УДК 618.11-006:616-018

## Е.С. Гозман

# ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУЦИНОЗНОЙ ПОГРАНИЧНОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет, Киров, Российская Федерация

**Резюме**. *Цель*. Описать иммуногистохимические особенности и гистологическую картину муцинозной пограничной опухоли яичника, определить их значение для постановки диагноза.

*Материалы и методы*. Проведён анализ истории болезни пациентки, а также результатов гистологических и иммуногистохимических исследований по гистологическим препаратам послеоперационного материала — удалённой опухоли яичника.

**Резульматы.** В микропрепарате кисты правого яичника представлены срезы образования яичника, определяется пролиферирующий эпителий муцинозного типа, определяется атипия ядер клеток, активность митозов, присутствуют папиллярные разрастания, ветвящиеся железистые структуры, встречаются участки отложения псаммомных телец. Инвазии в строму органа не обнаружено. Данная гистологическая картина соответствует муцинозной пограничной опухоли яичника. В связи со сложностью и многообразием гистологического строения опухолей яичников для окончательного подтверждения диагноза применяют иммуногистохимическое исследование. Проведено иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала с использованием антител WT-1, p53, Napsin A, ER, PR, PAX8, CK7, CK20, CDX2, Ki-67.

**Выводы**. На примере данного клинического случая установлены иммуногистохимические особенности муцинозной пограничной опухоли яичника. Соответственно, был подтвержден диагноз муцинозной пограничной опухоли яичника.

Ключевые слова: опухоль яичника, муцинозная пограничная опухоль яичника, иммуногистохимия

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Гозман Елена Сергеевна

alenablumari@yandex.ru

Дата поступления 11.05.2021 г.

Образец цитирования:

Гозман Е.С. Иммуногистохимические особенности муцинозной пограничной опухоли яичника. Анализ клинического случая. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №3, с. 217–223, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-3-217-223

#### Актуальность

Пограничные опухоли берут свое начало из покровного эпителия яичников. Причина возникновения данных новообразований не установлена. Эпителиальные опухоли яичников возникают из кист, которые, в свою очередь образуются посредством инвагинации покровного мезотелия. Гиперплазия эпителия яичника в основном развивается за счет воспалительных и аутоиммунных механизмов, причиной которых чаще всего служит овуляция. Факторами возникновения и развития пограничных опухолей яичников являются мутационные изменения в генах BRAF и KRAS. Чаще всего пограничная опухоль яичников возникает из цистаденомы яичников, но иногда опухоль развивается первично. Переход доброкачественной опухоли яичников в пограничную осуществляется, если в генах опухолевых клеток KRAS и BRAF есть мутация. При мутации ген KRAS пребывает в состоянии перманентной активности. Соответственно, это приводит к бесконтрольной пролиферации, неограниченному росту

клеток. Ген BRAF принимает участие в клеточном делении. Если данный ген подвергается мутации, то это будет провоцировать возникновение атипичных клеток [1].

Частота случаев заболеваемости пограничными опухолями яичников в последнее время возрастает. Пограничные опухоли яичников достигают до 15-20% всех эпителиальных новообразований яичников. Самые частые виды пограничных опухолей яичников — это серозные (53%) и муцинозные (43%) опухоли, а пограничные опухоли, такие как эндометриоидные, светлоклеточные и опухоли Бреннера наблюдаются редко, примерно в 4% случаев. Пациентки с пограничными опухолями яичников, в основном, молодые женщины, средний возраст заболевших составляет 38–53 лет [2].

Специфической клинической симптоматики для пограничных опухолей яичников не описывается. У 40% пациенток заболевание не имеет никаких симптомов, других больных может беспокоить болезненность внизу живота, увеличение живота в размерах, реже кровянистые выделения. Определение уровня антигена аденогенных раков CA-125 малоинформативно. Для серозной пограничной опухоли яичников концентрация CA-125 может быть повышена до 100 Е/мл. Но у некоторых больных уровень CA-125 может быть в пределах нормативных значений [3].

Основной и единственный метод лечения пограничных опухолей яичников — это хирургический. Химиотерапия в лечении данных новообразований эффекта не имеет независимо от гистологического типа пограничной опухоли [4]. Для успешного и эффективного лечения данных опухолей очень важно поставить верный гистологический диагноз [5].

Пограничные опухоли яичников представляют собой образования, для которых характерен активный процесс пролиферации эпителия. Этим данные образования отличаются от доброкачественных опухолей яичников (кистом, цистаденом). К другим признакам, имеющимся у пограничных опухолей яичников, но несвойственным доброкачественным опухолям, относится повышенное количество митозов клеток, атипичные клеточные ядра, характерное разрастание ткани опухоли с формированием сосочков разной величины, выраженность железистых структур. Однако, пограничные опухоли яичников не являются злокачественными новообразованиями, так как при пограничной опухоли инвазия в строму органа не выявляется. К исключению относятся случаи микроинвазии [6]. Таким образом, между доброкачественными и злокачественными опухолями яичников есть особая, промежуточная ниша — это пограничные опухоли яичников. Как самостоятельное заболевание пограничная опухоль яичников была введена в Международную гистологическую классификацию ВОЗ (Женева, 1973, 1999) [7].

Прогноз заболевания благоприятный, так как для пограничных опухолей яичников не характерен инвазивный рост, они не приводят к метастазам [8].

#### Материалы и методы

В настоящей статье описывается случай заболевания пациентки муцинозной пограничной опухолью яичника. Проведён анализ истории болезни пациентки, а также результатов гистологических и иммуногистохимических исследований по микропрепаратам послеоперационного материала — удалённой опухоли (архив патогистологической лаборатории).

Иммуногистохимические исследования — дополнительные исследования, которые применяются при диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей, в том случае, когда постановка диагноза по гистологическим препаратам затруднительна или необходимо определение молекулярных параметров опухоли. Иммуногистохимический метод основан на выявлении специфичных антигенных параметров клеток в исследуемых тканях. В данном клиническом случае пациентке проводилось иммуногистохимическое исследование, использовались фиксированные формалином парафиновые блоки, также был проведен морфологический анализ гистологических препаратов опухоли, окрашенных гематоксилином-эозином. Иммуногистохимическое окрашивание опухоли было произведено на парафиновых образцах, с использованием авидин-биотин-иммунопероксидазного метода, с 3-амино-9-этил карбазолом в качестве хромогена и гематоксилином в виде контраста. Срезы окрашивали моноклональными антителами к СК7, СК20, CDX2, ER, PR, WT-1, Napsin A, PAX8. При проведении анализа на экспрессию гена апоптоза р53 использовалось тестирование экспрессии гена опухоли (полимеразная цепная реакция). При определении Ki-67 в образец опухоли были добавлены специфичные антитела к ядерному антигену Ki-67 (клон МІВ-1), в результате образовался комплекс «антиген-антитело». Иммунное окрашивание проводилось стрептавидин-биотиновым пероксидазным методом, в качестве

хромогена использовали раствор 3,3-диаминобензидина. Для фонового ядерного окрашивания был использован гематоксилин. В результате был определен индекс пролиферации Ki-67 — это количество положительно окрашенных ядер клеток от общего количества подсчитанных клеток, выраженный в процентах.

## Результаты исследования

Пациентка Т., 1992 года рождения, находилась на плановом лечении в гинекологическом отделении Кировской областной клинической больницы в 2018 году.

При поступлении беспокоила непостоянная болезненность внизу живота, боли низкой интенсивности, которые отмечались у пациентки на протяжении 3 месяцев до поступления. В гинекологическом отделении было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза: правый яичник 59/42/48 мм, объем 36,4 см³, локализация типичная, края органа четкие, поверхность гладкая, увеличен за счет анэхогенного образования. В данном образовании присутствуют перегородки, отмечаются единичные локусы кровотока, левый яичник 28/27/26 мм.

На момент поступления в гинекологическое отделение общее состояние пациентки удовлетворительное. Сопутствующей патологии не выявлено. Артериальное давление = 120/80 мм рт. ст., пульс = 72 уд./мин., ритмичный, частота дыхания 16 в минуту. Из анамнеза: менструальный цикл с 13 лет по 5-7 дней через 28-30 дней, менструации регулярные, периодически умеренно болезненные. Беременностей не было.

Местный статус:

Живот нормальной формы, мягкий, при пальпации безболезненный. Наружные половые органы без особенностей. Выделения слизистого характера, умеренно выраженные. Шейка матки не изменена. Матка нормальных размеров, подвижная, безболезненная. Придатки справа и слева безболезненны.

Общий анализ крови: эритроциты =  $4,25 \times 10^9$  /л, гемоглобин = 125 г/л, лейкоциты =  $5,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты =  $282 \times 10^9$ /л, СОЭ = 7 мм/ч. Сахар крови = 4,3 ммоль/л, холестерин = 4,09 ммоль/л, билирубин общий = 5,4 ммоль/л, креатинин = 64 мкмоль/л. Общий анализ мочи — патологических изменений не выявлено. По данным электрокардиограммы — синусовый ритм, ЧСС 72 уд./мин. Проведено исследование онкомаркеров: СА-125 — 32 ЕД/мл, СА 19-9 — 0,02 ЕД/мл, РЭА 6 нг/мл, НЕ-4 — 9 пмоль/л.

На основании клинической симптоматики, данных анамнеза, осмотра, инструментальных и лабораторных исследований выставлен диагноз: Новообразование правого яичника (Цистаденома? Пограничная опухоль яичника? Злокачественное образование правого яичника?). Больной показано оперативное лечение.

Произведено оперативное вмешательство: средне-срединная лапаротомия. В ходе хирургического лечения был удален правый яичник с новообразованием. В послеоперационном периоде осложнений у пациентки не было, по завершению лечения была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии.

Проведено патогистологическое исследование послеоперационного материала — удаленной кисты правого яичника. По данным проведенного обследования установлен гистологический диагноз: Муцинозная пограничная опухоль правого яичника.

## Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

В микропрепарате кисты правого яичника (рис. 1) представлены срезы образования яичника, определяется пролиферирующий эпителий муцинозного типа, определяется атипия ядер клеток, активность митозов, присутствуют папиллярные разрастания, ветвящиеся железистые структуры, встречаются участки отложения псаммомных телец. Инвазии в строму органа не обнаружено.

Данная гистологическая картина соответствует муцинозной пограничной опухоли яичника.

В связи со сложностью и многообразием гистологического строения опухолей яичников для окончательного подтверждения диагноза применяют иммуногистохимическое исследование. Данное исследование проводится с определением отличительных маркеров, таких как WT-1, ER, PR, CK7, CK20, p53, что позволяет диагностировать и дифференцировать различные гистотипы опухолей яичников.

Проведено иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала с использованием антител WT-1, p53, Napsin A, ER, PR, PAX8, CK7, CK20, CDX2, Ki-67.

Опухолевые клетки экспрессируют СК7 (рис. 2), РАХ8 (рис. 3), р53 (рис. 4), лишь единичные клетки

экспрессируют CDX2 (рис. 5). При реакции с Ki-67 позитивно около 40% опухолевых клеток (рис. 6). Опухолевые клетки не экспрессируют WT-1, Napsin A, ER, PR, CK20.

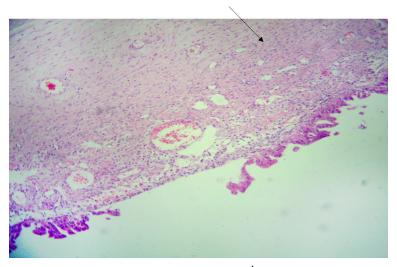


Рис. 1. Муцинозная пограничная опухоль яичника с пролиферирующим эпителием муцинозного типа с папиллярными разрастаниями и ветвящимися железистыми комплексами. Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение ×40.

Fig. 1. Mucinous borderline ovarian tumor with proliferating mucinous epithelium with papillary growths and branching glandular complexes. The staining is hematoxylin and eosin. Magnification ×40.

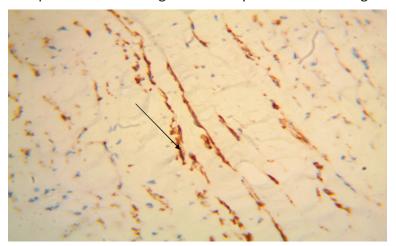


Рис. 2. Муцинозная пограничная опухоль яичника. Экспрессия СК7. Увеличение ×400.

Fig. 2. Mucinous borderline ovarian tumor. Expression of CK7. Magnification ×400.

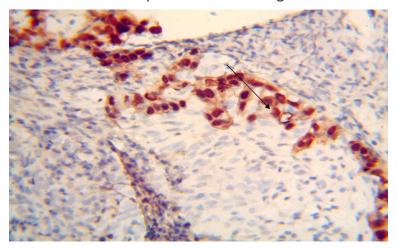


Рис. 3. Муцинозная пограничная опухоль яичника. Экспрессия РАХ8 в эпителиоцитах мезотелия яичника. Увеличение ×400.

Fig. 3. Mucinous borderline ovarian tumor. Expression of PAX8 in ovarian mesothelial epithelial cells. Magnification ×400.

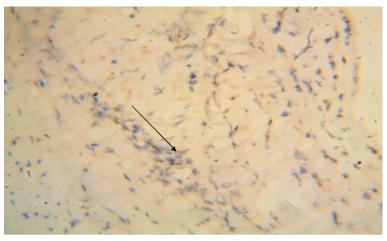


Рис. 4. Муцинозная пограничная опухоль яичника. Экспрессия p53. Увеличение ×400. Fig. 4. Mucinous borderline ovarian tumor. Expression of p53. Magnification ×400.

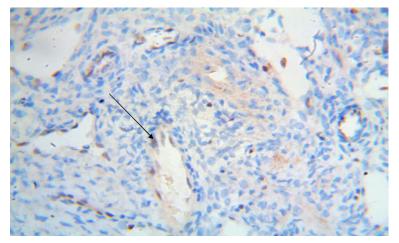


Рис. 5. Муцинозная пограничная опухоль яичника. Экспрессия CDX2. Увеличение ×400. Fig. 5. Mucinous borderline ovarian tumor. Expression of CDX2. Magnification ×400.

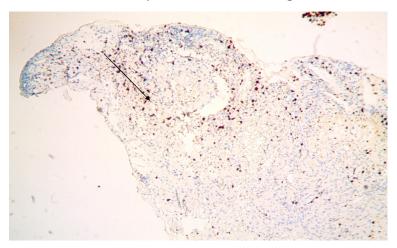


Рис. 6. Муцинозная пограничная опухоль яичника. Экспрессия Ki-67. Увеличение ×400. Fig. 6. Mucinous borderline ovarian tumor. Expression of Ki-67. Magnification ×400.

#### Заключение

Патогистологическое исследование микропрепаратов муцинозной пограничной опухоли яичника позволило описать гистологическую картину данной опухоли: отмечается атипичная пролиферация эпителия, стромальной инвазии в строму органа не было выявлено, присутствует атипия ядер клеток, выражена митотическая активность, наблюдаются папиллярные разрастания и ветвящиеся железистые комплексы.

При иммуногистохимическом исследовании срезов ткани опухоли была выявлена экспрессия марке-

ров СК7, PAX8, p53, в меньшей степени CDX2. Опухолевые клетки не экспрессировали иммуногисто-химические маркеры WT1, Napsin A, ER, PR, CK20. При исследовании индекса пролиферации Ki-67 позитивными были около 40% опухолевых клеток, что также характерно для пограничных опухолей яичников (в данном случае Ki-67 должен быть от 20% до 55%).

#### ЛИТЕРАТУРА

- 1. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment / V. Rojas [et al.] // Int J Mol Sci. 2016. –Vol. 17 (12). –P.E2113.
- 2. Карселадзе, А.И., Морфология эпителиальных опухолей яичника (вопросы морфологической семиотики, гисто- и морфогенеза): дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14, 14.00.15 / Карселадзе Аполлон Иродионович. М., 1989. 376 с.
- 3. Давыдова, И.Ю. Серозные пограничные опухоли яичников: клинико-морфологические особенности, лечение, прогноз: дис. д-ра мед. наук: 14.01.12 / Давыдова Ирина Юрьевна. М., 2018. С. 4-6.
- 4. Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorff C. et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. Gynecol Oncol. 2017; 144 (3): 571-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
- 5. Давыдова, И.Ю. Пограничные опухоли яичников: вопросы химиотерапии и прогноза / И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, Л.А. Мещерякова // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. Т. 11, № 3. С. 72-75.
- 6. Новикова, Е. Г. Пограничные опухоли яичников / Е.Г. Новикова, Г.Ю. Баталова. –М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.–151 с.
- 7. WHO Classificaihion of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition / R. J. Kurman [et al.]. IARS: Lyon, 2014. 307 p.
- 8. Давыдова, И. Ю. Серозные пограничные опухоли яичников (клиническое течение, морфология, лечение) / И. Ю. Давыдова, В. В. Кузнецов, А. И. Карселадзе // Опухоли женской репродуктивной системы. -2012. -№ 3-4. -C. 165-168.

## Автор

Гозман Елена Сергеевна

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

Аспирант 2 года очной формы обучения кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии Российская Федерация, 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112 alenablumari@yandex.ru.

## G.S. Gozman

## IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES OF MUCINOUS BORDERLINE OVARIAN TUMOR. CLINICAL CASE ANALYSIS

Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

**Abstract**. To describe the immunohistochemical features and the histological picture of mucinous borderline ovarian tumor, to determine their significance for the diagnosis.

*Materials and methods*. The patient's medical history was analyzed, as well as the results of histological and immunohistochemical studies on histological preparations of postoperative material — a removed ovarian tumor.

**Results**. In the micropreparation of the cyst of the right ovary, sections of the formation of the ovary are presented, the proliferating epithelium of the mucinous type is determined, the atypia of the cell nuclei, the activity of mitosis are determined, there are papillary growths, branching glandular structures, there are areas of deposition of psammological bodies. No invasion of the organ stroma was found. This histological picture corresponds to a mucinous borderline tumor of the ovary. Due to the complexity and diversity of the

histological structure of ovarian tumors, an immunohistochemical study is used for the final confirmation of the diagnosis. Immunohistochemical study of postoperative material was carried out using antibodies WT-1, p53, Napsin A, ER, PR, PAX8, CK7, CK20, CDX2, Ki-67.

*Conclusions*. On the example of this clinical case, the immunohistochemical features of a mucinous borderline ovarian tumor were established. Accordingly, the diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor was confirmed.

**Keywords**: ovarian tumor, mucinous borderline ovarian tumor, immunohistochemistry

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Elena S. Gozman

alenablumari@yandex.ru

Received 11.05.2021

For citation:

Gozman G.S. Immunohistochemical features of mucinous borderline ovarian tumor. Clinical case analysis. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 217–223. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-3-217-223 (In Russ)

#### REFERENCES

- 1. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment / V. Rojas [et al.] Int J Mol Sci. 2016. –Vol. 17 (12). –P.E2113.
- 2. Karseladze, A.I., Morfologiya epitelial'nyh opuholej yaichnika (voprosy morfologicheskoj semiotiki, gisto- i morfogeneza): dis. ...d-ramed. nauk: 14.00.14, 14.00.15. Karseladze Apollon Irodionovich. M., 1989. 376 s. (In Russian)
- 3. Davydova, I.Yu. Seroznye pogranichnye opuholi yaichnikov: kliniko-morfologicheskie osobennosti, lechenie, prognoz: dis. d-ramed. nauk: 14.01.12. Davydova Irina Yur'evna. M., 2018. S. 4-6. (In Russian)
- 4. Rasmussen E.L.K., Hannibal C.G., Dehlendorff C. et al. Parity, infertility, oral contraceptives, and hormone replacement therapy and the risk of ovarian serous borderline tumors: A nationwide case-control study. Gynecol Oncol. 2017; 144 (3): 571-6. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.01.002.
- 5. Davydova, I.Yu. Pogranichnye opuholi yaichnikov: voprosy himioterapii i prognoza / I.Yu. Davydova, V.V. Kuznecov, A.I. Karseladze, L.A. Meshcheryakova. Opuholi zhensko jreproduktivnoj sistemy. 2015. T. 11, № 3. S. 72-75. (In Russian)
- 6. Novikova, E. G. Pogranichnye opuholi yaichnikov. E.G. Novikova, G.Yu. Batalova. –M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2007.–151 s. (In Russian)
- 7. WHO Classificaihion of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. R. J. Kurman [et al.].—IARS: Lyon, 2014. —307 p.
- 8. Davydova, I. Yu. Seroznye pogranichnye opuholi yaichnikov (klinicheskoetechenie, morfologiya, lechenie). I. Yu. Davydova, V. V. Kuznecov, A. I. Karseladze. Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy. − 2012. − № 3-4. − S. 165–168. (In Russian)

Author

Elena S. Gozman

Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia

2-year post-graduate student of the Department of Histology, Embryology and Cytology

112 K.Marks Str. Kirov Russian Federation 610998

alenablumari@yandex.ru