

Диференційна діагностика первинних і метастатичних карцином яєчників

Л. М. Захарцева¹*, О. П. Манжура^{1,3,B,D,E}, І. Ю. Ващенко^{1,B,C,D}, Є. В. Майстренко^{1,B,C},
О. М. Кравчук^{1,B,C}, К. М. Шатрова^{1,3,C,E}, О. Г. Рудницька^{1,2,C,E}

¹КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна, ²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, ³Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
F – остаточне затвердження статті

Пухлини яєчників становлять 3,4 % випадків у структурі онкологічної захворюваності жінок у світі. Яєчник також є частим органом-мішенню для метастазів карциноми з інших органів. Диференційна діагностика між первинною карциномою та метастазом часто доволі складна.

Мета роботи – висвітлити питання щодо морфологічної та імуногістохімічної диференційної діагностики первинних карцином яєчника і метастазів карциноми різних органів у яєчник.

Матеріали та методи. Проаналізували дані клінічного та патологістологічного досліджень 381 хворого. Парафінові зрізи для патологістологічних досліджень забарвлювали гематоксином та еозином за загальноприйнятою методикою. У 161 випадку здійснили імуногістохімічне дослідження з використанням панелі антитіл: до цитокератинів, рецепторів естрогену, прогестерону, CA125, TTF1, Vimentin, CDX2, Villin, Chromogranin A, Synaptophysin, CD56, GATA3, p53, Inhibin A, FOXL-2, PAX-8, Ki-67. Препарати дослідили й проаналізували за допомогою мікроскопа Axioskop 40 (Zeiss) з фотокамерою AxioCam MRc (Zeiss).

Результати. На великому власному клініко-операційному матеріалі вивчали ключові питання щодо диференційної діагностики первинних і метастатичних карцином яєчників, застосування для верифікації адекватної панелі імуногістохімічних антитіл. За результатами власних досліджень за період із 2019 до 2023 року, наведено дані щодо частоти, з якою виявляли різні гістологічні варіанти карцином яєчника та метастазів у яєчник карцином інших органів, а також основні морфологічні, імуногістохімічні показники для практичного застосування в роботі патологоанатома під час верифікації пухлин яєчників. Крім того, наведено приклад формування панелі антитіл, враховуючи клінічні та морфологічні показники, на конкретному клінічному випадку з власної практики.

Висновки. Метастази карциноми інших органів у яєчники становлять половину всіх випадків, що за морфологічною будовою потребують імуногістохімічного дослідження. Найчастіше виявляють метастази раку молочної залози та кишки. Діагностика саме метастатичної карциноми кишки є найскладнішою, оскільки часто рак кишки не має чіткої клінічної картини. Під час диференційної діагностики первинних і метастатичних пухлин яєчників важливу роль відіграє комплексний підхід до аналізу клініки, мікроскопічної будови пухлини та навколишньої тканини, а також, враховуючи ці дані, формування панелі антитіл. Наведено перелік антитіл, які в нашій роботі показали більшу ефективність.

Ключові слова:

карцинома яєчника, метастаз карциноми в яєчник, диференційна діагностика.

Патологія. 2023.

Т. 20, № 3(59).
С. 281-288

*E-mail:

lmzakhartseva@gmail.com

Differential diagnosis of primary and metastatic ovarian carcinomas

L. M. Zakhartseva, O. P. Manzhura, I. Yu. Vashchenko, Ye. V. Maistrenko,
O. M. Kravchuk, K. M. Shatrova, O. H. Rudnytska

Ovarian tumors constitute 3.4 % of the structure of oncological diseases in women worldwide. However, the ovaries are also a common target for metastasis of carcinoma from other organs. Conducting differential diagnosis between primary carcinoma and metastasis is often challenging.

The aim of this study is to highlight the issues of morphological and immunohistochemical differential diagnosis of primary ovarian carcinomas and metastases from carcinomas of various organs to the ovaries.

Materials and methods. Data analysis of clinical and pathohistological studies of 381 patients. Paraffin sections for pathohistological studies were stained with hematoxylin and eosin using standard methodology. Immunohistochemical studies were conducted in 161 cases using a panel of antibodies: cytokeratins, estrogen receptors, progesterone receptors, CA125, TTF1, Vimentin, CDX2, Villin, Chromogranin A, Synaptophysin, CD56, GATA, p53, Inhibin A, FOXL-2, PAX-8, Ki-67. The specimens were examined and analyzed using the Axioskop 40 microscope (Zeiss) with the AxioCam MRc camera (Zeiss).

Results. The article discusses key issues of differential diagnosis of primary and metastatic ovarian carcinomas based on a large clinical and operational material. The application of an adequate panel of immunohistochemical antibodies for verification is considered. The results of the frequency of occurrence of different histological variants of ovarian carcinomas and metastases to the ovaries from carcinomas of other organs are provided based on our own research from 2019 to 2023. The main morphological and immunohistochemical indicators for practical use in the work of a pathologist in the verification of ovarian tumors are presented. An example of forming an antibody panel, taking into account clinical and morphological indicators in a specific clinical case from our own practice, is given.

Key words:

ovarian neoplasms, carcinoma, neoplasm metastasis, differential diagnosis.

Pathologia, 2023.

20(3), 281-288

Conclusions. Metastases of carcinomas from other organs to the ovaries constitute half of all cases requiring immunohistochemical investigation based on morphological structure. The most common are metastases from breast and colorectal cancers. However, the diagnosis of metastatic intestinal carcinoma is particularly challenging, as there is usually no clear clinical picture. In the differential diagnosis of primary and metastatic ovarian tumors, a comprehensive approach to analyzing the clinical presentation, microscopic structure of the tumor, and the surrounding tissue plays a significant role. Additionally, the formation of an antibody panel, taking into account these data, is crucial. The article provides a list of antibodies that have demonstrated greater effectiveness in our work.

Злоякісні новоутворення (ЗН) яєчників за поширеністю посідають восьме місце серед ЗН жінок у всьому світі, в Україні – сьоме, після злоякісних пухлин молочної залози, шкіри (крім меланом), тіла матки, шийки матки, ободової кишки, щитоподібної залози. З-поміж гінекологічних ЗН раку яєчників належить третє місце у світі [1].

За даними Всесвітнього фонду дослідження раку, у 2020 році у світі зареєстровано 313 959 нових випадків раку яєчників, у 2018 році – майже 295 000 випадків (3,4 % від усіх випадків ЗН у жінок); показники захворюваності та смертності у світі становили 6,6 та 3,9 на 100 000 жіночого населення відповідно [2]. В Україні захворюваність і смертність від раку яєчників за останні 5 років істотно не змінювалися, у середньому становили 17,0 на 100 000 та 8,3 на 100 000 жіночого населення відповідно. Частка раку яєчників у структурі злоякісних новоутворень жінок в Україні за 5 років (2018–2022 рр.) становила 4,7 % [3]. У місті Києві в 2020 році вперше виявлено 284 нових випадки раку яєчників, показник захворюваності дорівнює 17,54 на 100 000 жіночого населення; показник занедбаності становить 10,7 % (по Україні – 20,4 %).

Злоякісні новоутворення яєчників найчастіше є епітеліальними, і лише 10 % мають неепітеліальне походження. Серед карцином яєчників 97 % становлять немущинозні, 3 % – муцинозні. Розрізняють такі гістологічні типи немущинозних пухлин: серозні (70 %), ендометріодні (10 %), світлоклітинні (10 %) та неуточнені (5 %) [4]. Найпоширеніший гістологічний тип – високозлоякісна серозна карцинома (HGSC) [5].

Метастатичні карциноми яєчника, за даними різних досліджень, становлять майже 15 % від усіх злоякісних новоутворень яєчників (показники варіюють від 3 % до 30 %). Найпоширеніше первинне джерело – колоректальна карцинома (32,0 %), карцинома молочної залози (15,4 %), карцинома ендометрія (12,9 %), карцинома шлунка (9,2 %), карцинома апендикса (6,7 %), рак шийки матки (2,4 %), рак підшлункової залози (2,2 %), рак тонкої кишки (1,6 %), рак жовчного міхура та жовчних шляхів (1,5 %) [6,7,8,9]. Інші пухлини, як-от карцинома легенів, пухлини шкіри, рак нирки та карцинома стравоходу, становлять менше ніж 1 % кожна [10,11].

Метастатичні пухлини яєчників з наявністю перснєподібних клітин виявляють рідко; вони становлять 3–5 % злоякісних пухлин яєчників і є найскладнішими в діагностиці. Враховуючи, що є первинні раки яєчника з перснєподібною будовою, то без застосування імуногістохімічного дослідження диференційна діагностика не можлива.

Зазвичай первинна пухлина знаходиться в шлунково-кишковому тракті, але можливі й інші

локалізації. У низці досліджень встановили, що найчастіше метастатичні пухлини яєчників з наявністю перснєподібних клітин виникають при новоутвореннях шлунка [12]. Менш поширені первинні локалізації, описані в науковій літературі, – молочна залоза, апендикс, тонка кишка, жовчний міхур, сечовий міхур і сечовивідні шляхи, жовчні шляхи, підшлункова залоза, ампула Фатера та шийка матки. Діагностика пухлин із перснєподібними клітинами дуже складна, потребує не тільки повної клінічної інформації, патологістологічного дослідження, але й обов'язкового імуногістохімічного дослідження, оскільки розрізняють первинну перснєподібноклітинну карциному яєчника, що може мати макро- та мікроскопічні риси метастазу.

У доступній фаховій літературі виявили обмаль досліджень, що присвячені метастатичному ураженню яєчників при аденокарциномі тонкої кишки. Більшість робіт у цьому напрямі зосереджені на метастазах колоректального походження.

Аденокарциноми тонкої кишки рідкісні, становлять <5 % від усіх злоякісних пухлин шлунково-кишкового тракту [13]. Втім, за даними окремих досліджень, аденокарциноми цієї локалізації мають високу схильність до метастазування в яєчники [14].

Локалізацію первинних пухлин у порожній і клубовій кишці рідко встановлюють інтраопераційно. Це пов'язано з тим, що вони здебільшого мають невеликий розмір і неспецифічну клінічну картину.

Враховуючи, що метастаз карциноми шлунково-кишкового тракту в яєчник може бути великим за розміром, давати атипичну клініку, стискаючи навколишні органи, як правило, такі хворі перед операцією мають клінічний діагноз рак яєчників. Точна верифікація метастазування відбувається в процесі патологістологічного та імуногістохімічного досліджень. Цей процес потребує аналізу особливостей морфологічної будови пухлини, застосування раціональної панелі моноклональних антитіл і наступного клінічного дообстеження хворих для підтвердження діагнозу патологоанатома.

Мета роботи

Висвітлити питання морфологічної та імуногістохімічної диференційної діагностики первинних карцином яєчника і метастазів карциноми різних органів у яєчник.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили аналіз історій хвороб 381 пацієнта з клінічним діагнозом рак яєчників та патологістологічне дослідження операційного матеріалу цих хворих.

Парафінові зрізи для патологістологічних досліджень забарвлювали гематоксиліном та еозином за загальноприйнятною методикою. У 161 випадку здійснили імуногістохімічне дослідження з використанням системи візуалізації EnVision FLEX та антитіл: Cytokeratin 7 (OV-TL 12/30), Cytokeratin 20 (K 20.8), Ovarian Cancer Antigen (CA125) (OV 185:1), Estrogen receptor (1 D5), Villin (CWW B1), CDX2 (DAK-CDX2), Chromogranin A (DAK-A3), Synaptophysin (SP11), Thrioid Transcription Factor (TTF1) (8G7G3/1), CD56 (123C3.D5), GATA3 (L50-823), p53 (DO7), Inhibin a (R1), FOXL-2 (RPab), PAX-8 (RM436), Ki-67 (MIB-1).

Препарати дослідили та проаналізували за допомогою мікроскопа AxioScop 40 (Zeiss) з фотокамерою AxioCam MRc (Zeiss).

Результати

У гінекологічному відділенні КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр» у 2019–2023 рр. прооперували 381 пацієнтку з клінічним діагнозом рак яєчників (31 % від усіх прооперованих у відділенні хворих).

У 161 випадку для верифікації застосували імуногістохімічний (ІГХ) метод дослідження (42,25 % прооперованих із цим клінічним діагнозом), що дало змогу виявити метастатичні карциноми яєчників (21,26 % прооперованих пацієнтів, 50,30 % від усіх випадків ІГХ-дослідження).

Пацієнти з метастазом карциноми в яєчники мали скарги на біль внизу живота, схуднення, іноді нудоту, блювання. Під час інструментального обстеження в усіх хворих на УЗД і КТ визначили пухлину: в 43 % – у межах яєчника, в 57 % випадків пухлина виходила за межі придатка матки, із них у 15 % пацієнтів заповнювала весь малий таз і частину черевної порожнини, в 11 % хворих у пухлинний конгломерат входила кишка. В 73 % пацієнтів на час операції визначили канцероматоз очеревини та чепця. Отже, хворі з метастатичним раком яєчника не мали специфічної клінічної картини, часто процес був поширеним. Це не давало змоги встановити метастатичну природу пухлини, і до гістологічного дослідження хворі мали діагноз карцинома яєчника.

У 220 (57,74 %) випадках морфологічна будова карциноми яєчника дала змогу встановити діагноз без ІГХ-дослідження. Серед первинних пухлин яєчника найчастіше діагностували серозну карциному, що мала типові гістологічні ознаки: папілярні та солідні структури, сформовані стовпчастими або кубоподібними клітинами з еозинофільною цитоплазмою, зі значною ядерною атипією, атипівими мітозами, некрозами та псамомними тільцями. В окремих випадках виявили ознаки ендометріодної карциноми яєчників, зокрема експансивну інвазію строми, щільно розташовані ворсинчасто-залозисті, місцями крибриформні структури. Наявність осередків плоскоклітинної метепітелії, атипівого епітелію, що схожий на ендометрій проліферативного типу з різним ступенем атипії, дали змогу встановити діагноз ендометріодна карцинома яєчника. У деяких пацієнтів діагностували світлоклітинну карциному яєчників, оскільки виявили

кубоподібні, полігональні або сплюснені клітини з прозорою або зернистою еозинофільною цитоплазмою, гіперхромними атипівими ядрами (ядра «цвяхи»), що виступають у просвіті тубулокістозних структур, із помітними ядерцями та варіабельною мітотичною активністю.

У 161 випадку морфологічна будова пухлини викликала сумніви щодо гістологічного варіанта карциноми яєчників або щодо того, чи карцинома є первинною або метастатичною. Для уточнення діагнозу здійснили ІГХ-дослідження з формуванням панелей антитіл залежно від морфологічної будови пухлини.

Для верифікації серозної карциноми (передусім це рак низького ступеня диференціації) застосували панель антитіл, що складалася з СК7 (якщо не було експресії, додавали СКран), ER, CA125, p53, GATA3 (якщо в анамнезі була пухлина молочної залози); якщо було припущення про виникнення злоякісної гранульозоклітинної пухлини низького ступеня диференціювання, також додавали FOXL-2 та Inhibin A.

Для диференційної діагностики первинних і метастатичних пухлин яєчників на першому етапі імуногістохімічного дослідження використали панель антитіл, що включає антитіла до СК7, СК20, СКран (якщо негативні СК7 і СК20), рецепторів естрогену та прогестерону, CA125, p53, Vimentin.

Якщо визначали залозистоподібну морфологію з ознаками продукції муцину, наявністю залоз, заповнених муциноподібною речовиною, а також озер слизу, диференційну діагностику починали з визначення експресії СК20, СК7, CDX2 і Villin. Діагноз метастаз аденокарциноми кишки встановлювали у разі позитивної реакції на СК20, CDX2, Villin, коли не спостерігали експресію СК7 (якщо пухлина в кишці).

Отже, враховуючи морфологічну будову пухлини та результати імуногістохімічного дослідження, у 49,7 % випадків встановлено діагноз первинна пухлина яєчників. Розрізняли такі гістологічні варіанти карциноми яєчника: серозна (64 %), ендометріодна (24 %), муцинозна (12 %) (табл. 1).

Якщо виключено первинну карциному яєчника, панель антитіл розширено залежно від клінічної інформації та морфологічної будови пухлини (CDX2, Chromogranin A, Synaptophysin, CD56, GATA3, PAX-8). Найчастіше метастатичну природу пухлини доведено в разі муцинозної, недиференційованої, персеподібною карциноми, а також у випадках, коли в пухлині визначили фіброзовану строми з формуванням шкірозного патерну.

У наших дослідженнях антитіло до PAX-8 (кроляче моноклональне антитіло) показало високу ефективність. PAX-8 зазвичай має експресію в первинних пухлинах яєчника – серозних карциномах (експресія в 90 % випадків), часто – в ендометріодних і світлоклітинних. Разом із тим, у злоякісних мезотеліомах, метастазах карцином молочної залози, товстої кишки та легенів здебільшого спостерігають негативну реакцію.

Для виключення метастазу карциноми молочної залози в яєчник використовували також антитіла до GATA3. Метастази раку молочної залози мають такий

Таблиця 1. Кількість випадків первинної карциноми яєчників, що підтверджені ІГХ-дослідженням

Тип пухлини	2019 рік	2020 рік	2021 рік	2022 рік	2023 рік	Загалом
Серозна карцинома яєчника	8	15	12	8	8	51
Ендометріодна карцинома яєчника	2	3	5	5	4	19
Муциозна карцинома яєчника	3	2	–	4	1	10
Усі типи пухлини	13	20	17	17	13	80

Таблиця 2. Кількість випадків метастатичних карцином яєчників, що підтверджені ІГХ-дослідженням

Первинна пухлина	2019 рік	2020 рік	2021 рік	2022 рік	2023 рік	Загалом
Карцинома молочної залози	4	8	3	6	1	22
Ендометріодна карцинома ендометрія	4	–	–	–	–	4
Серозна папілярна карцинома ендометрія	1	1	1	–	–	3
Аденокарцинома шлунка	1	10	5	1	–	17
Аденокарцинома кишки	7	7	6	8	3	31
– муциозна	1	–	–	–	–	1
Муциозна аденокарцинома апендикса	–	–	1	–	–	1
Нейроендокринна карцинома кишки	–	1	–	–	1	2
Холангіокарцинома	–	–	1	–	–	1
Усі локалізації	17	27	17	15	5	81

імунофенотип: GATA3-позитивна реакція, PAX-8-негативна реакція.

Найчастіше метастазування в яєчник діагностували при аденокарциномах кишки (38 %), що зазвичай мали залозисту будову, з продукцією слизу різних ступенів вираженості, у деяких випадках виявляли перснеподібні клітини. Типовий імунофенотип для метастазу аденокарциноми кишки в яєчник: CK20 «+», CK7 «–», CDX2 «+», Villin «+». На другому місці за частотою в нашому дослідженні – метастаз карциноми молочної залози (28 %), морфологічна будова якої часто солідно-залозиста, з фіброзованою строю навколо метастазу. Найчастіше метастази раку молочної залози мали експресію рецепторів естрогену (98 %), рідше – прогестерону (55 %), а також HER2/neu (9 %). Втім враховуючи, що пухлини яєчника здебільшого також мають експресію рецепторів естрогену та прогестерону, важливіше значення мало застосування GATA3 і PAX-8.

Щодо діагностики метастазу раку шлунка, то більше значення мала морфологічна будова пухлини, наявність пухлини у двох яєчниках, а також клінічна інформация. Типовий імунофенотип метастазу карциноми шлунка в яєчник: CK7 «+» CK20 «+/-», рецептори естрогену «–», CA125 «–». Зазвичай це низькодиференційовані пухлини.

Зі 161 випадку, де здійснили ІГХ-дослідження, у 81 (50,3 %) встановлено діагноз метастазу карциноми в яєчник (табл. 2). Усі наведені в таблиці 2 діагнози клінічно підтверджені під час додаткового обстеження після імуногістохімічного дослідження.

Перснеподібноклітинні карциноми є одним із найскладніших діагностичних питань. Перснеподібну морфологію визначають при первинній перснеподібноклітинній карциномі яєчника, перснеподібній стромальній пухлині та склерозуючій стромальній пухлині яєчника, первинному муциозному карциноїді, а також при метастатичних муциозних і нейроендокринних карциномах із різних первинних локалізацій.

Клінічний випадок

Наводимо діагностично складний клінічний випадок пацієнтки нашої клініки.

Пацієнтка віком 62 роки надійшла в гінекологічне відділення у стані середньої тяжкості зі скаргами на загальну слабкість, значне збільшення живота, нудоту, затримку випорожнень, помірний біль в епігастральній ділянці.

За даними фізикального обстеження, живіт істотно збільшений за розмірами внаслідок наявності утворення до 30 см і роздутих петель кишки, що контурувались по передній черевній стінці в епігастрії, перкуторно – тимпаніт. Симптоми подразнення очеревини негативні. Аускультативно: перистальтика посилена в епігастрії, в нижніх відділах не вислуховувалась.

Дані комп'ютерної томографії (КТ): у результаті КТ трьох зон виявили ознаки гострої тонкокишкової непрохідності. В черевній порожнині від епігастрію до малого таза – багатокамерне кістозно-солідне утворення розмірами 25 × 20 × 30 см, що слабо накопичує контрастну речовину. В черевній порожнині та порожнині малого таза візуалізується невелика кількість вільної рідини. В клітковині черевної порожнини, між кишковими петлями (переважно справа) та в порожнині малого таза – тяжисті гіповаскулярні ділянки канцероматозу завтовшки до 28 мм.

Оцінювали рівні CA125 – 310 Од/мл, HE-4 – 60,97 пмоль/л. Індекс ROMA – 59,4 %.

Клінічний діагноз: Susp. Ca ovarii. Мінімальний асцит. Гостра кишкова непрохідність.

Ургентно виконали нижньо-серединну лапаротомію з обходом пупка зліва. Під час ревізії зафіксували: всю черевну порожнину та малий таз виповнювало кістозно-солідне, бугристе утворення, що походило з лівого яєчника, розміром до 30 см. Тіло матки не збільшене, правий яєчник – солідний, до 4 см у діаметрі; маткові труби – з метастатичними відсівами. Дугласів простір – ділянки канцероматозу розмірами від 0,5 см до 1,5 см. Печінка не змінена, великий чепець тотально метастично уражений, у вигляді «коржа». У ділянці

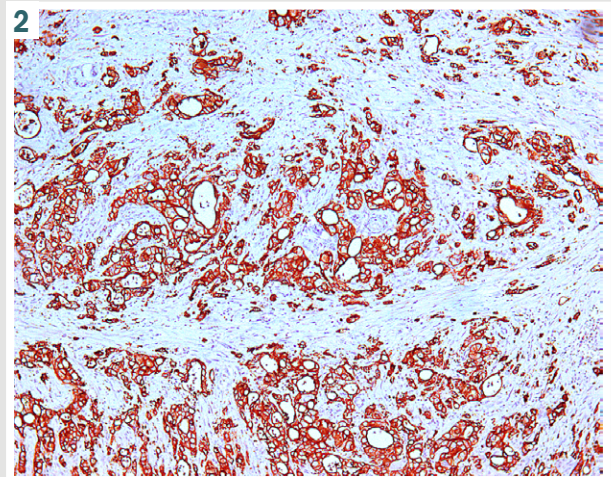
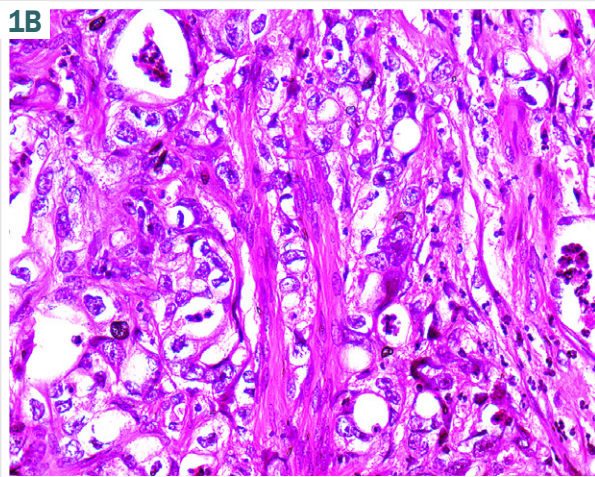
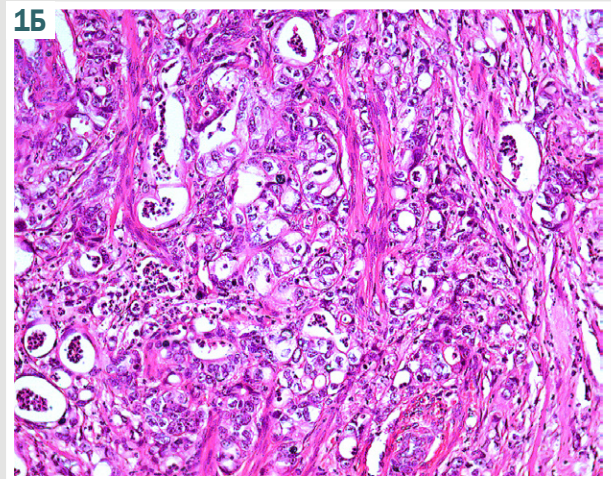
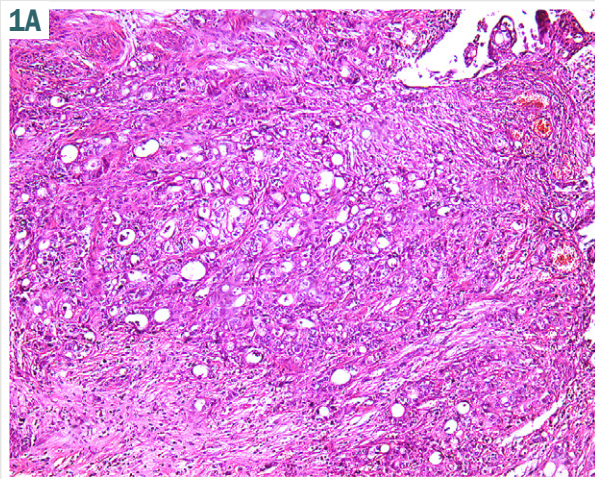


Рис. 1А. Карцинома дифузного типу росту, без формування залоз і папілярних структур. Визначено клітинний поліморфізм і формування слизу, скупчення перснеподібних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: $\times 100$.

Рис. 1Б. Велика кількість перснеподібних клітин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: $\times 200$.

Рис. 1В. Виражена атипія ядер, більшість із них має дрібнодисперсний хроматин. Цитоплазма клітин світла, широка, з везикулами муцину. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: $\times 400$.

Рис. 2. Імуногістохімічне забарвлення на СК7. Позитивна реакція: мембранне забарвлення усіх клітин пухлини. Зб.: $\times 100$.

ілеоцекального кута – пухлина ендofітного типу росту з проростанням кишки розміром до 4 см. Апендикс не змінений. Петлі кишечника проксимальніше пухлини значно роздуті, переповнені вмістом. Множинні зливні метастатичні відсіви по очеревині черевної порожнини та брижі тонкої, товстої кишок розміром від 0,5 см до 2,0 см.

Враховуючи тяжкий стан хворої, здійснили оперативне втручання в максимально допустимому обсязі. Виконали двобічну аднексектомію, оментектомію та накладення ілеотрансверзоанастомозу «бік у бік».

Пацієнтка виписана на 10 післяопераційну добу в задовільному стані, отримує курси поліхімієтерапії.

Для гістологічного дослідження надіслано праві та ліві придатки матки та великий чепець. Результати макроскопічного дослідження: лівий яєчник представлений багатокамерним кістозним утворенням діаметром 22 см із жовтим рідким вмістом; правий яєчник

і маткова труба макроскопічно не змінені; чепець – із множинними ділянками канцероматозу.

Гістологічно: в правому яєчнику та чепці визначено ділянки росту низькодиференційованої карциноми альвеолярно-тубулярної будови з наявністю перснеподібних клітин (рис. 1А, В); у лівому яєчнику виявлено пограничну муцинозну пухлину.

Здійснили імуногістохімічне дослідження, одержали такі результати: цитокератин 7 (СК7) (рис. 2) і цитокератин 20 (СК20) (рис. 3) – дифузна виражена позитивна реакція в пухлинних клітинах, включаючи перснеподібні клітини; Villin (рис. 4) і CDX2 – позитивна реакція в клітинах пухлини; CA125, рецептори естрогену (рис. 5), Chromogranin A та Synaptophysin – негативна реакція.

Беручи до уваги наведені дані, діагностовано метастази перснеподібноклітинної карциноми тонкої (клубової) кишки в правому яєчнику та великому чепці.

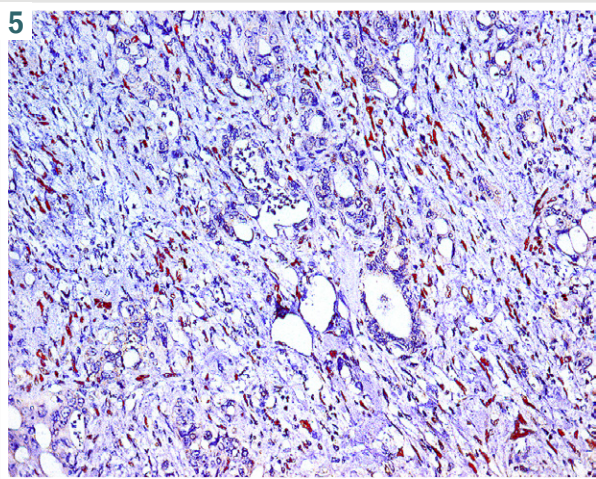
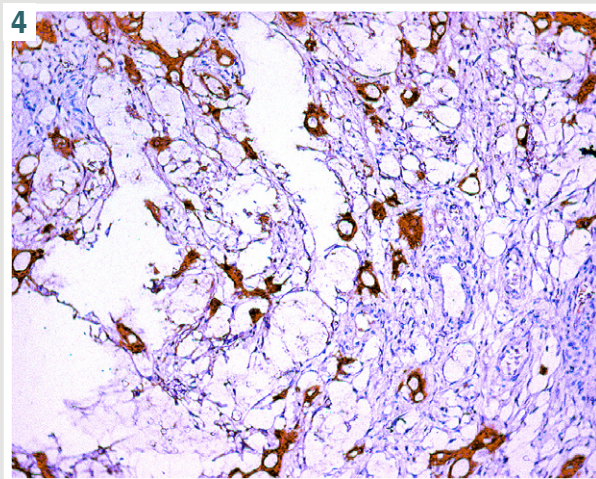
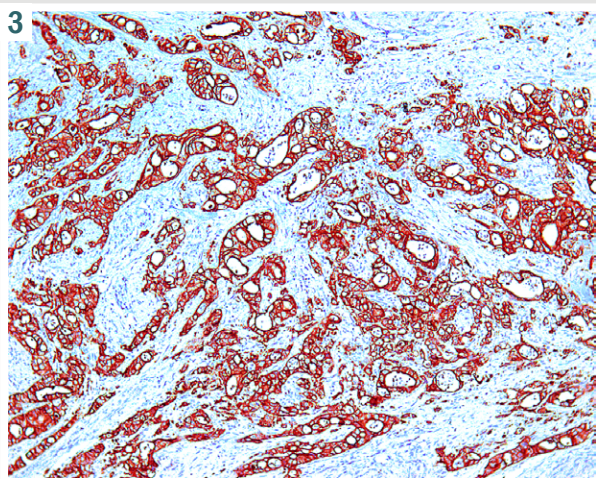


Рис. 3. Імуногістохімічне забарвлення на CK20. Позитивна реакція: мембранне забарвлення усіх клітин пухлини. Зб.: $\times 100$.

Рис. 4. Імуногістохімічне забарвлення на Villin. Позитивна реакція: забарвлення мембран і цитоплазми клітин пухлини. Зб.: $\times 200$.

Рис. 5. Імуногістохімічне забарвлення на рецептори естрогену. Негативна реакція – немає експресії в ядрах клітин карциноми; позитивна реакція в клітинах стромы яєчника. Зб.: $\times 200$.

Обговорення

Для диференційної діагностики первинних і вторинних злоякісних пухлин яєчника використали такі морфологічні критерії: розміри пухлини, чи є пухлина дво- або однобічною, стан капсули та поверхні яєчника, патерн росту та тип інвазії пухлини, асоційовані, фонові ураження яєчника, наявність васкулярної інвазії, персноподібних клітин.

Дані, що свідчили про первинну злоякісну пухлину: великі розміри (понад 10 см), однобічне ураження, гладенька капсула, ділянки межової або доброякісної пухлини, асоціація з тератомою або пухлиною Бреннера, рівномірно розміщені кістозні та солідні ділянки, складний папілярний гістологічний патерн росту, експансивний тип інвазії, відсутність васкулярної інвазії та персноподібних клітин. Характерні імуногістохімічні ознаки: дифузна, виражено позитивна реакція на CK7, мінлива реакція на PAX-8 (майже 40 % позитивна), варіабельна реакція на CK20 та CDX2 (негативна або слабка, неоднорідна); позитивні реакції на CA125 та рецептори естрогену частіше свідчили про первинні новоутворення яєчників.

На виникнення метастатичної пухлини вказували такі ознаки: невеликі розміри, двобічне ураження, залучення капсули або воріт яєчника, псевдомісома

очеревини, відсутність асоціації з тератомою або пухлиною Бреннера, багатовузловий патерн росту, деструктивний тип інвазії, наявність васкулярної інвазії та персноподібних клітин. Імунофенотип метастатичних пухлин, що походять з нижніх відділів шлунково-кишкового тракту, здебільшого характеризувався сильною позитивною реакцією на CDX2 і CK20, варіабельною реакцією на CK7, негативною – на PAX8. Про панкреатобілярне походження метастатичної карциноми свідчили позитивна реакція на CK7, мінлива – на CK20 і CDX2, негативна реакція на PAX-8. Метастатичні карциноми грудних залоз мали позитивну реакцію на GATA3, варіабельні (відповідно до первинної пухлини) реакції на рецептори естрогену, прогестерону та HER2/neu, негативну – на PAX8, слабку або негативну – на CA125.

У наведеному клінічному випадку про метастатичне ураження правого яєчника свідчили такі ознаки: значна кількість персноподібних клітин, екстраоваріальне, множинне ураження черевної порожнини з наявністю пухлини у ділянці ілеоцекального кута, відсутність в ураженому яєчнику ділянок доброякісних і межових новоутворень, типових для яєчника [11,15,16]. На первинному етапі ІГХ-дослідження визначили дифузну експресію CK7 у всіх клітинах раку, не зафіксували експресію

CA125, ER, Chromogranin A та Synaptophysin. Однак експресія CK7, що типова для багатьох первинних раків яєчника, не є підставою для відхилення діагнозу метастаз карциноми кишки. Наступне розширення панелі антитіл дало змогу визначити експресію CK20, Villin, CDX2 і встановити діагноз метастаз карциноми тонкої кишки в яєчник.

Експресію CK7, CK20 і CDX2 визначають при аденокарциномах шлунка, панкреатобіліарної системи, тонкої, прямої кишок та апендикса [18,19,20].

Деяким первинним муцинозним карциномам яєчників властива кишкова диференціація, вони експресують антитіла, типові для карцином кишки: CK20, Villin та CDX2, – при цьому дифузна експресія CK7 також зберігається [15,17]. Втім у первинних карциномах яєчників забарвлення CK20 і CDX2 зазвичай слабше та більш вогнищеве, ніж те, що спостерігають при метастатичній карциномі кишкового походження [18].

Метастатичні колоректальні карциноми зазвичай повністю негативні щодо CK7 або мають лише мінімальне забарвлення [20,21].

Сильне та дифузне ядерне забарвлення CDX2 підтверджує первинну колоректальну або апендикулярну муцинозну аденокарциному [19,20,21].

Аденокарциноми тонкої кишки мають тенденцію до розвитку експресії CK7 (що спостерігали в нашому випадку) і втрати CK20. Здебільшого спостерігають коекспресію цих маркерів [22]. Карциноми тонкої кишки експресують CK7 (у 35–100 %), CK20 (майже 45 %), CDX2 (44–60 %) і Villin (60 %) [7,23].

Висновки

1. Метастази карциноми інших органів в яєчники становлять 21,26 % від усіх пухлин із клінічним діагнозом припущення або рак яєчників (50,3 % від усіх, що потребують ІГХ-дослідження). У наших дослідженнях найчастіше в яєчниках визначали метастази раку молочної залози та кишки.

2. У диференційній діагностиці первинних і метастатичних пухлин яєчників важливу роль відіграє комплексний підхід аналізу клініки, мікроскопічної будови самої пухлини та навколишньої тканини, а також обов'язкове використання широкої панелі антитіл.

3. Для диференційної діагностики первинних і метастатичних пухлин яєчників на першому етапі необхідно використовувати панель антитіл, що включає CK7, CK20 (СКрап, якщо негативні CK7 та CK20), рецептори естрогену, прогестерону, CA125, p53, Vimentin. Якщо виявлено морфологічні структури, що схожі на гранульозоклітинну пухлину, до панелі антитіл додають Inhibin A, FOXL-2. Виключивши первинну пухлину яєчника, панель антитіл розширюють CDX2, Villin, GATA, PAX-8, коли визначено дрібноклітинний патерн – Chromogranin A, Synaptophysin, CD56.

Перспективи подальших досліджень. Наведені спостереження можуть допомогти лікарям-патологоанатомам і лікарям-онкологам під час диференціювання первинних і метастатичних пухлин яєчників, а також під час встановлення первинної локалізації новоутворення при анонімних метастазах у яєчник.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 09.11.2023

Після доопрацювання / Revised: 27.11.2023

Схвалено до друку / Accepted: 05.12.2023

Відомості про авторів:

Захарцева Л. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; зав. відділення патологічної анатомії (з патологістологічною лабораторією), КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна.

ORCID ID: 0000-0001-6838-9970

Манжура О. П., канд. мед. наук, доцент каф. онкології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; зав. гінекологічного відділення, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна.

ORCID ID: 0009-0008-3581-3788

Вашченко І. Ю., лікар-патологоанатом відділення патологічної анатомії (з патологістологічною лабораторією), КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна.

ORCID ID: 0009-0002-2491-8679

Майстренко Є. В., лікар гінеколог-онколог гінекологічного відділення, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна.

ORCID ID: 0009-0000-7037-7637

Кравчук О. М., лікар гінеколог-онколог гінекологічного відділення, КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна.

ORCID ID: 0009-0007-2093-3974

Шатрова К. М., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; лікар-патологоанатом відділення патологічної анатомії (з патологістологічною лабораторією), КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна.

ORCID ID: 0000-0003-2916-5098

Рудницька О. Г., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ; лікар-патологоанатом відділення патологічної анатомії (з патологістологічною лабораторією), КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр», Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4203-5231

Information about authors:

Zakhartseva L. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv; Head of the Department of Pathological Anatomy with Pathohistological laboratory, Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine.

Manzhura O. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; Head of the Department of Gynecology, Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine.

Vashchenko I. Yu., MD, Pathologist of the Department of Pathological Anatomy with Pathohistological laboratory, Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine.

Maistrenko Ye. V., MD, Gynecologist-Oncologist of the Department of Gynecology, Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine.

Kravchuk O. M., MD, Gynecologist-Oncologist of the Department of Gynecology, Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine.

Shatrova K. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; Pathologist of the Department of Pathological Anatomy with Pathohistological laboratory, Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine.

Rudnytska O. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Bogomolets National Medical University, Kyiv; Pathologist of the Department of Pathological Anatomy with Pathohistological laboratory, Kyiv City Clinical Oncology Center, Ukraine.

References

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Fedorenko, Z. P., Sumkina, O. V., Zuba, V. O., Horokh, Ye. L., Hulak, L. O., & Ryzhov, A. Yu. (2023). Rak v Ukraini, 2021-2022. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2021-2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service]. *Bulletin of the National Chancery Register of Ukraine*, 24. [in Ukrainian]. http://ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm
- Gaona-Luviano, P., Adriana, L., Medina-Gaona, & Magaña-Pérez, K. (2020). Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese clinical oncology*, 9(4). <https://doi.org/10.21037/cco-20-34>
- Cabasag, C. J., Arnold, M., Butler, J., Inoue, M., Trabert, B., Webb, P. M., Bray, F., & Soerjomataram, I. (2020). The influence of birth cohort and calendar period on global trends in ovarian cancer incidence. *International journal of cancer*, 146(3), 749-758. <https://doi.org/10.1002/ijc.32322>
- Kubeček, O., Laco, J., Špaček, J., Petera, J., Kopecký, J., Kubečková, A., & Filip, S. (2017). The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clinical & experimental metastasis*, 34(5), 295-307. <https://doi.org/10.1007/s10585-017-9856-8>
- Kaur, A., Dwivedi, B., Singh, A., Dwivedi, T., Sharma, R., & White, S. (2023). Ileal Adenocarcinoma Presenting with Krukenberg Metastasis to Ovaries- Description of a Rare Case with Review of Literature. *American journal of medical case reports*, 11(8), 142-145. <https://doi.org/10.12691/ajmcr-11-8-3>
- Romeo, M., Quer, A., Tarrats, A., Molina, C., Radua, J., & Manzano, J. L. (2015). Appendiceal mixed adenoneuroendocrine carcinomas, a rare entity that can present as a Krukenberg tumor: case report and review of the literature. *World journal of surgical oncology*, 13, 325. <https://doi.org/10.1186/s12957-015-0740-1>
- Pesce, A., Li Destri, G., Amore, F. F., Magro, G., La Greca, G., & Puleo, S. (2019). A rare case of Krukenberg tumor by gallbladder cancer. *Annals of medicine and surgery* (2012), 47, 50-52. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.09.014>
- Bruls, J., Simons, M., Overbeek, L. I., Bulten, J., Massuger, L. F., & Nagtegaal, I. D. (2015). A national population-based study provides insight in the origin of malignancies metastatic to the ovary. *Virchows Archiv*, 467(1), 79-86. <https://doi.org/10.1007/s00428-015-1771-2>
- Dundr, P., Singh, N., Nožičková, B., Němejcová, K., Bártů, M., & Stružinská, I. (2021). Primary mucinous ovarian tumors vs. ovarian metastases from gastrointestinal tract, pancreas and biliary tree: a review of current problematics. *Diagnostic pathology*, 16(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s13000-021-01079-2>
- Seow-En, I., Hwang, G., Tan, G. H. C., Ho, L. M. L., & Teo, M. C. C. (2018). Palliative surgery for Krukenberg tumors – 12-year experience and review of the literature. *World journal of clinical oncology*, 9(1), 13-19. <https://doi.org/10.5306/wjco.v9.i1.13>
- Chow, J. S., Chen, C. C., Ahsan, H., & Neugut, A. I. (1996). A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *International journal of epidemiology*, 25(4), 722-728. <https://doi.org/10.1093/ije/25.4.722>
- Mitsushita, J., Netsu, S., Suzuki, K., Nokubi, M., & Tanaka, A. (2017). Metastatic Ovarian Tumors Originating From a Small Bowel Adenocarcinoma – A Case Report and Brief Literature Review. *International journal of gynecological pathology*, 36(3), 253-260. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000314>
- Simons, M., Bolhuis, T., De Haan, A. F., Bruggink, A. H., Bulten, J., Massuger, L. F., & Nagtegaal, I. D. (2019). A novel algorithm for better distinction of primary mucinous ovarian carcinomas and mucinous carcinomas metastatic to the ovary. *Virchows Archiv*, 474(3), 289-296. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2504-0>
- Ramesan, C. K., Vinotha, T., Dhanya, S. T., Ajit, S., Anitha, T., Rachel, G. C., & Peedicayil, A. (2021). Metastatic Tumors to the Ovary-a Surgeon's Dilemma. *Indian journal of surgical oncology*, 12(1), 152-157. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01267-4>
- Talia, K. L., Parra-Herran, C., & McCluggage, W. G. (2022). Ovarian mucinous and seromucinous neoplasms: problematic aspects and modern diagnostic approach. *Histopathology*, 80(2), 255-278. <https://doi.org/10.1111/his.14399>
- da Silveira Santos, J. P. L., Machado, C. J., Junior, E. P., Rodrigues, J. B. S. R., Vidigal, P. T., & Resende, V. (2018). Immunohistochemical Predictors for Intestinal and Pancreatobiliary Types of Adenocarcinoma of The Ampulla of Vater. *Journal of gastrointestinal surgery*, 22(7), 1171-1178. <https://doi.org/10.1007/s11605-018-3797-7>
- Zhang, W., Tan, C., Xu, M., & Wu, X. (2020). Primary appendiceal mucinous neoplasm: Gynecological manifestations, management, and prognosis. *Gynecologic oncology*, 156(2), 357-362. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.11.030>
- Park, C. K., & Kim, H. S. (2018). Clinicopathological Characteristics of Ovarian Metastasis from Colorectal and Pancreatobiliary Carcinomas Mimicking Primary Ovarian Mucinous Tumor. *Anticancer research*, 38(9), 5465-5473. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12879>
- Bellizzi A. M. (2020). An Algorithmic Immunohistochemical Approach to Define Tumor Type and Assign Site of Origin. *Advances in anatomic pathology*, 27(3), 114-163. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000256>
- Neri, G., Arpa, G., Guerini, C., Grillo, F., Lenti, M. V., Giuffrida, P., Furlan, D., Sessa, F., Quaquarini, E., Viglio, A., Ubezio, C., Pasini, A., Ferrero, S., Sampietro, C., Ardizzone, S., Latella, G., Mescoli, C., Rugge, M., Zingone, F., Barresi, V., ... Vanoli, A. (2020). Small Bowel Adenocarcinomas Featuring Special AT-Rich Sequence-Binding Protein 2 (SATB2) Expression and a Colorectal Cancer-Like Immunophenotype: A Potential Diagnostic Pitfall. *Cancers*, 12(11), 3441. <https://doi.org/10.3390/cancers12113441>
- An-Chieh Liu, A., Chen, C. H., Liu, W. M., & Chang, C. W. (2018). A rare Krukenberg tumor arising from a primary adenocarcinoma of the small intestine. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 57(2), 319-322. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.02.025>