

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАКУ ЯЄЧНИКІВ**І.М. Нікітіна, Т.В. Копиця, Н.П. Сухостаєць, Н.В. Калашник, Т.В. Бабар, С.Ф. Герасименко**

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова: рак яєчників, імуногістохімічне дослідження, діагностика.

Буковинський медичний вісник. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 122-125.

DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.20**E-mail:** nikitina1med@gmail.com**Резюме.** Рак яєчників є основною причиною смертей серед жінок з онкогінекологічними захворюваннями. Діагностування на ранніх стадіях захворювання дозволяє отримати кращі шанси на лікування та прогноз раку яєчників. Це відображається на зниженні показників захворюваності та смертності. Для диференційної діагностики та точного встановлення гістотипу раку яєчників використовується імуногістохімічне дослідження.**Мета роботи** – систематизувати сучасні дані літератури про імуногістохімічні особливості раку яєчників.

У 90 % випадків рак яєчників є епітеліально-стромальним, серед якого виділяють основні гістологічні типи: серозний (low- та high-grade), ендометріоїдний, муцинозний, світлоклітинний. У серозних пухлинах, які і в інших типах пухлин яєчників, широко використовуються цитокератини (ЦКР). ЦКР 7 представлений у всіх пухлинах, включаючи муцинозні, які також експресують ЦКР 20. Муцинозні пухлини також експресують вілін та мають негативну реакцію до CDX-2. Ендометріоїдні пухлини мають позитивну реакцію до віментину, що не спостерігається при серозних та муцинозних пухлинах. Світлоклітинний рак експресує ЦКР 8, 18 та ЕМА (епітеліальний мембранний антиген).

Висновок. Отже, імуногістохімічні особливості раку яєчників забезпечують точність у диференціальній діагностиці того чи іншого гістологічного типу.**IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF OVARIAN CANCER****І.М. Nikitina, T.V. Kopytsia, N.P. Sukhostavets, N.V. Kalashnyk, T.V. Babar, S.F. Herasymenko****Key words:** ovarian cancer, immunohistochemistry, diagnosis.

Bukovinian Medical Herald.

2023. V. 27, № 3 (107). P. 122-125.

Resume. Ovarian cancer is the leading cause of death among women with gynecological oncological diseases. Diagnosis at the early stages of the disease allows for better chances of treatment and prognosis of ovarian cancer. It is reflected in the reduction of morbidity and mortality rates. An immunohistochemical study is used for differential diagnosis and accurate establishment of the histotype of ovarian cancer.**Objective:** to systematize literature data about the immunohistochemical features of ovarian cancer

In 90% of cases, ovarian cancer is epithelial-stromal, among which the main histological types are distinguished: serous (low- and high-grade), endometrioid, mucinous, and clear cell. In serous and other ovarian tumors, cytokeratins (CK) are widely used. CK 7 is present in all tumors, including mucinous tumors, expressing CK 20. Mucinous tumors also express villin and are negative for CDX-2. Endometrioid tumors react positively to vimentin, which is not observed in serous and mucinous tumors. Clear cell carcinoma expresses CK 8, 18, and EMA (epithelial membrane antigen).

Conclusion. Therefore, immunohistochemical features of ovarian cancer ensure accuracy in the differential diagnosis of one or another histological type.

Вступ. Рак яєчників є однією з найпоширеніших причин смерті жіночого населення серед онкологічних захворювань репродуктивної системи [1]. Кожного року в усьому світі діагностується близько 225 500 нових випадків раку яєчників, із яких 140 200 є смертельними [2]. Висока летальність за даної патології безпосередньо пов'язана з діагностуванням на запущених (III-IV) стадіях захворювання, тобто метастазування. Це, у свою чергу, відображається на перебігу та прогнозі даного захворювання [3]. П'ятирічна виживаність при діагностуванні на пізніх стадіях захворювання становить

лише 29 % [4]. У той час, як на ранніх стадіях захворювання сягає 92 %, при тому частота виявлення становить лише 15 % [5].

Симптоми раку яєчників є неспецифічними, тому їх досить легко пропустити на ранніх етапах захворювання, оскільки вони мають загальний характер та можуть відображати симптоматику захворювань, не пов'язаних із гінекологічною патологією в цілому [6]. Існуючі скринінгові методи діагностики мають низьку прогностичну цінність та не несуть ніякого позитивного впливу на раннє виявлення та перебіг даного

Наукові огляди

захворювання [1]. Для проведення диференційної діагностики проводиться біопсійне дослідження з подальшим використанням імуногістохімії для точної субкласифікації раку яєчників.

У 90 % випадків рак яєчників є епітеліально-стромальним, серед якого виділяють основні гістологічні типи: серозний (low- та high-grade), ендометріоїдний, муцинозний, світлоклітинний [7].

У літературі представлено статистично підтвержені імуногістохімічні алгоритми для встановлення гістологічних типів раку яєчників [8]. Однак більшість патоморфологічних лабораторій мають мінімальну доступну панель маркерів ПГХ з такими маркерами, як WT1, TP53, PGR та NAPSA [9]. Köbel та співавтори запропонували нову формулу прогнозування COSP, яка базується на восьми маркерах ПГХ, таких як WT1, TP53, PGR, CDKN2A, TFF3, NAPSA, ARID1A та VIM [10]. Відомо, що загальна точність ідентифікування того чи іншого гістологічного типу за допомогою імуногістохімії варіює від 87 % до 93 % залежно від стартової кількості діагностичних маркерів [10, 11]. При використанні мінімальної панелі із чотирьох маркерів точність сягає 87 %. Шестимаркерна панель має більш високу точність та становить 91 % [12]. До її складу входять CDKN2A та TFF3, що забезпечує розширення меж ідентифікування гістологічного типу, враховуючи серозні low-grade та муцинозні карциноми яєчників. Точність при використанні восьмимаркерної панелі збільшується лише на 2 % від попередньої [13]. При проведенні канадського міжлабораторного імуногістохімічного контролю якості було залучено такі маркери для діагностики раку яєчників, як WT1, NAPSA та TP53 [14]. WT1 та NAPSA продемонстрували високі діагностичні результати із частотою помилок < 1 % та 4 % відповідно [14, 15]. У той же час, TP53 показав частоту помилок у 9 % випадків, що безпосередньо вказувало на необхідність подальшої оптимізації даного маркера [15].

WT1 – транскрипційний регулятор, який кодується геном WT1 на 11p13-й хромосомі з чотирма ізоформами [16]. Він відіграє безпосередню роль у регуляції факторів росту і розвитку тканин сечостатевої системи [17]. При серозних карциномах яєчників даний маркер демонструє ядерну реакцію [18]. Цитоплазматична реакція спостерігається в результаті перехресної взаємодії з іншими епітопами, які не мають ніякого відношення до фактора транскрипції WT1 [19]. Негативна реакція або слабо позитивна експресія WT1 зазвичай виявляється при муцинозних, світлоклітинних, перехідноклітинних та ендометріоїдних карциномах [20]. Також слід враховувати діагностичні особливості даного маркера, оскільки досить високий відсоток клітин при епітеліоїдній мезотеліомі експресуються WT1, що важливо в диференційній діагностиці перитонеального карциноматозу при раку яєчників та первинної мезотеліоми. У такому випадку потрібно застосовувати додаткову панель маркерів, таких, як Ber-Ep4, Calretinin та PAX-8 [21].

PAX-8 – транскрипційний фактор, який експресується пухлинними клітинами яєчників мюллерового походження, включаючи серозні, світлоклітинні та ендометріоїдні карциноми [22]. Муцинозні карциноми яєчників мають позитивну експресію в 40 % випадків

[23]. Як при серозних карциномах, так і інших пухлинах яєчників широко використовуються цитокератини (ЦКР) з низькою молекулярною масою, такі, як ЦКР 8, ЦКР 18 та ЦКР 19. Їх діагностична цінність характерна для недиференційованих пухлин, де саркоматозний компонент може вводити в оману. Епітеліальний мембранний антиген (ЕМА) являється ще одним прикладом неспецифічного антигену, який позитивний майже у всіх епітеліальних доброякісних та злоякісних пухлинах [24].

У диференційній діагностиці для верифікації первинних муцинозних пухлин яєчників та метастазуючих муцинозних пухлин товстої кишки в тканину яєчника використовуються ЦКР 7, ЦКР 20, CDX2, MUC5AC та вілін [24, 25]. ЦКР 7 експресується усіма типами пухлин яєчників, включаючи муцинозні, які також мають позитивну реакцію до ЦКР 20, віліну, у той же час CDX-2 має негативну реакцію (рис.1). З іншого боку, метастатичні муцинозні пухлини шлунково-кишкового тракту є негативними до ЦКР 7 та експресують ЦКР 20, CDX-2 та вілін [26].

Ендометріоїдні пухлини яєчників досить рідко потребують диференційної діагностики від серозних та/або муцинозних типів, оскільки основною ознакою їх походження є позитивна реакція до віментину, що, у свою чергу, не характерно для двох інших типів, вказаних вище. Крім того, варто відзначити, що ендометріоїдний рак потребує диференціювання з плоскоклітинним типом, для цього використовуються антитіла цитокератинового ряду із високою молекулярною масою (ЦКР 1, 5, 10, 13, 14) (рис.1) [27]. У випадку необхідності диференціювання ендометріоїдного раку з пухлинами із клітин Сертолі використовується ЦКР 7, ЕМА та α -гібін. При цьому, ендометріоїдні карциноми матимуть позитивну реакцію до ЦКР 7 та ЕМА, а негативну – до α -гібіну [28].

Саркоматозний компонент при карциномах яєчників характеризується негативною реакцією до ЦКР 7 і позитивною – до віментину. Оскільки мезенхімальний і епітеліальний елементи при даних пухлинах мають однаковий генез, у саркоматозному компоненті зазвичай спостерігають вогнищеву експресію до ЦКР 18 та ЕМА. Епітеліальний компонент демонструє позитивну реакцію до ЦКР та негативну – до віментину [27].

Світлоклітинний рак досить часто демонструє схожу гістологічну «картину» із серозним та ендометріоїдним (секреторним варіантом) раком, пухлинами жовтого тіла, дисгерміною та безпосередньо метастазуючими пухлинами світлоклітинного раку. Однак імунофенотип первинного світлоклітинного раку яєчників характеризується експресією до ЦКР 8, ЦКР 18 та ЕМА [27]. Позитивна реакція ЕМА забезпечує можливість виключити пухлини строми статевого тяжа, оскільки в другому випадку він є негативним. Для виключення метастазуючого світлоклітинного раку нирок у тканину яєчника застосовують антитіла клону 34 β E12 (до ЦКР 1, 5, 10, 14) (рис.1), оскільки при первинних світлоклітинних карциномах яєчників спостерігається позитивна реакція, а при метастазуючих – негативна [28]. Також варто зауважити про важливість диференціювання первинних пухлин від метастатичних, а також інтерпретування результатів імуногістохімічного дослідження в тому та



Рис. 1. Імуногістохімічна диференційна діагностика епітеліальних пухлин яєчника, негативна реакція (червоний), позитивна (зелений)

іншому випадку. Отже, у диференційній діагностиці первинних муцинозних пухлин яєчників від метастазів шлунково-кишкового тракту використовують ЦКР 7, ЦКР 20, MUC2, MUC5AC, CDX2 та β -катенін [28]. Не муцинозні пухлини яєчників експресують WT1, що не характерно для раку молочної залози. Однак специфічні маркери до пухлин молочної залози, такі, як VCA-225, GCDFP-15, MUC-1, HER2, PR, ER та мамоглобін у деяких випадках можуть мати позитивну реакцію до пухлинних клітин яєчників [29]. ЕМА та інгібін забезпечують можливість диференціювати пухлини строми статевих органів та епітеліальні пухлини яєчників як первинні від метастатичних [30].

Висновки. Отже, врахування імуногістохімічних особливостей раку яєчників з використанням панелей маркерів забезпечує точність у диференціальній діагностиці того чи іншого гістологічного типу даної патології та можливість інтерпретування первинного чи метастатичного походження пухлин яєчників.

References

- Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. [Updated 2023 Jun 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
- Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehoul J, Karlan BY. Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers. 2016 Aug 25;2:16061. DOI: 10.1038/nrdp.2016.61.
- Tossetta G, Inversetti A. Ovarian Cancer: Advances in Pathophysiology and Therapies. Int J Mol Sci. 2023 May 18;24(10):8930. DOI: 10.3390/ijms24108930.
- Lawson-Michod KA, Watt MH, Grieshaber L, Green SE, Karabegovic L, Derzon S, et al. Pathways to ovarian cancer diagnosis: a qualitative study. BMC Women's Health. 2022;22(1):430. DOI: 10.1186/s12905-022-02016-1.
- Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Feb. (Evidence Synthesis, No. 157.) Chapter 1, Introduction. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493401>.
- Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Neophytou C, Apostolidou S, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival – Population cohort study in the 'no screen' arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer

Screening (UKCTOCS). Gynecologic Oncology. 2020;158(2):316-22.

<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.002>.

7. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. Diagnostics (Basel). 2017 Mar 2;7(1):12. DOI: 10.3390/diagnostics7010012.

8. Santandrea G, Piana S, Valli R, Zanelli M, Gasparini E, De Leo A, et al. Immunohistochemical Biomarkers as a Surrogate of Molecular Analysis in Ovarian Carcinomas: A Review of the Literature. Diagnostics. 2021;11(2):199. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020199>.

9. Khan L, Arora A, Kala Ch, Agarwal A. Role of immunohistochemistry in ovarian tumors. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences. 2014;3(11):2814-20.

10. Köbel M, Rahimi K, Rambau PF, Naugler C, Page CL, Meunier L, et al. An Immunohistochemical Algorithm for Ovarian Carcinoma Typing. Int J Gynecol Pathol. 2016;35(5):430-41. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000274>.

11. Köbel M, Luo L, Grevers X, Lee S, Brooks-Wilson A, Gilks CB, et al. Ovarian Carcinoma Histotype: Strengths and Limitations of Integrating Morphology With Immunohistochemical Predictions. Int J Gynecol Pathol. 2019 Jul;38(4):353-62. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000530.

12. Altman AD, Nelson GS, Ghatage P, McIntyre JB, Capper D, Chu P, et al. The diagnostic utility of TP53 and CDKN2A to distinguish ovarian high-grade serous carcinoma from low-grade serous ovarian tumors. Mod Pathol. 2013 Sep;26(9):1255-63. DOI: 10.1038/modpathol.2013.55.

13. Doherty JA, Peres LC, Wang C, Way GP, Greene CS, Schildkraut JM. Challenges and Opportunities in Studying the Epidemiology of Ovarian Cancer Subtypes. Curr Epidemiol Rep. 2017 Sep;4(3):211-20. DOI: 10.1007/s40471-017-0115-y.

14. Han Y, Song C, Zhang T, Zhou Q, Zhang X, Wang J, et al. Wilms' tumor 1 (WT1) promotes ovarian cancer progression by regulating E-cadherin and ERK1/2 signaling. Cell Cycle. 2020 Oct;19(20):2662-75. DOI: 10.1080/15384101.2020.1817666.

15. Ghezelayagh TS, Pennington KP, Norquist BM, Khasnavis N, Radke MR, Kilgore MR, et al. Characterizing TP53 mutations in ovarian carcinomas with and without concurrent BRCA1 or BRCA2 mutations. Gynecol Oncol. 2021 Mar;160(3):786-92. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.12.007.

16. McEachron J, Baqir AW, Zhou N, Jabbar A, Gupta R, Levitan D, et al. Evaluation of the incidence and clinical significance of WT-1 expression in uterine serous carcinoma. Gynecol Oncol Rep. 2021 Dec 27;39:100918. DOI: 10.1016/j.gore.2021.100918.

17. Carter JH, Deddens JA, Mueller G, Lewis TG, Dooley

Наукові огляди

MK, Robillard MC, et al. Transcription factors WT1 and p53 combined: a prognostic biomarker in ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2018 Aug;119(4):462-70. DOI: 10.1038/s41416-018-0191-x.

18. Zarychta E, Lepinay K, Szubert S, Jozwicki J, Misiak J, Brozyna AA, et al. Wilms' tumor 1 antigen immunoreactivity in epithelial ovarian cancer - diagnostic and prognostic value. *Folia Histochem Cytobiol*. 2020;58(3):198-207. DOI: 10.5603/FHC.a2020.0022.

19. Andersson C, Oji Y, Ohlson N, Wang S, Li X, Ottander U, et al. Prognostic significance of specific anti-WT1 IgG antibody level in plasma in patients with ovarian carcinoma. *Cancer Med*. 2014 Aug;3(4):909-18. DOI: 10.1002/cam4.244.

20. Angelico G, Santoro A, Straccia P, Inzani F, Cianfrini F, Spadola S, et al. Diagnostic and Prognostic Role of WT1 Immunohistochemical Expression in Uterine Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis across All Endometrial Carcinoma Histotypes. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Aug 26;10(9):637. DOI: 10.3390/diagnostics10090637.

21. Nakamura K, Nakayama K, Nagaoka R, Nishisako K, Ishikawa M, Katagiri H, et al. The diagnostic utility of PAX8 immunostaining of malignant peritoneal mesothelioma presenting as serous ovarian carcinoma: A single-center report of two cases. *Oncol Lett*. 2017 Jan;13(1):263-66. DOI: 10.3892/ol.2016.5444.

22. Di Palma T, Zannini M. PAX8 as a Potential Target for Ovarian Cancer: What We Know so Far. *Onco Targets Ther*. 2022 Oct 21;15:1273-80. DOI: 10.2147/OTT.S361511.

23. Soriano AA, de Cristofaro T, Di Palma T, Dotolo S, Gokulnath P, Izzo A, et al. PAX8 expression in high-grade serous ovarian cancer positively regulates attachment to ECM via Integrin $\beta 3$. *Cancer Cell Int*. 2019 Nov 20;19:303. DOI: 10.1186/s12935-019-1022-8.

24. Ramalingam P, Malpica A, Silva EG, Gershenson DM,

Liu JL, Deavers MT. The use of cytokeratin 7 and EMA in differentiating ovarian yolk sac tumors from endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2004 Nov;28(11):1499-505. DOI: 10.1097/01.pas.0000138179.87957.32.

25. Ji R, Li Y, He C, Zhu X, He A, Lu Y. Detection and analysis of multiple biomarkers in ovarian cancer: clinical significance in diagnosis, treatment, and prognosis evaluation. *Gland Surg*. 2020 Dec; 9(6):2175-86. DOI: 10.21037/gs-20-811.

26. Dum D, Menz A, Völkel C, De Wispelaere N, Hinsch A, Gorbokon N, et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in cancer: A tissue microarray study on 15,424 cancers. *Exp Mol Pathol*. 2022 Jun;126:104762. DOI: 10.1016/j.yexmp.2022.104762.

27. Lim D, Murali R, Murray MP, Veras E, Park KJ, Soslow RA. Morphological and Immunohistochemical Reevaluation of Tumors Initially Diagnosed as Ovarian Endometrioid Carcinoma With Emphasis on High-grade Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2016 Mar;40(3):302-12. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000550.

28. Talia KL, McCluggage WG. The diverse morphology and immunophenotype of ovarian endometrioid carcinomas. *Pathology*. 2023 Apr;55(3):269-86. DOI: 10.1016/j.pathol.2023.01.003.

29. Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochaix P, Ilié M. Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site. *Cancers (Basel)*. 2018 Apr 5;10(4):108. DOI: 10.3390/cancers10040108.

30. Meagher NS, Wang L, Rambau PF, Intermaggio MP, Huntsman DG, Wilkens LR, et al. A combination of the immunohistochemical markers CK7 and SATB2 is highly sensitive and specific for distinguishing primary ovarian mucinous tumors from colorectal and appendiceal metastases. *Mod Pathol*. 2019 Dec;32(12):1834-46. DOI: 10.1038/s41379-019-0302-0.

Відомості про авторів

Нікітіна І.М. – д-р мед. наук, професор кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6595-2502>

Копиця Т.В. – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8208-0902>

Сухоставець Н.П. – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2132-5037>

Калашник Н.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1515-9105>

Бабар Т.В. – канд. мед. наук, доцент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5889-2429>

Герасименко С.Ф. – канд. мед. наук, асистент кафедри акушерства, гінекології та планування сім'ї Сумського державного університету, м. Суми, Україна. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7457-4339>

Information about the authors

Nikitina I.M. – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6595-2502>

Kopytsia T.V. – Ph.D., assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning of Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8208-0902>

Sukhostavets N.P. – Ph.D., assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning of Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2132-5037>

Kalashnyk N.V. – Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1515-9105>

Babar T.V. – Ph.D., Associate Professor at the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning, Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7457-4339>

Herasymentko S.F. - Ph.D., assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Family Planning of Sumy State University, Sumy, Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7457-4339>

Надійшла до редакції 26.09.23

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© І.М. Нікітіна, Т.В. Копиця, Н.П. Сухоставець, Н.В. Калашник, Т.В. Бабар, С.Ф. Герасименко, 2023