neighboring organs, the distribution of patients according to recurrent surgeries due to recurrence is given in Table N8.

Data from Table N8 show that the mean age in the group of patients with morphological type of high-grade serous carcinoma is significantly higher than the mean age in the group of patients with other types of ovarian cancer (62.28± 9.64 years vs. 54.24±14.48 years).

The morphological type of high-grade serous carcinoma is detected with a high frequency in group 1 compared to patients in group 2 (group 1 - 89.5% vs. group 1 - 48.9%). The difference is statistically significant - Chi2 = 9.2442, p = 0.0058. The distribution of patients according to the degree of microscopic malignancy of cancer in study groups is also significant (Chi2 = 19.2062, p = 0.0001).

Table N8. Characterization of study groups divided by morphological type and degree of lymphocyte infiltration according to the factors influencing the outcome of the operation.

Groups	Group 1 (n=40)		Group 2 (n=24)	
	Medium ± SD		Medium ± SD	
Age	62,16 ± 9,51		57,87 ± 11,59	
	n=	%	n=	%
Morphological type:				
HGSOC	17	89,5%	23	48,9%
LGSOC	0	0,0%	5	11,1%
MOC	1	5,3%	5	11,1%
ENOC	0	0,0%	6	15,6%
CCOC	1	5,3%	5	11,1%
Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)				
The degree of tumor malignancy:				
G1	0	0,0%	5	13,3%
G2	2	10,5%	11	24,4%
G3	17	89,5%	28	62,2%
Chi2 = 19.2062 (p = 0.0001)				
Stage:				
1	2	10,5%	5	13,3%
2	1	5,3%	3	9,0%
3	16	84,2%	34	73,3%
4	0	0,0%	2	4,4%
Chi2 = 0.342 (p = 0.5589, NS)				
Lethal solution:				
Dead	7	36,8%	6	13,3%
Alive	12	63,2%	39	86,7%
Chi2 = 4.561 (p = 0.0327)				
Lymphocyte infiltration:				
Low	2	10,5%	22	48,9%

High	17	89,5%	23	51,1%
Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)				
Metastases / Invasion:				
Metastases	6	31,6%	14	31,1%
Invasion of nearby organs	6	42,1%	11	24,4%
Without MTS / invasion	5	26,3%	20	44,4%
Chi2 = 1.8445 (p = 0.17444, NS)				
Operations performed due to recurrence:				
Yes	4	21,1%	6	13,3%
Chi2 = 0.6038 (p = 0.4371, NS)				

In group 1 the level of high infiltration of lymphocytes is also significantly higher compared to group 2 (Chi2 = 9.2442, p = 0.0058).

The difference between the other indicators between the groups is not statistically significant.

The Kaplan-Meyer curves created by the survival analysis for groups 2 and 3 are given on Diagram N3. The hazard ratio of the lethal outcome calculated by the Cox model with 95% confidence intervals is given in Table N9.

Diagram N3. Kaplan-Meyer curves obtained by survival analysis for the following groups: Group 1 - High-grade serous carcinoma (HGSO); Group 2 - Other morphological types of ovarian cancer (OOC).

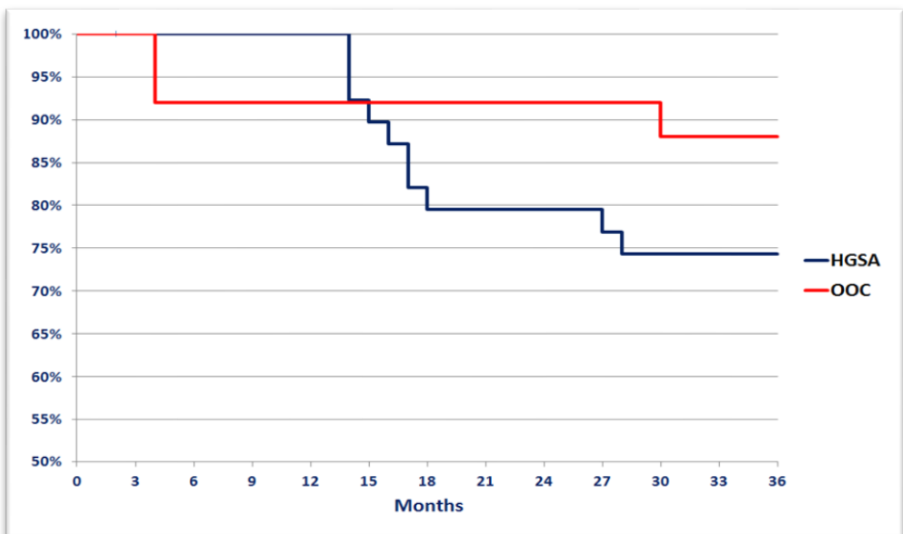


Table N9. Comparative analysis of Kaplan-Meier curve results for groups: Group 1 - High-grade serous carcinoma (HGSOc); Group 2 - Other morphological types of ovarian cancer (OOC).

Survival rate 3 years after surgery	
Group 1 – HGSOc	74.4%
Group 2 – OOC	88.0%
Cox Hazard Ratio (HR)	1.710
95% confidence intervals for HR (Confidence intervals – 95%CI)	[1.277, 2.290]
Chi2-test	11.401
P-value	0.0007

The 3-year survival rate in patients with high-grade serous carcinomas is 41.5% lower than in patients with other morphological types of ovarian cancer, ie the probability of lethal outcome in patients with high-grade serous carcinomas is 41.5% 3 years after surgery. High compared to patients with other morphological types of ovarian cancer.

The impact of treatment tactics on the treatment outcome of ovarian cancer

The study contingent was divided into 2 groups. Group 1 consisted of 19 patients who underwent chemotherapy prior to surgery; second group - 45 patients who were prescribed chemotherapy after surgery. Characterization of groups, patient's age, morphological types of ovarian cancer, the degree of tumor malignancy, staging, lymphocyte infiltration, metastases and cases of invasion by neighboring organs, the distribution of patients according to recurrent surgeries due to recurrence is given in Table N10.

Data from Table N10 show that the mean age of group 1 patients is not significantly different from the mean age of group 2 patients.

Table N10. Characterization of study groups divided according to the method of treatment according to the indicators of the outcome of the operation .

Study groups	Group 1		Group 2	
n=	19		45	
	Medium ± SD		Medium ± SD	
Age, years:	62,28 ± 9,64		54,24 ± 14,48	
	p = 0.0097			
	n=	%	n=	%
Conducted treatment:				
neoadjuvant chemotherapy / surgery	17	43,6%	2	8,0%
surgery / adjuvant chemotherapy	22	56,4%	23	92,0%
	Chi2 = 9.2442 (p = 0.0058)			
The degree of tumor malignancy:				
G1	0	0,0%	5	22,0%
G2	7	17,9%	6	26,0%
G3	32	82,1%	13	52,0%
	Chi2 = 6.5909 (p = 0.0103)			
Stage:				
1	1	4,1%	6	24,0%
2	2	5,1%	2	8,0%
3	33	85,7%	17	68,0%
4	2	5,1%	0	0,0%
	Chi2 = 4.7137 (p = 0.1940, NS)			
Lethal solution:				
Dead	3	10,7%	7	38,9%
Alive	25	89,3%	11	61,1%
	Chi2 = 1.7513 (p = 0.1857, NS)			
Lymphocyte infiltration:				
Low	0	0,0%	24	100,0 %
High	40	100,0%	0	0,0%
Metastases / Invasion:				
Metastases	15	38,5%	5	20,0%
Invasion of nearby organs	13	33,3%	6	24,0%
Without metastases / invasion	11	28,2%	14	56,0%
	Chi2 = 4.9444 (p = 0.0262)			
Operations performed due to recurrence:				
Yes	9	23,1%	1	4,0%
	Chi2 = 4.2054 (p = 0.0403)			

The distribution of patients according to and initiation of chemotherapy (before or after surgery) is also significant (Chi2 = 9.2442; p = 0.0058); According to the grade (Chi2 = 6.5909; p = 0.0103). The incidence of metastases and invasion of adjacent organs is reliably higher in the group of patients with morphological type of high-grade serous carcinoma compared with the group of patients with other types of ovarian cancer (Chi2 = 4.4944; p = 0.0262). The number of repeat surgeries due to recurrence is also significantly higher in this group (Chi2 = 4.2054, p = 0.0403). The difference between the other indicators between the groups is not statistically significant.

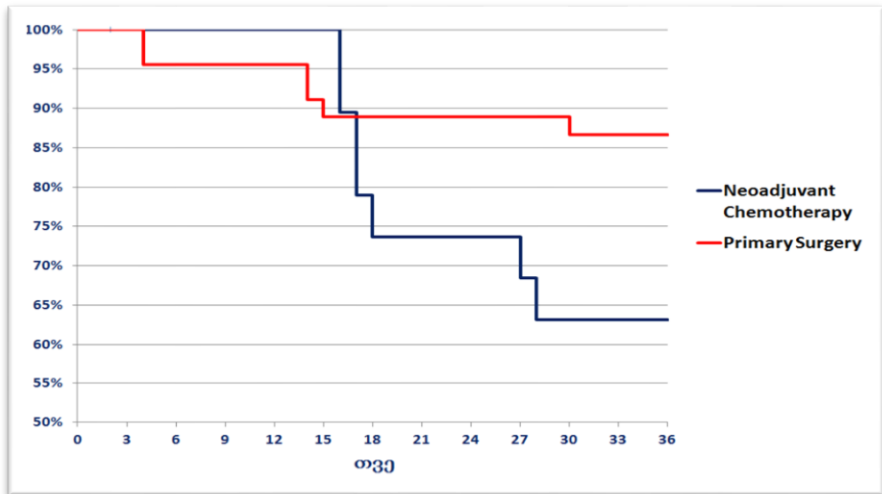
The results of the survival analysis are given on Diagram N4 (Kaplan-Meyer curves) and Table N11 (survival rates and hazard ratio calculated by the Cox model HR between these groups).

The 3-year survival rate in patients who underwent chemotherapy first and then surgery was lower by 51.6% than in patients for whom surgical treatment was selected as the primary treatment method; i.e. the probability of a lethal outcome in patients of the initial neoadjuvant chemotherapy group within 3 years after surgery is 51.6% higher than in patients of the primary surgery group.

Table N 11. Comparative analysis of results obtained by Kaplan-Meyer curves for groups: Group 1 - neoadjuvant chemotherapy; Group 2 - Primary Surgery.

Survival rate 3 years after surgery	
Group 1 - Neoadjuvant chemotherapy	63.2%
Group 2 - Primary Surgery	86.7%
Cox Hazard Ratio (HR)	2.064
95% confidence intervals for HR (Confidense intervals – 95%CI)	[1.492, 2.854]
Chi2-test	25.206
P-value	0.0001

Diagram N4. Kaplan-Meier curves obtained by survival analysis for the following groups: Group 1 - neoadjuvant chemotherapy; Group 2 - Primary Surgery.



Multiple regression analysis

Multiple regression analysis was performed for the risk factors (variables) affecting the effectiveness of ovarian cancer surgical treatment (lethal outcome).

Pearson correlation coefficient $r = 0.3758$ ($p=0.009$).

Based on the obtained results, it can be concluded that from the combination of risk factors defining the effectiveness of ovarian cancer surgical treatment (lethal outcome) neoadjuvant chemotherapy and high-grade malignancy (G3) of the tumor have significant impact.

Conclusions

1. In patients who underwent neoadjuvant chemotherapy and then surgery, the three-year survival rate was 51.6% lower than in patients for whom primary cytoreduction was chosen as the main method of treatment;
2. The carcinogenesis of high-grade and low-grade serous ovarian carcinoma is different. Low-grade carcinomas are always preceded by serous cystadenoma and/or serous cystadenofibroma which progresses into borderline malignant serous carcinomas and then into low-grade invasive carcinomas.
3. High-grade serous carcinomas are not created with underlying progression of low-grade invasive carcinomas and are the result of de novo formation. If they develop, the body's local immune response becomes stronger.
4. The involvement of oncoprotein p53 in poorly differentiated serous carcinomas of the ovary is more intense compared to highly differentiated serous carcinomas and it is advisable to specify the degree of microscopic malignancy of the tumor in cases where a moderately differentiated form is established according to the Shimizu/Silverberg system.
5. From a combination of risk factors influencing the effectiveness (lethal outcome) of ovarian cancer surgical treatment credible risk factors include neoadjuvant chemotherapy prior to surgery and a high-grade malignancy (G3) of the tumor.

Practical recommendations

1. The three-year survival rate is 51.6% lower in patients treated with neoadjuvant chemotherapy compared to those, who underwent primary cytoreduction, which once again confirms the importance of primary cytoreduction in the treatment of ovarian cancer.
2. Grading the microscopic malignancy of serous ovarian carcinomas using the "two-tier" system is more convenient in clinical practice. Besides, since the involvement of the oncoprotein p53 in poorly differentiated serous carcinomas of the ovary is more intense compared with the cases of highly differentiated

serous carcinomas, its application is recommended to specify the degree of microscopic malignancy of the tumor in cases where a moderately differentiated form is established according to the Shimizu/Silverberg system.

Published papers:

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