

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

PDL-1 MARKERİNİN VƏ SİKLOOKSİGENAZA-2-NİN (COX-2) UŞAQLIQ BOYNU XƏRÇƏNGÖNÜ XƏSTƏLİKLƏRİ VƏ XƏRÇƏNGİNİN KLİNİKASI, DİAQNOSTİKASI VƏ PROQNOZUNDA ROLU

İxtisas: 3224.01- “Onkologiya”

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **İradə Fəxrəddin qızı Soltanova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

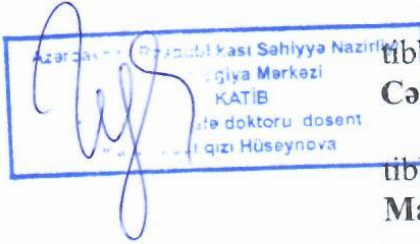
Bakı – 2022

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi
Azərbaycan Tibb Universitetində yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər: tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Nigar İsmayıl qızı Mehdiyeva

Elmi məsləhətçi: tibb elmləri doktoru, professor
Habil Kamil oğlu Muradov

Rəsmi opponentlər: tibb elmləri doktoru
Əbülfəz Ağasoltan oğlu Soltanov

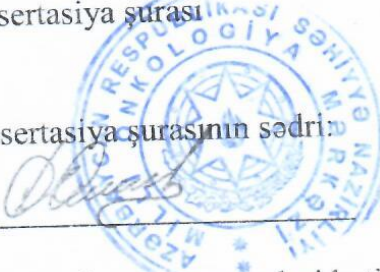


tibb elmləri doktoru, professor
Cəmilə Fazil qızı Qurbanova

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Mahmud Mir Vaqif oğlu Bağırzadə

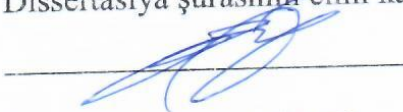
Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya
Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli
Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02
Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:



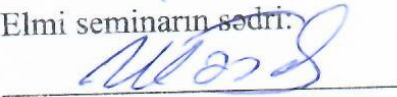
tibb elmləri doktoru, professor
əməkdar elm xadimi, akademik
Cəmil Əziz oğlu Əliyev

Dissertasiya şurasının elmi katibi:



tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Rəşad Saleh oğlu Zeynalov

Elmi seminarın sədri:



tibb elmləri doktoru, professor
Fuad Əliövsət oğlu Mərdanlı

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı. Uşaqlıq boynu xərçəngi (UBX) müasir onkologiyanın ən aktual problemlərindən biridir. İnkişaf etmiş ölkələrdə skrininq proqramlarından çox geniş istifadə olunmasına baxmayaraq, UBX xəstələrinin sayı ilbəl artmaqda davam edir¹. Təkcə 2020-ci ildə dünyada UBX ilə 604127 yeni xəstələnmə halı müşahidə edilib ki, bu da qadınlarda aşkar edilən bütün bədən xəstəliklərinin 6,5%-ni təşkil edir².

UBX-dən ölüm halları qadın əhalisi arasında 7,7% təşkil edir və 4-cü yeri tutur³. Azərbaycanda UBX bütün bədxəstəliklərin 7,6%-ni təşkil edir. Xəstəliyin standartlaşma göstəricisi 100 000 nəfərə 5,47-yə bərabərdir^{4, 5}.

ÜST-nin tövsiyələrinə görə, servikal yaxmanın sitoloji müayinəsi istər xərçəngə xəstəliklərin – servikal displaziya, istərsə də UBX-nin aşkar edilməsi üçün kifayətdir⁶.

Lakin sitoloji metodun həssaslıq göstəricilərinin nisbətən aşağı olduğunu (60-80% həddində) və həmçinin bir tərəfdən servikal epiteliumu zədələmədən HPV-nin tranzitor və ya daimi daşıyıcısı olma faktlarını və digər tərəfdən LSIL və HSIL xəstəlikləri üçün effektiv alqoritm əldə etmək zərurətini nəzərə alsaq, digər onkopatologiyalarda uğurla istifadə olunan bəzi bioloji markerlərin proqnostik əhəmiyyəti

¹ Даубасова И.Ш. О состоянии заболеваемости и смертности рака шейки матки в РК "Вестник КазНМУ", 2013, № 3 (2) 3-7.

² Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA CANCER J. CLIN., 2021;71:209–249.

³ Əliyev C.Ə., Mərdanlı F.Ə., İsayev İ.H., Əkbərov K.S., Aliyev Ş.A., Həniyyəyeva R.Ş. Uşaqlıq boynu və cismi xərçəngi. Bakı:Azərbaycan tibb Universitetinin mətbəəsi. 2016, 51s

⁴ Qaziyev, A.Y. Azərbaycanda bədxəstəliklərin epidemiologiyası, tibbi, demografik və sosial- iqtisadi aspektləri / AY. Qaziyev. - Bakı, - 2005. - 412 s.

⁵ Zeynalova Ü.Ə. Azərbaycanda uşaqlıq boynu xərçənginin epidemioloji xüsusiyyətləri // Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş dissertasiyanın avtoreferatı, Bakı, 2017, 27 səh.

⁶ www.who.cervicalcancer.html

yətinin öyrənilməsi zərurəti yaranır⁷.

Şişin molekulyar-bioloji xarakteristikasını nəzərə alan dəqiq proqnostik profilin olmaması UBX üçün etibarlı proqnozlaşdırıcı amilləri tapmaq zəminini yaradır⁸. Son illər onkologiyada mövcud olan perspektivli istiqamətlərdən biri bir sıra şişlərdə PD-1 reseptorunun liqandı PDL-1 təsir etməklə şiş əleyhinə immunitet mexanizmlərinin korreksiyasıdır⁹. Nəzarət nöqtəsi inhibitorları bir çox bədxassəli şişlərin müalicə protokoluna aktiv şəkildə daxil edilir-melanoma, qeyri-kiçik hüceyrəli ağciyər xərçəngi, urotelial xərçəng^{10, 11}.

Bu günə kimi UBX-nin müalicəsində belə preparatların istifadəsi haqqında məlumatlar çox azdır. Uşaqlıq boynu biopstatlarında bir çox xarici müəlliflər tərəfindən identifikasiya edilən daha bir perspektivli bioloji marker COX-2-dir. Bir çox tədqiqatların nəticələrinə əsasən, həm uşaqlıq boynu displaziyalarında, həm də neoplastik transformasiyasında COX-2-nin səviyyəsinin qalxması baş verir və fərqlər ekspressiyanın səviyyəsində özünü göstərir¹².

Beləliklə, yuxarıda göstərilən arqumentlər xərçəngönü xəstəliklər və uşaqlıq boynu xərçəngində COX-2 və PD-L1-in ekspressiyasının öyrənilməsinin aktual olduğunu təsdiq edir.

⁷ Cooper D.B., McCathran C.E. Cervical Dysplasia. StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.

URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430859/>

⁸ Мзарелуа Г. М. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: значение молекулярных маркеров в их диагностике и прогнозировании // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Москва, 2019, 113 с.

⁹ Davis A.A., Patel V.G. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors // J Immunother Cancer. 2019; 7: 278.

¹⁰ Ni X., Sun X., Wang D., Chen Y., Zhang Y., Li W. et al. The clinicopathological and prognostic value of programmed death-ligand 1 in colorectal cancer: a meta-analysis // Clin Transl Oncol. 2018 doi: 10.1007/s12094-018-1970-9.

¹¹ Noguchi T., Ward J.P., Gubin M.M., Arthur C.D., Lee S.H. et al. Temporally Distinct PD-L1 Expression by Tumor and Host Cells Contributes to Immune Escape // Cancer Immunol. Res. 2017, 5:106–117.

¹² Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В., Ибрагимова М.К. Прогностическое значение ki67, циклооксигеназы-2 (cox-2) и p16ink4a у больных местнораспространенным раком шейки матки // Сибирский онкологический журнал, 2016, Том 15, № 5, с. 25–32.

Tədqiqatın obyektı və predmeti. Tədqiqatda Azərbaycan Tibb Universitetinin onkoloji klinikasında 2017-2020-ci illərdə müalicə alan IA1- IIA2 mərhələsində olan uşaqlıq boynu xərçəngi ilə 70 xəstədə və uşaqlıq boynu displaziyası (UBD) diaqnozu ilə 35 xəstədə COX-2 və PD-L1 ekspressiyası müqayisəli qiymətləndirilmişdir.

Tədqiqatın məqsədi. Xərçəngünü xəstəliklərin və uşaqlıq boynu xərçənginin klinikası, diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasında PD-L1 və COX-2 markerlərinin rolunun öyrənilməsi.

Tədqiqatın vəzifələri.

1. Uşaqlıq boynu xərçəngi və displaziyası olan xəstələrin klinik-morfoloji xarakteristikalarının öyrənilməsi.

2. Uşaqlıq boynu displaziyasının ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq PD-L1 və COX-2 markerlərinin ekspressiyasının müqayisəli analizinin aparılması.

3. Uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrdə klinik-morfoloji göstəricilərlə PD-L1 və COX-2 markerlərinin ekspressiyası arasında korrelyasiyanın öyrənilməsi.

4. PD-L1 və COX-2 markerlərinin ekspressiyasının uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrin proqnozuna göstərdiyi təsiri təyin etmək.

5. Uşaqlıq boynu xərçəngi və displaziyası olan xəstələrdə PD-L1 statusu ilə COX-2-ekspressiyası arasındakı əlaqəni aşkar etmək.

Tədqiqat metodları. Tədqiqata daxil edilmə meyarı morfoloji müəyyən edilmiş UBD və UBX IA-IIA mərhələdə olması idi. Tədqiq olunan xəstələrin klinik, laborator, instrumental, morfoloji və immunohistokimyəvi üsullarının nəticələri təhlil edilmişdir. Displaziyanın ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq COX-2 və PD-L1-in ekspressiyası müqayisəli qiymətləndirilmişdir. UBX-də COX-2 və PD-L1-in səviyyələri klinik, morfoloji parametrlərdən, eləcə də müalicənin uzaq nəticələri ilə əlaqədar öyrənilmişdir.

Dissertasiya işinin müdafiyyə çıxarılan əsas müddəaları.

–PD-L1 və COX-2-nin ekspressiyası ilə UBD-nın ağırlıq dərəcəsi arasında korrelyasiya mövcuddur.

–PD-L1 və COX-2 ekspressiya səviyyələri UBX-nin bir sıra klinik və morfoloji parametrləri ilə əlaqədardır.

–PD-L1 və COX-2 reseptor statusu ilə regional və uzaq metas-

tazvermə arasında qarşılıqlı əlaqə vardır.

–PD-L1 və COX-2-nin ekspressiyasının səviyyəsi xəstəliyin proqnozlaşdırılması ilə korrelyasiya edir.

Tədqiqatın elmi yeniliyi. Azərbaycanda ilk dəfə olaraq, PD-L1 və COX-2 markerlərinin ekspressiyası xərçəngözü xəstəliklər və uşaqlıq boynu xərçəngində tədqiq edilmişdir. Servikal displaziyanın ağırlıq dərəcəsi ilə PD-L1 və COX-2 markerlərinin ekspressiya səviyyəsi arasında qarşılıqlı əlaqənin olduğu göstərilmişdir. Tədqiqat zamanı PD-L1 və COX-2-nin reseptor statusu ilə müəyyən klinkimorfoloji göstəricilər arasında korrelyasiya əlaqələri aşkar edilmişdir. Öyrənilən markerlərin ekspressiyasının xəstəliyin gedişatı və nəticəsinə, o cümlədən, residivlərin, metastazların tezliyinə təsiri müəyyən edilmişdir. Sağ qalma göstəricilərinin PD-L1 və COX-2-nin reseptor statusundan asılı olması nümayiş etdirilmişdir. UBX xəstəliyinin klinik gedişatının dəqiqləşdirilməsi və xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında PD-L1 və COX-2-nin ekspressiyasının təyin edilməsinin əhəmiyyəti ardıcıl olaraq sübut edilmişdir.

Dissertasiya işinin nəzəri və praktiki əhəmiyyəti. Elmi işin nəticələri UBX-nə terapevtik yanaşmaları optimallaşdırmağa, adyuvant sistem müalicəsinə ehtiyacı olan yüksək residiv riskli xəstələrin qrupunu ayırmağa imkan verəcək. Servikal intraepitelial displaziyalarda xəstəliyin ağırlaşması riskini qiymətləndirmək, konservativ müalicə və ya cərrahi manupulyasiyanın məqsədəuyğunluğunu konkretləşdirmək üçün PD-L1 və COX-2 reseptorlarının diaqnostikası vasitəsilə UBD-nin diaqnostik alqoritmini unifikasiya etmək mümkün olacaq. Dissertasiya işinin nəticələrindən onkoloqlar, onkoginekoloqlar və patomorfoloqlar gündəlik fəaliyyətində istifadə edə bilirlər.

Dissertasiyanın aprobasiyası. Dissertasiyanın əsas materialları “İnsan genetikası və genetik xəstəliklər” beynəlxalq elmi-praktik konfransda (Bakı, 2020 il), professor M.M.Davatdarovanın anadan olmasının 85 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransda (Bakı, 2020 il), Tamerlan Əliyevin 100-illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktiki kongresdə (Bakı, 2021 il), MBD və Avrasiya ölkələrinin onkoloq və radioloqlarının XI və XII qurultayında (2020, 2021 il), Doktorantların və Gənc tədqiqatçıların XXIV Respublika

Elmi Konfransında (2021 il), Molekulyar onkologiya üzrə VI Ümumrusiya konfransında (2021 il) məruzə edilmiş və müzakirə olunmuşdur

Dissertasiya işinin aprobasiyası Azərbaycan Tibb universitetinin şöbələrarası konfransında (Bakı, 08 oktyabr 2021-ci il), Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdində fəaliyyət göstərən FD 1.02 Dissertasiya şurasının Elmi seminarının iclasında (Bakı, 12 dekabr 2021-ci il, protokol №8) məruzə və müzakirə olunmuşdur.

Dissertasiyanın əsas nəzəri və praktiki müddəaları dərc olunmuş 20 elmi işdə öz əksini tapmışdır. Onlardan 6 məqalə və 4 tezis Azərbaycanda, 4 məqalə və 6 tezis xaricdə dərc olunmuşdur.

Tədqiqatın nəticələrinin tətbiqi. İşin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin klinisistləri və patomorfoloqlarının praktiki fəaliyyətində istifadə olunur.

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universitetində yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya 170 səhifəlik kompüter mətni ilə rus dilində yazılmışdır (247.107 işarə), giriş (9.400 işarə), ədəbiyyat icmal (48.144 işarə), material və metodlar (15.713 işarə), şəxsi tədqiqatları əks etdirən 3 fəsildən (49.733+31.330+24.415 işarə), yekundan, nəticələrdən, praktiki tövsiyələrdən (29.200 işarə) və 217 ədəbiyyat mənbəyini ehtiva edən ədəbiyyat siyahısından (36.858 işarə) ibarətdir. Dissertasiyaya 10 şəkil, 53 cədvəl və 9 qrafik daxildir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat obyektini 2017-2020-ci illər ərzində Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında cərrahi məalicə almış IA1-IIA2 mərhələsində olan 70 UBX xəstə və Milli Onkologiya Mərkəzində nəzarət altında olan uşaqlıq boynu displaziyası (UBD) olan 35 xəstə olmuşdur. Tədqiqatdan çıxarılma meyarı ilkin klinik müayinə zamanı parametriuma invaziyasının və uzaq metastazların (xəstəliyin IIB, III və IV mərhələsi) olması, qeyri-rezektabel, aparılmış neo-adyuvant terapiya, residiv halları və həmçinin anamnezdə müşayiət edən, lokalozasiyasına görə fərqli olan və sistemli müalicə aparılan

(kimyəvi və ya hormon terapiyası) digər onkoloji xəstəliyin olmasıdır.

Tədqiqat kontingenti 105 xəstədən ibarət olub. Onlardan 70 nəfərində (66,7%) – UBX, 35 (33,3%) – müxtəlif dərəcəli displaziyaya malik olub. Xəstələrin yaşı 30 – 71 arasında olmuşdur. UBX xəstələrinin orta yaşı $50,2 \pm 1,0$, UBD xəstələrinin orta yaşı $40,7 \pm 1,5$ olmuşdur. UBX ilə xəstələnmə hallarının $2/3$ –dən çoxu 40-59 yaş qrupuna təsadüf etmişdir (51 xəstə, 72,8%; $p < 0,001$, $F = 28,923$). UBX xəstələri arasında 19 (27,1%) qadın menopauza, 27 (38,6%) qadın premenopauzadan, 24-ü (34,3%) isə aktiv menstruasiya dövründə olub. UBD xəstələrinin sayı müvafiq mərhələyə aid olmaqla 3 (8,6%), 2 (5,7%) və 30 (85,7%) olmuşdur. Əməliyyatdan əvvəlki mərhələdə, bütün hallarda UBD diaqnozu histoloji metodla təsdiq edilib. Sitoloji müayinə UBD diaqnozu qoyulmuş 18 (25,7%) qadınla aparılıb. UBD qrupunda yaxmanın sitoloji müayinəsi bütün hallarda aparılıb (35 xəstə). UBX olan xəstələrdə 18 haldan 15-də (83,3%) sitoloji və histoloji diaqnozlar bir-birinə uyğun olmuşdur. UBD qrupunda uşaqlıq boynu biopsiyası 35 haldan 30-da (85,7%) sitoloji diaqnozu tədiq edib. Morfoloji tədqiqat nəticəsində tərkibində CIN I – 7 (20,0 \pm 6,8%), CIN II – 13 (37,1 \pm 8,2%) və CIN III – 15 (42,9 \pm 8,4%) olan UBD xəstələrinin qrupu və UBX xəstələrinin (70 nəfər) qrupu formalaşdırılmışdır.

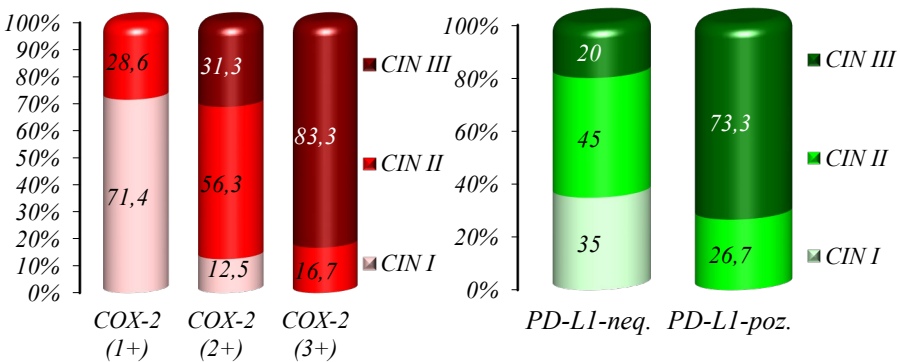
UBD və UBX-nin morfoloji diaqnostikasında uşaqlıq boynundan götürülmüş yaxma və biopstatların sitoloji və histoloji tədqiqatları aparılmışdır. Sitoloji tədqiqatın nəticələrinin təsviri Bethesda təsnifatına əsaslanır (Bethesda, 2015). Histoloji müayinə “Microm HM 325 (ThermoScientific)” mikrotomunda alınmış və sonradan hematoksilin-eozin ilə boyanmış (boyama üçün aparat “Varistain Gemini ES” ThermoScientific) parafin bloklarının kəsiklərində aparılıb. PD-L1 və COX-2-nin immunohistokimyəvi ekspressiyasının xüsusiyyətlərini öyrənmək üçün “Medaysis” şirkətinin PD-L1 və COX-2-yə qarşı kommersiya monoklonal dovşan anticisimləri (Rabbit Anti-COX2) istifadə edilmişdir. Histoloji və immunohistokimyəvi preparatların mikroskopiyası zamanı “AxioScope A14” mikroskopu vasitəsilə analiz və fotoşəkillərin çəkilməsi identik şəraitlərdə aparılıb.

Alınmış nəticələrin statistik emalı diskriminant - χ^2 -Pearson, qeyri-parametrik variasiya – H-Kruskal-Wallis və reqressiya (Kap-

lan-Meyer prosedura) analizi üsulları ilə SPSS-26 proqramında aparılmışdır. Fərqi statistik dürüstlüyü $p < 0,05$ qəbul edilmişdir.

UŞAQLIQ BOYNU DİSPLAZİYASI ZAMANI PD-L1- VƏ COX-2-NİN EKSPRESSİYASININ ÖYRƏNİLMƏSİNDƏN ALINAN NƏTİCƏLƏR

UBD xəstələrinin yarımqruplarında orta yaş aşağıdakı kimi olub: CIN I - $41,4 \pm 2,6$; CIN II - $41,8 \pm 3,2$; CIN III - $39,3 \pm 1,9$ ($P=0,734$, $F=0,312$). CIN xəstələrində histoloji preparatların COX-2-yə qarşı anticişimlərlə immunohistoloji rənglənməsi nəticəsində displaziyanın ağırlıq dərəcəsi ilə ekspressiya arasında müəyyən qanunauyğunluq olması aşkar edilib. Belə ki, CIN I üçün zəif boyanma (bütün halların $71,4 \pm 17,1\%$ -i) xarakterikdirsə, CIN II üçün mülayim ($69,2 \pm 12,8\%$) və CIN III üçün isə COX-2 (3+)-ə qarşı güclü reaksiya xarakterikdir ($66,7 \pm 12,2\%$), $P < 0,001$. Digər tərəfdən, CIN I zamanı 3+ səviyyəli COX-2 ekspressiyası, CIN III-də isə 1+ səviyyəli COX-2 ekspressiyası aşkar edilməyib. Anticişimlərlə PD-L1 reseptorlarına qarşı İHK (immunohistokimyəvi) reaksiyanın nəticələri 15 ($42,9 \pm 8,4\%$) UBD xəstəsində PD-L1-ə qarşı pozitiv, digər 20 ($57,1 \pm 8,4\%$) xəstədə isə neqativ olub. Burada da COX-2 ilə reaksiyada olduğu kimi PD-L1 ekspressiyası ilə CIN -nin ağırlıq dərəcəsi arasında əhəmiyyətli asılılıq müşahidə edilib (qrafik 1).



Qrafik 1. UBD-nin ağırlıq dərəcəsinin PD-L1 və COX-2 immunohistokimyəvi ekspressiyasının xüsusiyyətlərində asılılığı

CIN I xəstələrində servikal neoplaziyanın bütün halları PD-L1-ə görə neqativ olub (7, 100%). CIN II xəstələrində də PD-L1-ə qarşı neqativ variantlar üstünlük təşkil edib-9 (69,2±12,8%) xəstədə. PD-L1-ə qarşı pozitiv halların sayı isə 4 (30,8±12,8%) olub. CIN III yarımqrupunda UBD-nin PD-L1 pozitiv formalarının sayı neqativ formalardan əhəmiyyətli dərəcədə çox olub – müvafiq olaraq, 11 (73,3±11,4%) və 4 (26,7±11,4%) xəstədə, $P=0,003$, $P_H=0,003$. Beləliklə, UBD-nin ağırlaşma dərəcəsi artdıqca PD-L1 ekspressiya edən variantların artma tendensiyası izlənilir. Bununla yanaşı, CIN I yarımqrupu PD-L1-ə qarşı reaksiyanın tamamilə olmaması ilə xarakterizə olunur.

Biz həmçinin PD-L1-in statusu ilə COX-2-nin ekspressiya səviyyəsi arasında olan qarşılıqlı əlaqəni öyrənmişik. COX-2-nin ekspressiyasının 1+ səviyyəsində bütün UBD halları PD-L1-ə qarşı neqativ – 7 (100,0%) olmuşdur. COX-2-nin ekspressiyasının 2+ səviyyəsində isə PD-L1 neqativ və pozitiv variantların sayı eyni olub –hər iki hal üçün 8 (50,0±12,5%).COX-2 3+ yarımqrupunda PD-L1 ekspressiya edən variantların PD-L1 neqativ variantlara nisbətən üstünlük təşkil etdiyi müşahidə edilib – müvafiq olaraq, 7 (58,3±14,2%) və 5 (41,7±14,2%), $P=0,034$, $P_H=0,038$.

Beləliklə, servikal intraepitelial neoplaziyaların COX-2 və PD-L1-ə qarşı anticisimlərlə immunohistokimyəvi (İHK) tədqiqatlarının nəticələri göstərir ki, yüngül formalı UBD xəstəliyi PD-L1 -ə görə boyanmanın olmaması, COX-2-yə görə isə zəif səviyyəli (+1) boyanma ilə xarakterizə olunur. Orta ağırlıqlı UBD (CIN II) də PD-L1-in ekspressiyasının olmaması və COX-2 resepsiyasının orta səviyyəsi ilə, yüksək ağırlıqlı UBD (CIN III) isə PD-L1-in ekspressiyası və COX-2-yə qarşı daha güclü reaksiya (3+) ilə fərqlənir.

UŞAQLIQ BOYNU XƏRCƏNGİ ZAMANI PD-L1 VƏ COX-2-NİN EKSPRESSİYASININ TƏDQIQI

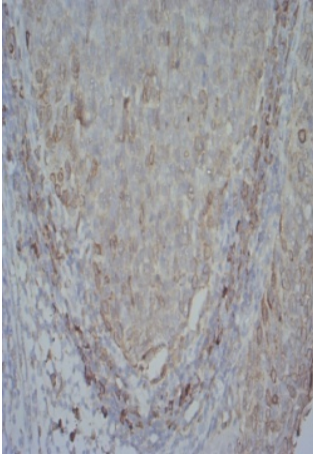
UBX olan 70 xəstədə COX-2-yə anticisimlərlə təsir müayinəsi zamanı bütün hallarda bu və ya digər dərəcədə ekspressiya müşahidə olunub. COX-2-yə qarşı neqativ reaksiya müşahidə olunmayıb. 17 (24,3±5,1%) xəstədə ekspressiyanın səviyyəsi COX-2-1+ kimi, 28 (40,0±5,9%) xəstədə – COX-2-2+ kimi və 25 (35,7±5,7%) halda isə

COX-2-3+kimi qiymətləndirilmişdir. Yaşa görə və həmçinin orta yaşa görə qiymətləndirmə zamanı müqayisə olunan qruplarda əhəmiyyətli fərqlər müşahidə edilməyib ($P=0,201$). COX-2 ekspressiya edən şişlərin histoloji strukturu aşağıdakı kimidir.

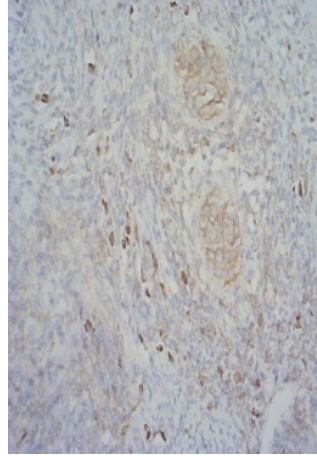
Adenokarsinoma kimi qeydə alınmış 7 haldan 3 ($42,9\pm 18,7\%$)-də reseptor status COX-2 1+, qalan hallarda isə, yəni 4 ($57,1\pm 18,7\%$)-də COX-2 2+ olmuşdur. Yastı hüceyrəli-vəzili xərçəngi olan 3 xəstənin 1 ($33,3\pm 27,2\%$)-də COX-2 1+ , 2 ($66,7\pm 27,2\%$)-də isə COX-2 2+ diaqnozu qoyuşludur. Yastı hüceyrəli xərçəngi olan 60 xəstənin 13 ($21,7\pm 5,3\%$)-də COX-2 1+, 22 ($36,7\pm 6,2\%$) –də COX-2 2+ və 25 ($41,7\pm 6,4\%$) –də isə COX-2 3+ ekspressiya aşkar edilib ($P=0,156$, $PH=0,041$).

Beləliklə, adenokarsinoma və yastı hüceyrəli-vəzili xərçəngin heç bir halında COX-2 3+ ekspressiya aşkar edilməyib. Beləliklə, COX-2-yə qarşı güclü reaksiya nümayiş etdirən bütün şişlər yastı hüceyrəli xərçəngə aiddir.

UBX COX-2-nin İHK tədqiqinin nəticələri COX-2 ekspressiya edən UBX-ni ətraflı xarakterizə etməyə imkan verir (Şəkil 1). Belə ki, COX-2-yə qarşı pozitiv reaksiya verən hüceyrələr əsasən şişin stromasında təyin olunurlar-62,9% (44 halda). COX-2-yə qarşı müsbət reaksiya verən hüceyrələrin lokalizasiyası əsasən subepitelial toxumalar/ektoendoservikal epiteliuma uyğun gəlir - 48 halda (68,6%). COX-2-yə müsbət reaksiya adventisiyada yalnız 18 (25,7%) halda müşahidə edilib. Ayırı-ayrı pozitiv hüceyrələrin aşkar edilməsinə baxmayaraq, İHK reaksiya zamanı limfatik düyünlərin kəsiklərində COX-2-nin ekspressiya olunmaması müəyyən edilib. Adenokarsinomalar və adenoskvamoz xərçəngi COX-2-yə qarşı müsbət reseptor statusu (1+ və 2+) ilə xarakterizə olunsa da, yüksək səviyyəli ekspressiya (3+) burada qeyd olunmur. Limfoid-makrofaqal infiltratların (LMİ) COX-2-pozitivliyi əsasən 0-50% intervalında dəyişir (62 halda, 88,6%). UBX xəstəliyində yalnız 8 halda COX-2-nin 50%-dən yüksək ekspressiyası müşahidə edilib və bu xəstələrin 7-si LMİ-nin yüksək səviyyədə olduğu qrupa aiddir. Beləliklə, COX-2-nin yüksək səviyyədə ekspressiyası ilə LMİ-nin səviyyəsi arasında əlaqə müşahidə edilir (şəkil 1).



a) yastı hüceyrəli xərçəng



b) adenoskvamoz karsinoma

Şəkil 1. UBX şiş toxumasının COX-2 ekspressiyası.

Boyama: COX-2-yə qarşı monoklonal anticisimlər;

Böyütmə: x200.

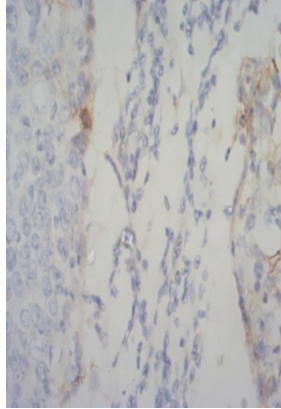
Morfoloji parametrlərin COX-2-nin ekspressiya səviyyəsindən asılılığının analizinə həmçinin həmin parametrlərin şişin ölçüsü və invazyonun dərinliyi ilə və şişin diferensiasiya dərəcəsi ilə korrelyasiyasının təyini də daxil edilmişdir. COX-2 müsbət şişlərin ölçüsünün təyini göstərdi ki, ekspressiyanın səviyyəsi 1+ olduqda 2 sm (47,1%) ölçüdə şişlər, ekspressiyanın səviyyəsi 2+ və 3+ olduqda isə 2-4 sm törəmələr üstünlük təşkil edir ($P=0,044$, $P_H=0,019$). İnvaziya ilə COX-2 statusu arasında qarşılıqlı əlaqənin öyrənilməsi nəticəsində məlum olub ki, ümumilikdə, bütün yarımqruplar üzrə dərin invazyvalı (≥ 10 mm) UBX variantları üstünlük təşkil edir, lakin COX-2-nin ekspressiya səviyyəsi artdıqca bu variantda artımı tendensiyası müşahidə edilir. Belə ki, COX-2 1+ səviyyəsində 41,2%, COX-2 2+ səviyyəsində 64,3 % və COX-2 3+ səviyyəsində isə 72,0% müşahidə edilib. Digər tərəfdən minimal invazyvalı 7 haldan 5 (71,4%-i) COX-2 1+ yarımqrupuna aiddir və yalnız 2 (28,6%) –si COX-2 3+ yarımqrupunun payına düşür, $P=0,020$, $P_H=0,045$. Müxtəlif dərəcəli diferen-

siasiyası olan törəmələrin rastgəlmə tezliyinin COX-2-nin ekspressiyasından asılılığının öyrənilməsi göstərdi ki, COX-2 1+ səviyyəli UBX-də yüksək diferensiasiyalı şişlər bütün halların yarısından çoxunu (52,9%) əhatə edirsə, COX-2 2+ səviyyəsində bu faiz 14,3%-ə enir, COX-2 3+ səviyyəsində isə törəmələrə heç rast gəlinmir. Orta və aşağı differensiasialı hallarda isə COX-2-nin ekspressiyasının artması ilə onların rastgəlmə tezliyində 47%-dən 100%-ə kimi artım müşahidə olunub, $P=0,001$, $P_H=0,002$. Lokoregionar residivlər və uzaq metastazların tezliyi üçün cavabdeh olan UBX-nin regionar metastazları neqativ proqnozlardan biri hesab olunur. Bu konteksdə limfa düyünlərində COX-2-nin ekspressiya səviyyəsindən asılı olaraq metastazların müşahidə edilmə tezliyi böyük əhəmiyyət kəsb edir. COX-2 1+ yarımqrupunda limfatik düyünlərdə metastazlar yalnız 1 (5,9±5,7%) xəstədə aşkar edildiyi halda, COX-2 2+ yarımqrupunda regionar zonada metastaz olan xəstələrin sayı 7 (25,0±8,2%) olmuşdur. COX-2 3+ xəstələrinin arasında N1 halların sayı 2 və ya müvafiq olaraq, 8,0±5,4% olmuşdur, $P=0,110$, $P_H=0,114$. Beləliklə, şişin reseptor statusundan asılı olmayaraq, COX-2 –nin istənilən ekspressiya səviyyəsində limfa düyünlərində metastazlara rast gəlmək olar. COX-2-yə görə müsbət halların arasında mərhələlərin paylanması bəzi qanunauyğunluqların mövcudluğunu göstərir. Belə ki, bütün yarımqruplar üçün xarakter xüsusiyyət IB mərhələsinin üstünlük təşkil etməsidir - COX-2 1+, 2+ və 3+ ekspressiya səviyyələrinin, müvafiq olaraq, 58,8, 75,0 və 72,0% olmasıdır. Lakin UBX olan xəstələrdə COX-2 1+ səviyyəsində IA mərhələsinin rastgəlmə tezliyi 29,4% olub ki, bu da bu mərhələdə müşahidə edilən xəstələrin 71,4% -ni təşkil edir. COX-2 3+ səviyyəsi aşkar edilən xəstələrdə IIA mərhələsi 12,0% olub ki, bu da həmin mərhələdə diaqnozlaşdırılmış bütün UBX hallarının $\frac{3}{4}$ -ünü təşkil edir, $P=0,010$, $P_H=0,035$.

Aparılan immunohistokimyəvi tədqiqatın nəticəsində UBX olan 19 (27,1±5,3%) xəstədə PD-L1-müsbətlik identifikasiya edilib, 51 (72,9±5,3%) halda isə şişlər PD-L1 neqativ olub. Müqayisə edilən qruplarda yaş xarakteristikaları oxşar olub. Belə ki, hər ikisində 40-59 yaşlı xəstələr üstünlük təşkil edib – 78,9 (15 xəstə) və 70,6% (36 xəstə), $P=0,672$, $P_H=0,367$.

PD-L1+ yalnız yastı-hüceyrəli xərçəngdə müşahidə olunub və bu zaman adenokarsinoma və yastı hüceyrəli - vəzili xərçəng halları qeydə alınmayıb.

PD-L1-ə görə pozitiv variantların əksəriyyəti, 19 haldan 14 (73,7%)-ü istər parenximada, istərsə də stromada reseptorların olması ilə xarakterizə olunub və bu zaman parenximada əsasən şiş hüceyrələri boyanır (54,4%), qalan hüceyrələr (45,6%) isə şişi infiltrasiyadən limfositlərdir (Şəkil 2).



Yastı hüceyrəli xərçəng

Şəkil 2. Uşaqılıq boynu xərçənginin müxtəlif histoloji tiplərində PD-L1-in ekspressiyasının mikroskop vasitəsilə alınmış təsviri.

Peritumoral sahələrdə PD-L1-in ekspressiyası xəstələrin 90% (70 nəfərdən 63)-də pozitiv olmuşdur. Bu zaman şiş parenxima/stromasında (14 xəstə) bütün pozitiv reaksiya hallarında peritumoral toxumalar da həmçinin PD-L1-ə görə pozitiv olmuşlar.

Xəstələrin bu kateqoriyasında PD-L1 ekspressiyası əsasən sellikli qişanın stromasında və uşaqılıq divarının əzələlərarası təbəqəsində müşahidə edilib - 81,4% (57 xəstədə). Uşaqılıq boyununun adventisiyası PD-L1-ə əsasən neqativ olmuşdur -53 xəstə, 75,7%. Ayrı-ayrı boyanmış hüceyrələrin olmasına baxmayaraq, limfa düyünlərinin tədqiqi onlarda PD-L1 ekspressiyasının olmaması qənaətinə gəlməyə imkan verir. Çünki, limfa düyünləri üçün kombinə edilmiş pozitivlik göstəricisi vahiddən kiçik olmuşdur. Bizim tədqiqatlarda PD-L1-ə

görə müsbət reseptor statusu yastı hüceyrəli UBX üçün xarakterik olmuşdur. Adenokarsinoma və yastı hüceyrəli-vəzili xərçəng hallarında isə bu zülal növü ekspressiya etməmişdir. UBX-nin son iki növündə ümumən mənfi qiymətləndirmədə şiş stromasında şiş infiltrasiya edən limfositlərin zəif boyanması müşahidə edilib.

Uşaqlıq boynu biopstatlarında LMİ səviyyəsinə xüsusi diqqət verilmişdir. Ümumiyyətlə, tədqiq olunan UBX nümunələrində orta səviyyəli LMİ 38 xəstədə (54,3%) aşkar edilib. Bu kontekstdə PD-L1-ə görə pozitiv xəstələrdə UB LMİ-də PD-L1-in ekspressiya səviyyəsi maraqlı kəsb edir. LMİ-də PD-L1-in orta səviyyədə ekspressiyası müşahidə etdirən variantlar üstünlük təşkil edib -9 xəstə, 47,4%. PD-L1 üçün 3 xəstədə müşahidə olunan yüksək səviyyəli pozitivlik göstəricisi yalnız LMİ səviyyəsi yüksək olan xəstələrdə aşkar edilib.

Reseptor statusu ilə ölçü arasında və həmçinin invaziyanın dərinliyi ilə şişin diferensiasiyası arasında qarşılıqlı əlaqələr analiz edilib. Hər iki qrupda şişin ölçüləri ≥ 2 sm olan UBX xəstələri üstünlük təşkil etmişdir, lakin PD-L1+ qrupunda onların miqdarı daha çox 89,4% (19 xəstədən 17) olduğu halda, digər qrupda 68,6% (51 xəstədən 35) olmuşdur, $P=0,079$, $P_H=0,026$. İnvaziyanın dərinliyinə görə PD-L1-ə görə pozitiv və PD-L1-ə görə neqativ UBX xəstələrində vəziyyət aşağıdakı kimidir: hər iki halda invaziyanın dərinliyi ≥ 10 mm olan şişlər üstünlük təşkil edib. Bu zaman PD-L1-in ekspressiya etdiyi qrup əhəmiyyətli dərəcədə üstünlük təşkil etmiş və xəstələrin sayı müvafiq olaraq, 84,2% (16 xəstə) və 52,9% (27 xəstə) olmuşdur, $P=0,098$, $P_H=0,013$. PD-L1-pozitiv qrupda aşağı diferensiasiya (G3) səviyyəsi olan şişlər üstünlük təşkil edib-19 xəstədən-12 halda ($63,2 \pm 11,1\%$). PD-L1-neqativ qrupda isə G2 qradasiyalı şişlərə daha çox rast gəlinib-23 ($45,1 \pm 7,0\%$) halda, $P=0,010$, $P_H=0,003$. Bizim tədqiq etdiyimiz kontingentdə PD-L1-pozitivlik aşağı səviyyəli qradasiyaya (G3) uyğun olmuşdur. Törəmələrin bu qrupunda yüksək diferensiasiyalı formalara rast gəlinmir. PD-L1-pozitiv UBX xəstəliyində regional metastazın xüsusiyyətləri də PD-L1-neqativdən fərqlidir. PD-L1+ variantlı 19 UBX xəstəsinin 8 ($42,1 \pm 11,3\%$)-də limfatik düyünlərdə metastazlar müşahidə olunduğu halda, PD-L1-neqativ formalarda həmin göstərici 2 ($3,9 \pm 2,7\%$) xəstədə aşkar edilib.

Beləliklə, servikal xərçəng hüceyrələri tərəfindən PD-L1-reseptorlarının ekspressiyası ilə limfa düyünlərə metastazvermə arasında statistik dürüst korrelyasiya aşkar edilib. Göründüyü kimi, bu fakt, həmçinin epiteliumun differensiasiyasının şiş tərəfindən tədricən itirilməsi "uzun inkişaf tarixi"nə malik uşaqlıq boynu xərçəngi üçün xarakterik olan ümumi bədxassəli prosesin bir hissəsidir və həm atipiyanın dərinləşməsi, həm də hüceyrə tərəfindən yeni xassələrin əldə edilməsi ilə xarakterizə olunur. Aydındır ki, şişin invaziyasının ölçü və dərəcəsi fərqlər mövcuddur və bundan əlavə, regionar metastazın tezliyi UBX mərhələlərinin paylanma tezliyində öz əksini tapmalıdır. UBX xəstəliyinin PD-L1-pozitiv variantlarında IA mərhələsində xəstələrə rast gəlinmir (minimal invaziyalı (<5mm) UBX yalnız mikroskop vasitəsilə təyin olunur). Hər iki qrupda İB mərhələ üstünlük təşkil edir, lakin onların payı PD-L1-pozitiv qrupda PD-L1-negativ qrupa nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə azdır (müvafiq olaraq, $57,9 \pm 11,3\%$ və $74,5 \pm 6,1\%$). Ən mühüm fakt PD-L1-pozitiv xəstələr arasında P ($42,1 \pm 11,3\%$) D-L1-negativ ($3,9 \pm 2,7\%$) ilə müqayisədə IIC mərhələsinin üstünlük təşkil etməsidir, $P < 0,001$, $P_H = 0,001$.

Tədqiqatda qarşıya qoyulan vəzifələrdən biri COX-2- və PD-L1 statusunun UBX-də residiv və metastazvermə tezliyi təsirinin və kliniki-morfoloji göstəricilər arasında olan qarşılıqlı əlaqənin öyrənilməsi idi.

Belə ki, 14 ($20,0 \pm 4,8\%$) xəstədə lokoregionar residivlərin inkişafı müəyyən edilmişdir, orta hesabla xəstənin müraciət etdiyi andan residivin inkişafına qədər olan dövr $29,3 \pm 1,2$ ay təşkil etmişdir. Residivlərin əksəriyyəti radikal histerektomiyadan sonra müşahidə olunur-14 xəstədən 13 ($92,9\%$)-də. Ümumilikdə, sadə histerektomiya və modifikasiya olunmuş radikal histerektomiyadan sonra residivlər olmamışdır və genişləndirilmiş radikal histerektomiyadan sonra residiv tezliyi $16,7 \pm 15,2\%$ təşkil etmişdir (1 xəstə), $P = 0,044$, $P_H = 0,286$. 14 residivdən 9-u ($64,3\%$) IB mərhələsinə təsadüf edir; IIC mərhələdə xəstələrdə 10 haldan 4-də residiv inkişaf etmişdir ($40,0\%$, $P = 0,341$, $P_H = 0,228$). Şişin diferensiallaşma dərəcəsi əsaslı olaraq residivlərin strukturunun tədqiqi nəticəsində bu göstəricilər arasında korrelyasiyanın olmadığı aşkar edilib. Belə ki, G1 qradiasiyalı UBX xəstələri

arasında cari dövrdə residiv müşahidə edilməyib. G2 və G3 qradiasiyalı şişi olan xəstələrin hər yarımqrupunda residiv sayı 7 olub (müvafiq olaraq $23,3 \pm 7,7$ və $25,9 \pm 8,4\%$), $P=0,132$, $P_H=0,136$. Şişin invazyası və ölçülərini nəzərə almaqla aparılan residivlərin tezliyinin təhlili ölçüsü <2 sm olan şişlərdə residivlərin müşahidə olunmadığını, bütün residivlərin 2 sm-dən böyük şişləri olan xəstələrdə inkişaf etdiyini göstərir ($P=0,048$, $P_H=0,050$). Residivlərin inkişafı ilə şişin invazyasının dərinliyi arasında əlaqə aşağıdakı kimi olmuşdur - 14 residivdən 13-ü (92,9%) şişin invazyasının dərinliyi 10 mm-dən çox olan xəstələrdə müşahidə edilmişdir. Ümumiyyətlə, invazyanın dərinliyi 5-10 mm və ≥ 10 mm olan şişlər arasında residiv tezliyi müvafiq olaraq 1 ($5,0 \pm 4,9\%$) və 13 ($30,2 \pm 7,0\%$) təşkil edir ($P = 0,061$, $P_n = 0,064$). Limfa düyünlərinin metastazları (N1) olan xəstələrdə 10 xəstədən 4 ($40,0 \pm 15,5\%$) -də residiv inkişaf etmiş, N0 olan xəstələrdə isə residivlərin sayı 10 ($16,7 \pm 4,8\%$) olmuşdur ($P = 0,088$, $P_n = 0,090$).

Tədqiqat dizaynına uyğun olaraq, biz residivlərin tezliyi ilə COX-2 və PD-L1-in ekspressiya səviyyəsi arasında mövcud olan korrelyasiyanı tədqiq etmişik. Xəstələrin COX-2 1+ yarımqrupunda 1 ($5,9 \pm 5,7\%$) residiv, COX-2 2+ yarımqrupunda, 4 ($14,3 \pm 6,6\%$) residiv, COX-2 3+ yarımqrupunda isə 14 xəstədən 9-da residiv müşahidə edilib (bütün COX-2 3+ hallarından $36,0 \pm 9,6\%$) (cədvəl 1).

Cədvəl 1

COX-2 ekspressiyanın səviyyəsindən asılı olaraq residivlərin rastgəlmə tezliyi

Residiv	COX-2 1+	COX-2 2+	COX-2 3+	Cəmi	p
Residiv yoxdur	16 $94,1 \pm 5,7\%$	24 $85,7 \pm 6,6\%$	16 $64,0 \pm 9,6\%$	56 $80,0 \pm 4,8\%$	$P=0,035$ $P_H=0,037$
Residiv var	1 $5,9 \pm 5,7\%$	4 $14,3 \pm 6,6\%$	9 $36,0 \pm 9,6\%$	14 $20,0 \pm 4,8\%$	
Yekun	17 $24,3 \pm 5,1\%$	28 $40,0 \pm 5,9\%$	25 $35,7 \pm 5,7\%$	70 100%	

Alınan nəticələrə görə, COX-2-nin ekspressiya səviyyəsinin artması ilə residivlərin tezliyi də artır. Bu yarımqruplarda residivlərin inkişaf müddəti də fərqli olur- UBX xəstələrinin COX-2 1+ yarımq-

rupunda residivin yaranmasının orta müddəti 26 ay, COX-2 2+ - 11,7±1,1 ay, COX-2 3+ - 8±0,9 ay olmuşdur (P=0,001, F=12,559).

Tədqiqatın nəticələrinə əsasən, residivin inkişafı ilə hüceyrələr tərəfindən PD-L1 markerinin yaranması arasında da müəyyən bir korrelyasiya mövcuddur. Belə ki, PD-L1-ə görə neqativ xəstələrdə residiv 51 haldan 5 (9,8±4,2%) -də, PD-L1-ə görə pozitiv qrupda isə 19 haldan 9 (47,4±11,5%) -da aşkar edilib (P<0,001, P_H=0,001) (cədvəl 2).

Cədvəl 2

PD-L1 ekspressiyasının səviyyəsindən asılı olaraq residivlərin rastgəlmə tezliyi

Residiv	PD-L1-neqativ	PD-L1-pozitiv	Cəmi	p
Residiv yoxdur	46 90,2±4,2%	10 52,6±11,5%	56 80,0±4,8%	P<0,001 P _H <0,001
Residiv var	5 9,8±4,2%	9 47,4±11,5%	14 20,0±4,8%	
Yekun	51 72,9±5,3%	19 27,1±5,3%	70 100	

Tədqiq olunan PD-L1 yarımqruplarında residivlərin yaranma müddəti də fərqli olub. Residivin inkişafının orta müddəti PD-L1-ə görə pozitiv xəstələrdə 16,3±2,1 ay, PD-L1-ə görə neqativ xəstələrdə isə 19,1±1,5 ay olub (P=0,801, F=0,067). Buna görə də, PD-L1 checkpointlərinin reseptorunun şiş hüceyrələri tərəfindən ekspressiyasının residivlərin yüksək tezliyi ilə əlaqədar olduğunu və müəyyən dərəcədə xəstəliyin mənfi proqnozu üçün cavabdeh olduğunu iddia etmək olar.

18 (25,7±5,2%) xəstədə uzaq metastazlar diaqnozu qoyulmuşdur, metastazların əmələ gəlməsinin orta müddəti 29,7 ± 1,1 ay olmuşdur. Hesablamalar göstərir ki, metastazların tezliyi ilə yaş, müalicə növü və cərrahi müdaxilə arasında heç bir qarşılıqlı əlaqə yoxdur. Ümumiləşdirsək, 18 metastazdan 13-ü (72,2%) 40-59 yaşlı xəstələrdə (P = 0,533, P_n = 0,539) aşkar edilmiş və əməliyyatların strukturunda genişləndirilmiş radikal histerektomiyada metastazların payının ən yüksək (33,3±19,2%) olmasına baxmayaraq, metastazların əsas hissəsi radikal histerektomiyadan sonra qadınlarda müşahidə

edilmişdir-18 haldən 14 (77,8%)-də, ($P=0,117$, $P_H=0,121$). Uşaqlıq boynu xərçəngi metastazlarının tezliyi şişin diferensiasiya dərəcəsinədən asılı olaraq dəyişmişdir.

Bizim tədqiqat kontingentində (13 hal) yüksək diferensiallaşdırılmış uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələr arasında, cari müşahidə dövründə heç bir metastaz müşahidə edilməmişdir. UBX-nin orta dərəcədə diferensiallaşdırılmış formaları olan 30 xəstədən 9-da ($30,0 \pm 8,4\%$) uzaq metastazlar inkişaf etmişdir. Zəif diferensiallaşdırılmış uşaqlıq boynu xərçəngində isə bu nisbət 27-xəstədən 9 ($33,3 \pm 9,1\%$) təşkil etmişdir ($P=0,061$, $P_H=0,063$). Beləliklə, uzaq metastazları olan xəstələrdə (18 hal) UBX-nin orta (9 hal) və zəif diferensiallaşmış formalarının (9 hal) faiz nisbəti eyni olmuşdur - hər biri 50,0%. Metastazların tezliyi ilə törəmənin ölçüsü arasında korrelyasiya aşağıdakı kimi olmuşdur: metastaz diaqnozunun böyük əksəriyyəti - 16 (88,9%) halda uşaqlıq boynu xərçəngi ≥ 2 sm ölçüdə olan xəstələrə qoyulmuşdur, $P = 0,067$, $P_n = 0,070$.

Minimal invaziyalı şişlərdə (<3 mm və 3-5 mm) cari müşahidə müddətində heç bir metastaz aşkar edilməmişdir. 5-10 mm invaziyalı UBX-də isə 2 ($10,0 \pm 6,7\%$) xəstədə, ≥ 10 mm invaziya halında isə 16 ($37,2 \pm 7,4\%$) xəstədə metastazlar müşahidə edilmişdir. Beləliklə, bütün metastazlar (18 hal) ≥ 5 mm invaziya dərinliyi olan UBX-nin müalicəsindən sonra inkişaf etmiş və invaziyanın dərəcəsinin artması metastazın tezliyi ilə düz mütənasib olmuşdur; bu əlaqəni rəqəmlərlə ifadə etsək, onda invaziyanın 5 mm artması metastazların tezliyinin 3 dəfədən çox artması ilə müşayiət olunmuşdur - 10,0%-dən 37,2% -ə qədər ($P=0,046$, $P_H=0,049$).

Tədqiqat kontekstində limfa düyünlərində metastazların olması ilə sonradan uzaq metastazların inkişafı arasındakı əlaqəni öyrənmək aktualdır, çünki regionar zonanın uşaqlıq boynu xərçəngi prosesinə cəlb edilməsi əlverişsiz proqnoz amili hesab olunur. Aparığımız tədqiqat işində 10 xəstənin əməliyyat materiallarında limfa düyünlərində metastazlar aşkar edilmişdir ($14,3 \pm 4,2\%$). Sonradan, onlardan 6-da ($60,0 \pm 15,5\%$) uzaq metastazlar inkişaf etmiş, regionar metastazları olmayan xəstələrdə (N0) metastazların tezliyi $20,0 \pm 5,2\%$ olmuşdur ($P=0,007$, $P_H=0,008$).

UBX-nin müxtəlif mərhələlərində olan xəstələrdə metastazların kəmiyyət bölgüsündə də fərqlər olmuşdur. Beləliklə, IA mərhələsində olan xəstələrdə heç bir metastaz müşahidə edilməmişdir, diaqnoz qoyulmuş 18 metastazdan 11-i (bu mərhələdə bütün xəstələrin $22,4 \pm 22,6\%$) IB mərhələsində olan xəstələrdə aşkar edilmişdir ki, bu da bütün metastazların $61,1\%$ -ni təşkil etmişdir; IIA mərhələsində metastazların tezliyi 1 ($25,0 \pm 21,7\%$), IIIA-də - 6 ($60,0 \pm 15,5\%$) olmuşdur, $P = 0,031$, $P_n = 0,033$. Aldığımız nəticələr müxtəlif invaziya dərəcəsi olan şişlərdə metastazların tezliyi və regional limfa düyünlərində ikincili dəyişikliklərin tezliyi ilə bağlı məlumatlara uyğun gəlir.

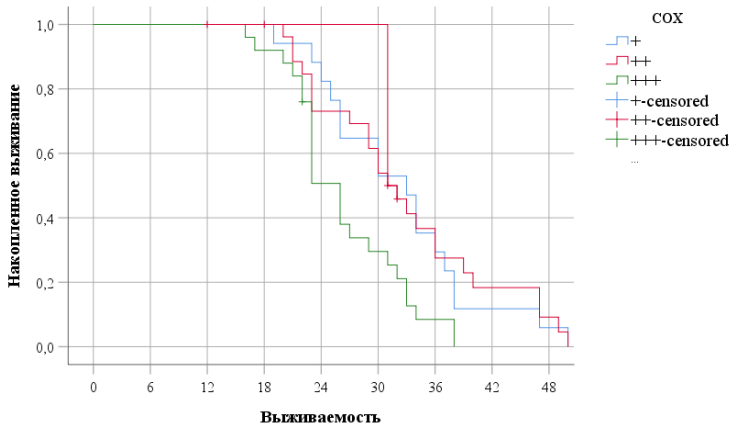
Tədqiqat proqramına uyğun olaraq, metastazların tezliyi ilə tədqiq olunan reseptorların ekspressiyası arasında qarşılıqlı əlaqə də nəzərdən keçirilmişdir. COX-2- 1+ yarımqrupuna aid xəstələrdə metastazlar 1 ($5,9 \pm 5,7\%$) xəstədə, COX-2 2+-da 8 ($28,6 \pm 8,5\%$) və COX-2 3+ yarımqrupunda 9 ($36,0 \pm 9,6\%$) xəstədə inkişaf etmişdir. COX-2-nin ekspressiya səviyyəsindən asılı olaraq metastazların yaranmasının orta dövrü də həmçinin UBX-nin COX-2 3+ formasına malik olan xəstələrdə ən qısa olmuşdur- $13,2 \pm 4,1$ ay, COX-2 2+ yarımqrupuna aid olan qadınlarda bu dövr $20,1 \pm 1,9$ ay və COX-2 1+ yarımqrupunun xəstələrində isə 28 ay olmuşdur ($P=0,044$, $F=6,124$). Beləliklə, COX-2-nin ekspressiya səviyyəsi 1+ olan şişlərin metastaz tezliyi minimal olmuşdur. COX-2 3+ ekspressiyası olan xəstələr metastazların ümumi strukturunda cüzi bir fərqə üstünlük təşkil etmişdir (aşkar edilən metastazların 18-dən 9-u, $50,0\%$, $P=0,082$, $P_H=0,085$).

PD-L1 statusunun UBX metastazına təsirinin öyrənilməsi nəticəsində bu göstəricilər arasında statistik əhəmiyyətli korrelyasiya olduğu aşkar edib. Belə ki, PD-L1-ə görə pozitiv xəstələrdə metastaz tezliyi $52,6 \pm 11,5\%$ (10 xəstədə), PD-L1-ə görə neqativ xəstələrdə isə $15,7 \pm 5,1\%$ (8 xəstədə) olmuşdur. Beləliklə, uzaq metastazları olan 18 xəstədən 10-u PD-L1-pozitiv olmuşdur - $55,6\%$ ($P=0,002$, $P_H=0,002$). PD-L1-ə görə pozitiv xəstələrin müraciətindən metastazın inkişafına qədər olan orta zaman müddəti $19,5 \pm 2,3$ ay, PD-L1-ə görə neqativ xəstələrdə isə $28,2 \pm 1,6$ ay olmuşdur, $P=0,024$, $F=6,220$. Beləliklə, bizim tədqiqat kontingentdə COX-2 reseptorunun şiş hüceyrələri tərəfindən ekspressiyası həm residivlərin tezliyində, həm də onların

əmələ gəlmə zamanında əhəmiyyətli bir artımla, PD-L1 reseptorunun ekspressiyası isə həm residivlərin, həm də metastazların tezliyində və eləcə də onların inkişaf zamanında artımla müşayiət olunub.

Son mərhələdə, COX-2 ekspressiyasının səviyyəsindən və PD-L1-resepsiyasının mövcudluğundan / və ya mövcud olmamasından asılı olaraq, UBX olan xəstələrin yaşama göstəricilərini öyrənmişik. Ümumilikdə, letal nəticə 6 halda qeyd olunub ($8,6 \pm 3,3\%$). Müşahidə müddəti 12-50 ay, orta müşahidə müddəti $31,3 \pm 1,0$ ay, orta ölüm müddəti $31,0 \pm 1,0$ ay olmuşdur. Bütün kontingent üçün residivsiz yaşamanın orta müddəti $28,0 \pm 1,2$ ay, metastazsız- $28,2 \pm 1,1$ ay və ümumi yaşama isə – $29,7 \pm 1,0$ ay olmuşdur. Hər bir öyrənilən xəstə kontingenti üçün (COX-2 1+, 2+ və 3+ yarımqrupları; UBX-nin PD-L1-neqativ və PD-L1-pozitiv variantları) residivsiz yaşama, metastazsız yaşama və ümumi yaşamanın orta qiyməti və medianı müqayisə edilib.

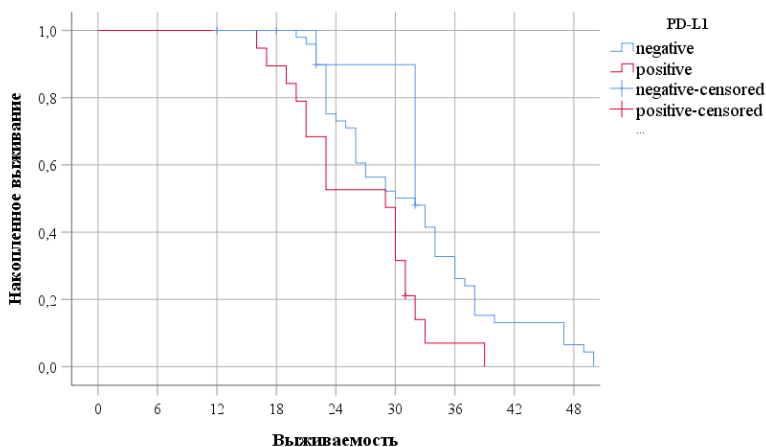
Alınan nəticələrə görə, xəstələrdə residivsiz yaşamanın orta qiyməti COX-2 1+ yarımqrupunda $32,3 \pm 2,0$ ay, COX-2 2+ yarımqrupunda $30,7 \pm 2,2$ ay və COX-2 3+ yarımqrupunda isə $24,1 \pm 1,6$ ay olmuşdur. Adı çəkilən yarımqruplarda residivsiz sağ qalma medianı uyğun olaraq, $33,0 \pm 2,6$, $30,0 \pm 1,3$ və $26,0 \pm 1,3$ ay təşkil etmişdir ($P=0,009$) (qrafik 2).



Qrafik 2. UBX xəstələrinin ümumi sağqalmasının COX-2-nin ekspressiya səviyyəsindən asılılığı.

COX-2-nin ekspressiya səviyyəsindən asılı olaraq, metastazsız yaşamanın orta qiyməti yarımqruplar üzrə aşağıdakı kimi olub: COX-2 1+ - $32,2 \pm 2,0$, COX-2 2+ - $30,2 \pm 2,0$ və COX-2 3+ - $25,0 \pm 1,3$ ay. Yaşamanın medianı müvafiq olaraq, $33,0 \pm 3,3$, $30,0 \pm 2,5$ və $26,0 \pm 1,3$ ay təşkil etmişdir ($P=0,011$). UBX xəstələrinin ümumi yaşama göstəricilərinin yarımqruplar üzrə COX-2-nin ekspressiya səviyyəsindən asılılığı cari müşahidə dövründə aşağıdakı kimi olmuşdur: COX-2 1+ - $32,8 \pm 2,0$, COX-2 2+ - $32,4 \pm 1,9$ və COX-2 3+ - $26,3 \pm 1,2$ ay. Adı çəkilən kateqoriyaların yaşama medianı xəstələrdə müvafiq olaraq, $33,0 \pm 3,3$, $31,0 \pm 1,9$ və $26,0 \pm 1,0$ ay olub ($P=0,008$). Beləliklə, COX-2-nin ekspressiya səviyyəsinin 1+ dan 3+-a kimi dəyişməsi istər yaşamanın orta göstəriciləri, istərsə də medianında baş verən əhəmiyyətli azalma ilə müşayiət olunub.

UBX xəstələrində PD-L1-in ekspressiyasından asılılığa aid də identik analiz aparılıb. PD-L1 pozitiv UBX-də residivsiz sağ qalmanın orta qiyməti PD-L1 neqativ halla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə az olub, müvafiq olaraq, $23,6 \pm 1,7$ və $30,5 \pm 1,4$ (qrafik 3).



Qrafik 3. PD-L1-ə görə pozitiv UBX xəstələrinin ümumi sağqalması.

Yaşama medianında da adı çəkilən qruplar arasında fərqlər müşahidə olunub. Belə ki, PD-L1 pozitiv xəstələrdə bu parametrdə PD-L1 neqativ hallara nisbətən xeyli kiçik olub, müvafiq olaraq, $23,0 \pm 2,9$ və

30,0±2,6 ay (P=0,002). PD-L1 pozitiv UBX xəstələrində metastazsız və residivsiz yaşama PD-L1 neqativ hallara nisbətən əhəmiyyətli dərəcədə az olub, müvafiq olaraq, 23,3±1,7 və 30,8±1,2 ay. Metastazsız yaşamanın median göstəriciləri aşağıdakı kimi olub: PD-L1 neqativ xəstələrdə 29,0±2,4, PD-L1 pozitiv xəstələrdə isə 23,0±2,9 ay (P=0,001). Yuxarıdakı məlumatlara uyğun olaraq, ümumi yaşama göstəricilərində də əhəmiyyətli fərq müşahidə edilib. Belə ki, PD-L1 pozitiv UBX xəstələrində ümumi yaşamanın orta göstəricisi 26,5±1,5, medianı 29,0±2,8 ay olmuşdur. Həmin göstəricilər PD-L1 neqativ UBX xəstələrində isə, uyğun olaraq, 31,7±1,2 və 32,0±2,9 ay olmuşdur (P=0,01). Beləliklə, böyük ehtimalla qeyd etmək olar ki, PD-L1 ekspressiyası xəstələrin yaşama göstəricilərinə mənfi təsir göstərir. Bu aspektdə, sistem terapiyanın sonrakı korreksiyası perspektivi ilə şişin molekulyar bioloji parametrlərini nəzərə alaraq, xəstəliyin daha dolğun mənzərəsini əldə etmək üçün uşaqlıq boynu xərçəngində göstərilən reseptorun (COX-2 ilə birlikdə) təyin edilməsi aktualdır.

NƏTİCƏLƏR

1. UBD-sı CIN III zamanı COX-2-nin intensiv ekspressiyasına əhəmiyyətli dərəcədə çox rast gəlinir ($p < 0,001$). CIN II və CIN III zamanı PDL-1 pozitiv immunohistokimyəvi statusa əhəmiyyətli dərəcədə çox rast gəlmək olur ($p = 0,003$). UBD-sı PDL-1 pozitiv statusu üçün COX-2-nin orta və ya yüksək səviyyəli ekspressiyası xarakterikdir ($p = 0,034$) [6, 16, 18].
2. PDL-1 statusu ilə UBX-nin mərhələsi və diferensiasiyası dərəcəsi arasında bilavasitə əlaqə mövcuddur. Belə ki, I mərhələ olan şişlərdə PDL-1 neqativ halları əhəmiyyətli dərəcədə çox rast gəlinir, III mərhələdə PDL-1 pozitiv şişlər üstünlük təşkil edir ($p < 0,001$). PDL-1-pozitiv şişlər yalnız G2-3 diferensiasiya dərəcəli UBX rast gəlinir ($p = 0,010$) [9, 16].
3. UBX-də loko-regionar metastazvermə PDL-1-ekspressiyası ilə statistik etibarlı korrelyasiya edir ($p < 0,001$) [9]
4. UBX-də COX-2 intensivliyi diferensiasiya dərəcəsi ($p = 0,002$), şişin ölçüsü ($p = 0,044$) və invaziyanın dərinliyi ($p = 0,020$) ilə korrelyasiya edir [4, 5, 10, 11, 19].

5. COX-2-yə görə intensiv reaksiya göstərən UBX xəstələrində residivlərin ($p=0,035$) və metastazların ($p<0,001$) yaranma riskini əhəmiyyətli dərəcədə yüksəldir. Bu xəstələrin residivsiz ($p=0,009$), metastazsız ($p=0,011$) və ümumi yaşama ($p=0,008$) göstəriciləri statistik olaraq aşağıdır [8, 13, 14].
6. PDL-1 pozitiv status zamanı residivlərin ($p<0,001$) və metastazların ($p=0,002$) yaranma riskini statistik əhəmiyyətli artır və bu xəstələrin residivsiz ($p=0,001$), metastazsız ($p=0,002$) və ümumi yaşama ($p=0,011$) göstəricilərini statistik əhəmiyyətli azalır [13, 14, 20].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. UBX xəstəliyində PD-L1- və COX-2-nin reseptor statusunun İHK diaqnostikası CİN-nin ağırlaşması riskinin qiymətləndirilməsi üçün etibarlı metod olub terapevtik alqoritmin planlaşdırılmasında nəzərə alınmalıdır.
2. UBX xəstəliyində PD-L1- və COX-2 ekspressiyası xəstələrin klinik-morfoloji və sağqalma göstəriciləri ilə korrelyasiya edən etibarlı proqnostik faktorlardır. Biz hesab edirik ki, UBX xəstəliyinin sistemli müalicəsinin korreksiyası baxımından bu parametrlərin təyini zəruridir.

Dissertasiya mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlərin siyahısı

1. Солтанова И.Ф. Эпидемиологическая ситуация и проблема скрининга рака шейки матки в мире и Азербайджанской Республике // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, - 2019. - №2, – с 105-108
2. Солтанова, И.Ф. PD-1 как предиктор противоопухолевого иммунитета перспективы определения и возможности коррекции при раке шейки матки / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, А.Ю.Казиев //Azərbaycan Tibb Jurnalı, -2019, -№4, - с. 155-160.
3. Солтанова, И.Ф. Корреляционные аспекты повышенной экспрессии СОХ-2 и морфологических параметров опухоли при РШМ / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева // Sağlamlıq Jurnalı, - 2020. -№2, – с. 189-193
4. Soltanova, I.F. Immunohistochemical diagnostics of PD-L1 and

- COX-2 receptors in cervical neoplasia: possibilities of a differentiated approach / I.F.Soltanova, N.I.Mehdiyeva // *European Science Review*, - 2020. № 9-10, - p. 7-11
5. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И., Гасанов, И.Э. Данилова А.А. Особенности экспрессии СОХ-2 и PD-L1 в биоптатах шейки матки при разных степенях цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) // *Евразийский Онкологический Журнал*, - 2020. -№ 2, том 8, -с. 348
 6. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И., Мурадов, Х.К. Особенности стромальных капилляров стромы в процессе прогрессии рака шейки матки// *Евразийский Онкологический Журнал*, - 2020. - № 2, том 8,- с .347
 7. Soltanova, İ.F, Mehdiyeva, N.İ Prognostic significance of PD-L1 studiesin cervical dysplasia // *İnsan genetikası və genetik xəstəliklər beynəlxalq elmi-praktik konfransın materialları*, - 2020.- s.117
 8. Солтанова, И.Ф. Возможности дифференцированного подхода к прогнозу рака шейки матки // Prof. M.M.Davatdarovanın anadan olmasının 85 illik yubileyinə həsr olunmuş beynəlxalq elmi konfransın materialları, - Bakı, -2020.- s.190
 9. Soltanova, I.F. Clinical and prognostic analysis of the expression of PD-L1 and COX-2 receptors in cervical cancer patients with lymph node metastases” / I.F.Soltanova, N.I.Mehdiyeva // *The European Journal of Biomedical and LifeScience*, - 2021. -№ 1-2, – p 3-7
 10. Soltanova I.F. Significance of theexpression of PD-L1 and COX-2 receptors in the complex diagnosis of cervical neoplasia / I.F.Soltanova, N.I.Mehdiyeva // *Вестник современной и клинической медицины*, - 2021.-Т.14, -№3, -с.44-50
 11. Солтанова, И.Ф. Иммуногистохимическая диагностика PD-L1 и СОХ-2 рецепторов при цервикальных неоплазиях: возможности дифференцированного подхода // *Azərbaycan Onkologiya Jurnalı*, - 2021. -№2, – с. 116-121
 12. Солтанова, И.Ф. Особенности PD-L1-рецепции различных гистоструктур при PD-L1-позитивном РШМ / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, А.С. Исманлы // *Sağlamlıq Jurnalı*, - 2021. -№2, -с .112-118

13. Солтанова, И.Ф. Клинико-прогностический анализ экспрессии рецепторов PD-L1 и СОХ-2 у больных раком шейки матки с метастазами в лимфатических узлах / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева // Современная наука: серия - Естественные и технические науки, - 2021. - №11, с – 150-156.
14. Солтанова, И.Ф. Молекулярно-биологические параметры (PD-L1 и СОХ-2- рецепторы) и прогноз РШМ / И.Ф.Солтанова, Н.И.Мехдиева, Г.И.Керимова // Azərbaycan Onkologiya Jurnalı, - 2021. - №2, – с. 32-35
15. Солтанова, И.Ф. Динамика морфологических изменений и количественная оценка рецепторов противоопухолевого иммунитета (PDL-1) при CINIII // Международный научно-практический конгресс, посвященный 100-летию профессора Тамерлана Алиева, -Баку; -2021, -с. 116
16. Солтанова, И.Ф. Мехдиева, Н.И., Керимова, Г.И., Исманлы А. PD-L1-позитивный рак шейки матки морфометрические особенности опухоли // Евразийский Онкологический Журнал, - 2021. - том 9,- с.156-157.
17. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И., Казиев, А.Ю. Особенности гистодифференциации и регионарного метастазирования PD-L1-позитивного РШМ // Парадигмы лекарственной терапии у онкологических больных, - Обнинск; - 2021, -с.26
18. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И. Взаимосвязь PD-L1 позитивности рака шейки матки с клинической стадией и объемом проведенной терапии // Успехи молекулярной онкологии, VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, - 2021, том 8, № 4, с.132-133
19. Солтанова, И.Ф., Мехдиева, Н.И. Перспективы диагностики PD-L1- и СОХ-2-рецепции при дисплазиях шейки матки // Успехи молекулярной онкологии, VI Всероссийской конференции по молекулярной онкологии, - 2021, том 8, № 4, с.151-152
20. Soltanova İ.F. PD-L1 reseptorlarının ekspressiyası və uşaqlıq boynu xərçəngi olan xəstələrin yaşaması – xəstəliyin proqnozunu qiymətləndirmək üçün yeni yanaşmalar // Doktorantların və Gənc tədqiqatçıların XXIV Respublika Elmi Konfransını, 2021, s.56

Abbreviaturalar

- CIN – cervical intraepithelial neoplasia
COX-2 – tsiklooksigenaza-2
HSIL – high-grade squamous intraepithelial lesion
İHK – immunohistokimyəvi
LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesion
PD-L1 – programmed death ligand 1
UBD – uşaqlıq boynu displaziyası
UBX – uşaqlıq boynu xərçəngi
ÜST – Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı

Dissertasiyanın müdafiəsi 01 " aprel 2022-ci il tarixində saat 14:00 -da Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin nəzdindəki FD 1.02 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Ünvan: AZ 1122, Bakı şəh., H.Zərdabi küç., 79 B

Dissertasiya ilə Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya Mərkəzinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları aak.gov.az rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir .

Avtoreferat "18" fevral 2022-ci il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 15.02.2022

Kağız formatı: 60x84^{1/16}

Həcm: 40.060 işarə

Tiraj: 30