

RESPUBLİKA ELMİ TƏDQİQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ ŞURASI

<i>Təşkilatın adı</i>	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
<i>Sənədin növü</i>	Tibb üzrə Fəlsəfə Doktoru adını almaq üçün Dissertasiya işinin ANNOTASIYASI
<i>Tədqiqat işinin adı</i>	Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü liqandı PD-L1 hiperekspressiyasının yumurtalıq epitelial şişlərinin klinikası, diaqnostikası və proqnozunda rolu
<i>Tədqiqat mövzusunun aid olduğu elmi problemin adı</i>	Azərbaycanda bədxassəli şişlərin yayılması, diaqnostikası və müalicəsi
<i>Qeydiyyat alındığı Elmi Şuranın adı</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin I Müalicə-profilaktika fakültəsinin Elmi Şurası
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	-
<i>Etika Komissiyasının qərarı</i>	-
<i>İxtisas şifri</i>	3224.01
<i>İxtisasın adı</i>	Onkologiya
<i>İcarçının statusu</i>	Doktorant
<i>İcracı</i>	Təhminə Kosayeva Nizami qızı
<i>Təvəllüdü</i>	30.03.1990
<i>Cinsi</i>	Qadın
<i>İş yeri və vəzifəsi</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikası, həkim-onkoloq
<i>Əlaqə</i>	e-mail: dr.kosayevatahmina@gmail.com
<i>Elmi rəhbər</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikasının direktorunun müalicə işləri üzrə müavini, Onkologiya kafedrasının dosenti, t.ü.f.d. Nigar İsmayıl qızı Mehdiyeva
<i>Elmi məsləhətçi</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin histologiya, sitologiya və embriologiya kafedrasının professoru, t.e.d Habil Kamil oğlu Muradov
<i>Sponsor</i>	-
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yerli təşkilat</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikası
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi xarici təşkilat (lar)</i>	-
<i>Şəhər və il</i>	Bakı, 2021
<i>Koordinasiya şurasına ilkin və sonrakı müraciət tarixi</i>	-
<i>AMEA qeydiyyat</i>	-

<i>nömrəsi</i>	
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	-
<i>Maraqların toqquşması</i>	Yoxdur

TƏDQIQATIN MƏZMUNU

<i>İşin adı</i>	Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü liqandı PD-L1 hiperekspressiyasının yumurtalıq epitelial şişlərinin klinikası, diaqnostikası və proqnozunda rolu
<i>Problem</i>	Yumurtalıq bədxassəli şişləri qadın reproduktiv sisteminin bədxassəli şişləri arasında ən çox letallıq göstərən növü hesab edilir. Spesifik sptomlarının və erkən skrining metodlarının olmamasına görə xəstələr 75% hallarda prosesin III və ya IV mərhələsində aşkar edilir. Odur ki, yumurtalıq xərçənginin erkən və differensial diaqnostikası, adekvat müalicəsi və profilaktikası müasir onkologiyanın aktual problemi hesab edilir. Hazırda yumurtalıq xərçənginin vaxtında aşkar edilməsi, erkən və differensial diaqnostika məqsədilə tətbiq edilə bilən etibarlı və maddi cəhətdən sərfəli alternativ skrining proqramının hazırlanmasına ehtiyac duyulur. Şişin bioloji xüsusiyyətlərini qiymətləndirməyə imkan verən yeni üsulların işlənilməsi, residiv və metastazları müəyyən edən risk amillərinin tədqiqi və vaxtında görülən tədbirlər xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.
<i>Məqsəd</i>	Yumurtalıq epitelial şişlərinin klinikası, diaqnostikası və proqnozunda proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü liqandı-1 (PD-L1) təyini vasitəsilə müalicənin effektivliyinin artırılması
<i>Obyekt və müdaxilələr – (xəstə qrupları və müdaxilələr/proseduralar)</i>	Tədqiqat kontingentinə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında müalicə alan və müşahidə altında saxlanılan yumurtalıq epitelial şişi olan 105 xəstə daxil edilməsi nəzərdə tutulur. Xəstələrin ambulator kartları, xəstəlik tarixləri, kliniki, laborator, USM, MRT, patomorfoloji, immunohistokimyəvi müayinələrinin, qanda CEA, CA 125 və HE4 markerlərinin nəticələri təhlil ediləcək, alınmış məlumatlar riyazi-statistik üsullarla işlənəcəkdir. PD-L1 ekspressiyasından asılı olaraq: PD-L1-pozitiv və PD-L1-neqativ qrupları arasında kliniki, morfoloji və proqnostik təhlil aparılacaq.
<i>Əsas qiymətləndirmə kriteriyası və onun ölçmə metodu</i>	PD-L1-pozitiv və PD-L1-neqativ xəstə qruplarında əldə olunan nəticələrin bir-biri ilə aşağıdakı parametrlər üzrə müqayisə edilməsi: - Qanda CEA, CA 125 və HE4 markerlərinin təyini; - Şişin morfoloji parametrlərinin təyini; - Şişin kliniki xüsusiyyətlərinin təyini; - Xəstəliyin postoperativ yaxın və uzaq nəticələrin qiymətləndirilməsi; - 5-illik residivsiz və ümumi yaşamanın göstəricilərinin müqayisəli təhlili.

<i>Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları və onların ölçmə metodları</i>	Yumurtalıqın epitelial şişlərində PD-L1 ekspressiyasının kliniki simptomlar, şişin ölçüləri, eləcə də regional və uzaq metastazvermə ilə korelyasion əlaqələrinin öyrənilməsi. Yumurtalıqın epitelial şişlərində PD-L1 markerindən istifadə etməklə onların diaqnostik və proqnostik alqoritminin qurulması.
<i>Açar sözlər</i>	Yumurtalıqın epitelial şişləri, Seroz karsinoma, Musinoz karsinoma, Şəffafhüceyrəli karsinoma, Endometrioid karsinoma, PD-L1
<i>Obyektinə görə işin növü</i>	Klinik
<i>Məqsədinə görə işin növü</i>	Diaqnostika, skrining, elmi-nəzəri
<i>Vaxta görə işin növü</i>	Retrospektiv – prospektiv
<i>Klinik tədqiqatın modeli</i>	Müşahidə
<i>Obyekt – xəstələr (material)</i>	Yumurtalıqın epitelial şişləri olan 105 xəstə: PD-L1 ekspressiyasından asılı olaraq: PD-L1-pozitiv və PD-L1-neqativ qruplar
<i>Daxil etmə kriteriyaları</i>	Reproduktiv, pre- və postmenopauzal dövrdə yumurtalıqın epitelial şişləri diaqnozu ilə birincili radikal cərrahi müalicə aparılmış xəstələr
<i>Çıxarma kriteriyaları</i>	Qeyri-rezektabel şişlər; neoadyuvant kimyəvi və ya şüa müalicəsi qəbul etmiş; uzaq metastazları olan; residivlə müraciət etmiş; yanaşı olaraq digər lokalizasiyalı xərçəngi olan xəstələr
<i>Randomizasiya üsulu</i>	Olmayacaq
<i>Müdaxilənin növü</i>	Yumurtalıqın epitelial şişlərində biopstat və postoperasion preparatlarda PD-1/PD-L1 diaqnostik testlərinin diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətinin təyin edilməsi
<i>Müdaxilənin açıqlaması</i>	PD-1/PD-L1 diaqnostik testləri əsasında yumurtalıqın epitelial şişlərinin kliniki-morfoloji səciyyətləndirilməsi, xəstəliyin yaxın və uzaq nəticələrin qiymətləndirilməsi, xəstələrin 5-illik residivsiz və ümumi yaşama göstəricilərinin öyrənilməsi
<i>Statistik və riyazi işləmlər</i>	Tədqiqat nəticəsində alınmış rəqəm göstəriciləri biostatistikanın variyasiya (U-Mann-Whitney), diskriminant (Pearson Chi-Square), və korrelyasiya üsullarının tətbiqi ilə aparılacaqdır. Bütün hesablamalar EXCEL-2010 elektron cədvəlinə və SPSS-20 paket proqramında aparılacaq, nəticələr cədvəllərdə və qrafiklərdə öz əksini tapacaqdır.
<i>Aktuallığı</i>	Yumurtalıqın bədxassəli şişləri (YBŞ) bütün dünyada onkologiyanın aktuallıq kəsb edən mühüm və çətin problemlərindən biri hesab edilir. Hazırda o, qadın reproduktiv sisteminin bütün bədxassəli şişləri ilə xəstələnmə üzrə dünyada 23 % ilə 3-cü yeri, ölüm səviyyəsi strukturunda isə təkcə uşaqlıq boynu xərçəngindən geri qalaraq 32% ilə 2-ci yeri tutur Azərbaycanada isə 2020-ci ildə 380 yeni xəstələnmə halları ilə hər iki cins üzrə 2.3% ilə 15-ci yeri, qadın reproduktiv sisteminin bədxassəli xəstəlikləri arasında 33.4% ilə uşaqlıq boynu xərçəngindən sonra 2-ci yeri, bu xəstəliklərdən ölüm strukturunda 270 ölüm halları ilə müvafiq olaraq 2.6% ilə 12-ci və 41.1% ilə 1-ci

yerləri tutmuşdur [1, 2, 9].

YBŞ-i arasında praktik-elmi nöqtəyi-nəzərdən ən diqqətə layiqi yumurtalıqın epitelial şişləridir (YEŞ) və bunlar bütün YBŞ-nin 90%-ni təşkil edirlər. YBŞ qadın reproduktiv sisteminin bədxassəli şişləri arasında ən çox letallıq göstərən növü hesab edilir, buna görə də erkən diaqnostikasını və profilaktikasının adekvat metodlarının işlənilib hazırlanması müasir səhiyyənin əsas istiqamətlərindən biridir [2-6]. Xəstəlik dünyanın ayrı-ayrı ölkə və bölgələrində qeyri-bərabər yayılmışdır və bəzi hallarda fərq 7-8 dəfəyə qədər çatır. Yüksək xəstələnmə səviyyəsi Asiya, Avropa ölkələrində, aşağı səviyyə Latın Amerika, Afrika, Şimali Amerika, Avstraliya qitəsi ölkələrində qeyd alınır. 2020-ci ildə dünyaya üzrə hər 100.000 nəfər əhaliyə hesablanan ən yüksək sayda xəstələnmə halları Latviyada (16 nəfər), ən aşağı səviyyə Mozambikdə (0.5 nəfər) müşahidə edilmişdir [1, 7, 8]. YBŞ-in 5-illik yaşama göstəricisi 1975-1977-ci illər arasında 36%, 1987-1989-cu illər arasında 38%, 2004-2010-cu illər arasında 45% olduğu halda 2011-2017-ci illər arasında 49%-ə qədər yüksəlmişdir, bu da cərrahi taktikaların və kimyəvi dərman müalicəsinin inkişafı ilə bağlıdır. Təəssüf ki, hələ də xəstəliyi erkən mərhələdə tam əminliklə təyin etməyə imkan verən müayinə yoxdur [1,7,9,10].

Həmçinin YEŞ-də vacib aspekt - xəstəliyin proqnostik amillərinin axtarılması və qiymətləndirilməsidir. Əhəmiyyətli proqnostik amil kimi biokimyəvi markerlər, onkogenlərin və antigenlərin proliferasiya ilə bağlı ekspressiyası, eləcə də digər molekulyar markerlər rol oynayır. Məhz bu bioloji markerlərin təyini şişin bioloji xüsusiyyətlərini anlamağa, xəstəliyin gedişini proqnozlaşdırmağa və müalicə taktikasını müəyyən etməyə imkan verir. Hazırda bəzi xərçəng növləri zamanı (uşaqlıq boynu xərçəngi, mədə, süd vəzisi, yumurtalıq, ağciyər xərçəngi, mədəaltı vəz xərçəngi və s.) proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü reseptoru/liqandı (PD-1/PD-L1) proqnostik amil kimi öyrənilməyə başlamışdır. Ədəbiyyat təhlili göstərib ki, YEŞ-ə həsr olunmuş bir çox məsələlər tam öyrənilməmiş və hələ də mübahisəli olaraq qalır. Xəstəliyin letallıq dərəcəsini nəzərə alaraq, müalicə taktikasını müəyyən edən etibarlı proqnostik meyarların axtarışı böyük əhəmiyyət kəsb edir [11-15].

Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü reseptoru-1 (PD-1) 288 amin turşudan ibarət, B7-CD28 reseptor ailəsinə məxsus, T,B limfositlərin, monositlərin, dentritik hüceyrələrin və natural killer (NK) hüceyrələrin səthində ekspressiya olunan, onların aktivasiyası və apoptozunda əsas rol oynayan, limfositlərin differensiasiyasında iştirak edən, immunoqlobulinlər fəsiləsinə aid tip 1 transmembran zülaldır. Bu reseptorun 2 liqandı var: PD-L1 (B7-H1 və ya CD 274) və PD-L2 (B7-DC və ya CD273). Adına baxmayaraq, PD-1 birbaşa hüceyrə ölümünə səbəb olmur, lakin hüceyrə böyümə faktorlarını və onların həyati siqallarını zəiflədir. Proqramlaşdırılmış hüceyrə

	<p>ölümü liqandı-1 (PD-L1) B7-H1 və ya CD274 kimi də tanınır, 290 amin turşudan ibarət transmembran zülaldır, immun hüceyrələr və şiş hüceyrələrində ekspressiya olunur və T-limfositlərdə PD-1 ilə birləşir, bununla da onların funksiyasını inhibə edir, sitokin istehsalını azaldır. Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü liqandı-2 (PD-L2) B7-DC və ya CD273 kimi tanınan tip 1 transmembran zülaldır, ekspressiyası PD-L1 ilə müqayisədə məhduddur. Hazırda PD-1/PD-L1 müxtəlif xərçəng növlərində immun nəzarət nöqtələrinin inhibə olunması üçün əsas terapevtik hədəfdir, lakin yumurtalıqın xərçəngi zaman PD-L1-in ekspressiyasının proqnostik əhəmiyyəti haqqında məlumatlar məhdud və mübahisəlidir. Bəzi ədəbiyyat mənbələrinə görə, YBŞ-də PD-L1 ekspressiyasının yaşama göstəricisinə pis təsir etdiyi göstərilir, lakin digər mənbələrdə bu iki göstərici arasında əlaqə olmadığı irəli sürülür [16-19].</p> <p>Orqanizmdə şişəleyhinə immunitetin təmin olunmasında aparıcı rolu T-limfositlər oynayır. Bədxassəli şişlər immun cavabdan qaçmağın bir neçə mexanizmindən istifadə edirlər, onlardan biri birbaşa PD-L1-in hiperekspressiyası və T-limfositlərin aktivliyinin qarşısının alınması ilə bağlıdır. PD-L1-in artıq ekspressiyası şiş hüceyrələrinin proliferasiyası və metastazvermə ilə nəticələnə bilər ki, o, bədxassəli şişlərin 50 %-dən artıq hüceyrələrində müəyyən olunur. PD-L1 hiperekspressiyası aşağıdakı neoplaziyalar üçün səciyyəvidir: bədxassəli melanoma, ağciyərin qeyri-xırda hüceyrəli xərçəngi, kolorektal xərçəng, renal hüceyrəli karsinoma, hepatosellulyar karsinoma, limfoma, urotelial karsinoma, uşaqlıq boynu xərçəngi. PD-L1 hiperekspressiya olan şişlərdə proqnoz əhəmiyyətli dərəcədə pisləşir. Bundan başqa, şiş hüceyrələrində PD-L1 ekspressiyası prosesin gecikmiş mərhələsi və şişin bioloji aqressiv gedişatı ilə əlaqəlidir, bəzi şiş növləri üçün mühüm proqnostik amildir [20-23].</p> <p>Beləliklə, yuxarıda göstərilənlər hazırkı tədqiqat işinin aktuallığını müəyyənləşdirmişdir.</p>
Vəzifələr	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2016-2021-ci illərdə ATU-nun Onkoloji Klinikasında müayinə və müalicə olunmuş yumurtalıqın epitelial şişləri olan xəstələrin kliniki və morfoloji tədqiqinin arxiv və cari məlumatlarının emalı 2. Yumurtalıqın epitelial şişləri olan xəstələrdə PD-L1 ekspressiyasının şişin morfoloji xüsusiyyətlərindən asılı olaraq müqayisəli təhlilinin aparılması 3. Yumurtalıqın epitelial şişləri olan xəstələrdə PD-L1 ekspressiyasının şişin kliniki xüsusiyyətlərindən asılı olaraq müqayisəli təhlilinin aparılması 4. Yumurtalıqın epitelial şişləri olan xəstələrdə PD-L1 ekspressiyasının qanda CEA, CA 125 və HE4 markerləri ilə korrelyasiyasının müəyyən edilməsi 5. Yumurtalıqın epitelial şişlərinin proqnozunda PD-L1 ekspressiyasının prediktiv əhəmiyyətinin öyrənilməsi

<i>Orijinallıq (yeniliyi)</i>	Azərbaycanda ilk dəfə olaraq yumurtalıqın epitelial şişləri zamanı PD-L1 arxiv və cari materiallarda tədqiqi aparılacaq. Bu markerin qanda CEA, CA 125, HE4 markerləri ilə, şişini kliniki gedişi, morfoloji xüsusiyyətləri, xəstələrin 5-illik residivsiz və ümumi yaşama göstəriciləri ilə korrelyasiyası qiymətləndiriləcək
<i>Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti</i>	Yumurtalıqın epitelial şişlərinin müxtəlif histoloji növlərinin diaqnostikası, müalicəsi və proqnozlaşdırılmasında optimal metodlarının seçilməsi zamanı PD-L1 ekspressiya dərəcəsinin nəzərə alınması müalicənin effektivliyinin artırılmasına şərait yaradır. PD-L1 ekspressiyasının yumurtalıqın epitelial şişlərinin müəyyən kliniki-morfoloji parametrlərlə uzlaşması adekvat müalicə planının qurulmasına yardım edərək, PD-L1 immun nəzarət nöqtələri inhibitorlarının istifadə imkanlarını artırır. PD-L1 tədqiqin yumurtalıqın epitelial şişlərində diaqnostik alqoritminə daxil edilməsi diaqnostikanın detallaşdırılmasında, müalicə taktikasının seçimində və aparılan terapiyanın effektivliyinin artırılmasında faydalı ola bilər.
<i>Maddi və texniki imkanlar</i>	Tədqiqatın yerinə yetirilməsi üçün lazım olan maddi və texniki avadanlıqlar ATU-nun Onkoloji klinikasının patohistoloji laboratoriyasında mövcuddur. Müayinələr doktorant tərəfindən aparılacaq.
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer</i>	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji klinikası
<i>İşə başlama vaxtı</i>	2021
<i>İşin bitirmə vaxtı</i>	2024
<i>İşin müddəti</i>	3 il
<i>İşin mərhələləri</i>	<p>2021-ci il II - IV rüblər</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ədəbiyyat mənbələrinin toplanılması 2. Tətbiq olunacaq metodların mənimsəməsi 3. Retrospektiv materialın toplanması <p>2022-ci il I – II rüblər</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Retrospektiv materialın toplanmasının davam etdirilməsi 2. Kliniki materialın toplanması 3. Ədəbiyyat mənbələri ilə işin başa çatdırılması <p>2022-ci il III – IV rüblər</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kliniki materialın toplanmasının davam etdirilməsi 2. Əldə olunmuş klinik materialların statistik işlənməsi 3. Dissertasiya işi üzrə elmi məqalələrin nəşr olunması <p>2023-cü il I - IV rüblər</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dissertasiya işinin yazılması 2. Elmi işin nəticələri ilə elmi-praktik konfranslarda məruzələrlə çıxış etmək 3. Dissertasiya işi üzrə elmi məqalələrin nəşr olunması

	<p>2024-cü il I - II rüblər</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Dissertasiya işinin yekunlaşması 2.Dissertasiya işinin ilkin müzakirəsi 3.Dissertasiya işinin xüsusiləşdirilmiş elmi şuraya təqdim edilməsi
Ədəbiyyat	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ovary fact sheets: GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization 2. Əmiraslanov Ə.T., Qazıyev A.Y. Onkologiya, Bakı: Təhsil, 2010, s.831. 3. https://worldovariancancercoalition.org 4. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors 5. WHO Classification of Tumours Editorial Board. <i>Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours</i>, 5th ed.; IARC: Lyon, France, 2020; Volume 4. 6. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. <i>Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care</i>; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2016; 7. GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization /cancer tomorrow/data visualization 8. GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization /today/data/factsheets/population 9. Azerbaijan, Source: GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization 10. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). <i>SEER Cancer Statistics Review, 1975–2014</i>, National Cancer Institute; Bethesda, MD, April 2017 11. Chatterjee J, Dai W, Aziz NHA, Teo PY, Wahba J, Phelps DL, Maine CJ, Whilding LM, Dina R, Trevisan G, Flower KJ, George AJT and Ghaem-Maghani S: Clinical use of programmed cell death-1 and its ligand expression as discriminatory and predictive markers in ovarian cancer. Clin Cancer Res 23: 3453-3460, 2017 12. Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1

- pathway blockade for cancer therapy: mechanisms, response biomarkers, and combinations. *Sci Transl Med.* **2016**;8(328):328rv324. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
13. Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, Ishida Y, Tsubata T, Yagita H, Honjo T. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol.* **1996**;8(5):765–772. doi: 10.1093/intimm/8.5.765
 14. Gato-Canas M, Zuazo M, Arasanz H, Ibanez-Vea M, Lorenzo L, Fernandez-Hinojal G, Vera R, Smerdou C, Martisova E, Arozarena I, Wellbrock C, Llopiz D, Ruiz M, Sarobe P, Breckpot K, Kochan G, Escors D. PDL1 signals through conserved sequence motifs to overcome interferon-mediated cytotoxicity. *Cell Rep.* **2017**;20(8):1818–1829. doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.075.
 15. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* **2012**;12(4):252–264. doi: 10.1038/nrc3239.
 16. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* **2002**;8(8):793–800. doi: 10.1038/nm730.
 17. Kythreotou A, Siddique A, Mauri FA, Bower M, Pinato DJ. Pd-L1. *J Clin Pathol.* **2018**;71(3):189–194. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204853.
 18. Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, Okazaki T, Tanaka Y, Yamaguchi K, Higuchi T, Yagi H, Takakura K, Minato N, Honjo T, Fujii S. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **2007**;104(9):3360–3365. doi: 10.1073/pnas.0611533104.
 19. Mills Anne M., Peres Lauren C., Meiss Alice, Ring Kari L., Modesitt Susan C., Abbott Sarah E., Alberg Anthony J., Bandera Elisa V., Barnholtz-Sloan Jill, Bondy Melissa L., Cote Michele L., Funkhouser Ellen, Moorman Patricia G., Peters Edward S., Schwartz Ann G., Terry Paul D., Wallace Kristin, Schildkraut Joellen M. Targetable Immune Regulatory Molecule Expression in High-Grade Serous Ovarian Carcinomas in African American Women. *International Journal of Gynecological Pathology.* **2019**;38(2):157–170.

	<p>doi: 10.1097/PGP.0000000000000494.</p> <p>20. Cha YJ, Kim HR, Lee CY, Cho BC, Shim HS. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand-1 expression in lung adenocarcinoma and its relationship with p53 status. <i>Lung Cancer</i>. 2016;97:73–80. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.001.</p> <p>21. Tomioka N, Azuma M, Ikarashi M, Yamamoto M, Sato M, Watanabe KI, Yamashiro K, Takahashi M. The therapeutic candidate for immune checkpoint inhibitors elucidated by the status of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in triple negative breast cancer (TNBC) <i>Breast Cancer</i>. 2018;25(1):34–42. doi: 10.1007/s12282-017-0781-0.</p> <p>22. Jung HI, Jeong D, Ji S, Ahn TS, Bae SH, Chin S, Chung JC, Kim HC, Lee MS, Baek MJ. Overexpression of PD-L1 and PD-L2 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. <i>Cancer Res Treat</i>. 2017;49(1):246–254. doi: 10.4143/crt.2016.066.</p> <p>23. Enwere EK, Kornaga EN, Dean M, Koulis TA, Phan T, Kalantarian M, Kobel M, Ghatage P, Magliocco AM, Lees-Miller SP, Doll CM. Expression of PD-L1 and presence of CD8-positive T cells in pre-treatment specimens of locally advanced cervical cancer. <i>Mod Pathol</i>. 2017;30(4):577–586. doi: 10.1038/modpathol.2016.221.</p>
Tədqiqatın hazırkı vəziyyəti	Başlanma mərhələsində
İşlə əlaqədar çap olunan məqalələr	-
Abstrakt (Azərbaycanca)	
İşin adı:	Proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü liqandı PD-L1 hiperekspressiyasının yumurtalıq epitelial şişlərinin klinikası, diaqnostikası və proqnozunda rolu
Problem:	Yumurtalıq bədxassəli şişləri qadın reproduktiv sisteminin bədxassəli şişləri arasında ən çox letallıq göstərən növü hesab edilir. Spesifik sptomlarının və erkən skrining metodlarının olmamasına görə xəstələr 75% hallarda prosesin III və ya IV mərhələsində aşkar edilir. Odur ki, yumurtalıq xərçənginin erkən və differensial diaqnostikası, adekvat müalicəsi və profilaktikası müasir onkologiyanın aktual problemi hesab edilir. Hazırda yumurtalıq xərçənginin vaxtında aşkar edilməsi, erkən və differensial diaqnostika məqsədilə tətbiq edilə bilən etibarlı və

	maddi cəhətdən sərfəli alternativ skrining proqramının hazırlanmasına ehtiyac duyulur. Şişin bioloji xüsusiyyətlərini qiymətləndirməyə imkan verən yeni üsulların işlənib hazırlanması, residiv və metastazları müəyyən edən risk amillərinin tədqiqi və vaxtında görülən tədbirlər xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.
Məqsəd:	Yumurtalıqın epitelial şişlərinin klinikası, diaqnostikası və proqnozunda proqramlaşdırılmış hüceyrə ölümü liqandı-1 (PD-L1) təyini vasitəsilə müalicənin effektivliyinin artırılması
Material və metodlar:	Tədqiqat kontingentinə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasında müalicə alan və müşahidə altında saxlanılan yumurtalıqın epitelial şişi olan 105 xəstə daxil edilməsi nəzərdə tutulur. Xəstələrin ambulator kartları, xəstəlik tarixləri, kliniki, laborator, USM, MRT, patomorfoloji, immunohistokimyəvi müayinələrinin, qanda CEA, CA 125 və HE4 markerlərinin nəticələri təhlil ediləcək, alınmış məlumatlar riyazi-statistik üsullarla işlənəcəkdir. PD-L1 ekspressiyasından asılı olaraq: PD-L1-pozitiv və PD-L1-negativ qrupları arasında klinik, morfoloji və proqnostik təhlil aparılacaq.
Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları:	PD-L1-pozitiv və PD-L1-negativ xəstə qruplarında əldə olunan nəticələrin bir-biri ilə aşağıdakı parametrlər üzrə müqayisə edilməsi: -Qanda CEA, CA 125 və HE4 markerlərinin təyini; -Şişin morfoloji parametrlərinin təyini; -Şişin kliniki xüsusiyyətlərinin təyini; -Xəstəliyin postoperativ yaxın və uzaq nəticələrin qiymətləndirilməsi; -5-illik residivsiz və ümumi yaşamanın göstəricilərinin müqayisəli təhlili.
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları:	Yumurtalıqın epitelial şişlərində PD-L1 ekspressiyasının klinik simptomlar, şişin ölçüləri, eləcə də regionar və uzaq metastazvermə ilə korelyasion əlaqələrinin öyrənilməsi. Yumurtalıqın epitelial şişlərində PD-L1 markerindən istifadə etməklə onların diaqnostik və proqnostik alqoritminin qurulması.
Açar sözlər:	Yumurtalıqın epitelial şişləri, Seroz karsinoma, Musinoz karsinoma, Şəffahüceyrəli karsinoma, Endometrioid karsinoma, PD-L1
İşin növü və dizaynı:	Klinik, retrospektiv-prospektiv, müşahidə
Abstract (in english)	
Name of study:	The role of programmed cell death ligand PD-L1 hyperexpression in the clinic, diagnosis and prognosis of epithelial ovarian tumors
Background:	Ovarian cancer is one of the most lethal of malignant tumors of the female reproductive system. Due to the lack of specific symptoms and early screening methods, patients are diagnosed at stage III or IV of the process in 75% of cases. Therefore, early and differential diagnosis, adequate treatment of ovarian cancer is an urgent

	<p>problem of modern oncology. There is a need to develop a reliable and cost-effective alternative screening program that can be used for early detection of ovarian cancer. Of particular importance is the development of new methods to assess the biological characteristics of the tumor, search the factors that contribute to the assessment of recurrence and metastasis risk for timely measures.</p>
Objective:	<p>Improvement the effectiveness of treatment by evaluation of the level programmed cell death ligand-1 (PD-L1) hyperexpression in clinic, diagnosis and prognosis of ovarian epithelial tumors</p>
Material and methods (patient groups and interventions):	<p>The study contingent will be included 105 patients with epithelial ovarian tumors who treated and monitored at the Oncologic Clinic of Azerbaijan Medical University. Outpatient cards of patients, medical histories, results of clinical, laboratory, US, MRI, pathomorphological, immunohistochemical examinations, blood markers CEA, CA 125 and HE4 will be analyzed, the obtained data will be processed by mathematical and statistical methods.</p> <p>Depending on the expression of PD-L1: Between PD-L1-positive and PD-L1-negative groups will be performed clinical, morphological and prognostic analysis.</p>
Primary outcome:	<p>Comparing the results obtained in PD-L1-positive and PD-L1-negative patient groups on the following parameters:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Determination of CEA, CA 125 and HE4 markers in blood; -Determination of morphological parameters of the tumor; -Determination of clinical features of the tumor; -Assessment of postoperative short-term and long-term consequences of the disease; -Comparative analysis of 5-years disease-free and overall survival
Secondary outcome:	<p>To study the clinical symptoms of PD-L1 expression in epithelial ovarian tumors, tumor size, as well as the correlation with regional and distant metastasis. Establishment of their diagnostic and prognostic algorithm using PD-L1 markers in epithelial ovarian tumors</p> <p>To study the clinical symptoms of PD-L1 expression in epithelial tumors of the ovary, tumor size, as well as the correlation with regional and distant metastasis. Establishment of their diagnostic and prognostic algorithm in epithelial tumors of the ovary using the marker PD-L1.</p>
Key words:	<p>Epithelial ovarian tumors, Serous carcinoma, Mucinous carcinoma, Clear cell carcinoma, Endometrioid carcinoma, PD-L1</p>
Study type and design:	<p>Clinical, retrospective-prospective, observational</p>