

# Індивідуалізація тактики лікування хворих із епітеліальними пухлинами яєчників з урахуванням клініко-морфологічних ознак та додатковим визначенням імуногістохімічних маркерів

*С.В. Неспрядько<sup>1</sup>, М.М. Мельник<sup>2</sup>, І.В. Гончарук<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

Труднощі клінічної діагностики (безсимптомність) епітеліальних новоутворень яєчників та велика кількість морфологічних (гістологічних) типів їхньої будови вимагає в сучасних умовах застосування додаткових імуногістохімічних маркерів, що дозволяє індивідуалізувати тактику лікування та визначити його прогноз.

**Мета дослідження:** визначення імуногістохімічних маркерів (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) у новоутвореннях яєчників для індивідуалізації тактики лікування і прогнозу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 30 пацієнток з новоутвореннями яєчників. Застосовані морфологічні методи – гістологічний та імуногістохімічний.

**Результати.** У даному дослідженні найбільшу кількість новоутворень яєчників становили ендометріюїдні кісти – 15 (50%) випадків, серозні кісти – 4 (14%) випадки, серозні пограничні пухлини – 3 (10%) випадки, серозна погранична пухлина із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми GI-II – 1 (3%) випадок, муцинозна кіста – 1 (3%) випадок, псевдомуцинозна погранична пухлина (кістома) – 3 (10%) випадки, 2 (7%) випадки – поєднання ендометріюїдних і серозних кіст та 1 (3%) випадок – зріла дермоїдна кіста.

Рецептори естрогену, прогестерону та маркер проліферації Ki-67 є ключовими прогностичними маркерами. Високий показник перших – понад 70% та низький показник проліферації – менше 10% свідчать про сприятливий прогноз і дозволяють індивідуалізувати гормональну терапію при серозних та ендометріюїдних кістах, виділити більш сприятливі випадки при пограничних серозних новоутвореннях.

Мутантний білок p53 допомагає визначити, зокрема у групі пограничних серозних та муцинозних кістом, несприятливі випадки, які підлягають активному диспансерному нагляду та застосуванню профілактичної хіміотерапії.

Маркер клітинної адгезії E-cadherin має практичне значення у диференціальній діагностиці, зокрема для візуалізації епітеліальної вистілки в ендометріюїдних кістах: абсолютної кореляції зменшення клітинної адгезії (вираженості експресії) не виявлено в різних гістологічних типах (ураховували «істинну» мембрану та типову експресію у цитоплазмі); антиген CD34 – маркер судинної щільності не мав прикладного практичного значення

через кістозну морфологічну структуру новоутворень яєчників, відсутність уніфікованого оцінювання кількості мікросудин.

**Заключення.** При новоутвореннях яєчників разом із класичним гістологічним методом доцільним є застосування імуногістохімічних маркерів, що дозволяють більш точно визначити їхню біологічну природу, покращити діагностику, індивідуалізувати тактику лікування та визначити прогноз.

**Ключові слова:** епітеліальні пухлини яєчників, діагностика, лікування, імуногістохімічний метод.

Проблема діагностики і тактики лікування добро- якісних і пограничних пухлин яєчників у жінок репродуктивного віку залишається актуальною незважаючи на успіхи репродуктології (in vitro fertilization – IVF). Джерелом проблем є гістогенетична особливість яєчників, які мають, як мінімум, 6 різних компонентів зрілої нормальної тканини, що можуть бути «донором» для пухлинного процесу. В інших органах є переважно два компоненти – паренхіматозний і стромальний. Також є можливим розвиток пухлин із рудиментарних зародків або у разі попадання із маткової труби та ендометрія пухлинних епітеліальних клітин шляхом імплантації. Тобто можна виділити три основні групи походження пухлин яєчника:

- 1) нормальні компоненти яєчника;
- 2) ембріональні залишки;
- 3) постнатальні розростання і гетеротопії [5, 6].

У сучасних умовах досягнень гібридної технології поряд із морфологічними критеріями діагностики та лікування існує велика кількість імуногістохімічних маркерів, які дають можливість розширити прогностичні критерії оцінювання новоутворень яєчників для індивідуалізації тактики лікування [2, 6–9].

Зокрема, практичне значення має визначення рецепторів естрогену (ER) та прогестерону (PR). Їхній високій показник свідчить про ефективність і доцільність призначення гормональної терапії, а відсутність їх – про неефективність лікування та поганий прогноз щодо новоутворення [1, 8, 11]. Для клітин новоутворень характерним є зменшення або втрата адгезивних властивостей, що зумовлює дезорганізацію тканини і формування аномальних гістологічних структур. Їхнім показником є експресія E-кадгерину (E-cadherin) – трансмембранних глікопротеїнів, які з допомогою екстрацелюлярних ділянок

здійснюють гемофільну взаємодію іонів кальцію та залежну міжклітинну експресію [12]. Використання моноклональних антитіл (мкАТ) до антигену Ki-67 дає змогу оцінити проліферативну активність на основі аналізу білків ядра, пов'язаних із реплікацією ДНК [14]. Маркер p53 контролює синтез двох шляхів індукції апоптозу: мітохондріального і стимульованого «рецепторами смерті» – апоптозу (ген p53 – пухлинний супресорний ген). Одним із завдань p53 є зупинка клітинного циклу після пошкодження геному у точці G1, що дозволяє клітині відновити цілісність пошкодженої ДНК до її реплікації і ділення клітини. Якщо ДНК не вдається відновити, то запускається механізм апоптозу. Втрата функції гена p53 і синтезу відповідного білка p53 знижує загальну стабільність генів і здатність неопластичної клітини до апоптозу, з'являється неконтрольована клітинна проліферативна неопластична активність. Також виникають патологічні умови для появи мутантного mt p53. Мутація p53 призводить до порушення – «надекспресії» даного білка, який виявляють із допомогою імуногістохімічного методу [13–15].

Ангіогенез у пухлинній трансформації має окреме клінічне значення, оскільки щільність мікросудин у пухлині може бути зовсім не пов'язана із маркерами p53, E-cadherin, Ki-67, PR, ER; мкАТ до антигену CD34 має вибіркочну тропність до ендотеліоцитів мікросудин, тому дає змогу візуалізувати мікросудини, визначити їхню щільність [13].

**Мета дослідження:** визначення імуногістохімічних маркерів (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) у новоутвореннях яєчників для індивідуалізації тактики лікування і прогнозу.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використовували: морфологічні методи – гістологічний, класичну методику забарвлення гематоксилином та еозином; імуногістохімічний метод з використанням мкАТ: ER6 clon EP1, PR clon PgR636, p53 Clon DO7, Ki-67 Clon MIB1, CD34 Clon QBEnd, E-cadherin Clon NCN-38. Застосовували візуалізаційну систему Flex, хромоген DAB (діамінобензидин), дофарбовували препарати гематоксилином Мейєра. Оцінювання препаратів та зйомку здійснювали з допомогою мікроскопа AxioScope A1 виробництва Carl Zeiss, Німеччина, та камерою Digital Microscopy Camera AxioCam ICc 5 (D).

При розміщенні антигену в ядрі проводили кількісне та відсоткове оцінювання ІГХ-реакції, а в мембрані та ци-

топлазмі – якісне: 1+ – слабопозитивна реакція, 2+ – позитивна реакція, 3+ – виражена позитивна експресія.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Досліджено за допомогою класичного методу забарвлення гематоксилином та еозином матеріали 30 хворих із новоутвореннями яєчників, яких було розподілено за нозологічною формою (таблиця). Вік жінок становив від 20 до 45 років.

Найбільшу кількість у даному дослідженні становили ендометріодні кісти, а за даними літератури, більше 90% пухлин яєчників мають епітеліальне походження, інші походять із гранульозних тека-клітин. За гістогенетичною будовою найбільше серозних (60–70%), муцинозних (5%), ендометріодних (15%), а решту становлять світлоклітинні пухлини яєчників [10].

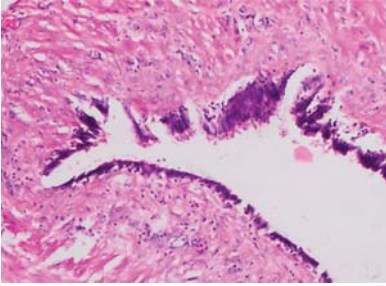
Серозні кісти, серозну пограничну та серозну пограничну із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми кісти діагностували у 7 (24%) випадках, клінічні симптоми та явні гормональні порушення не фіксували (безсимптомні форми), постійним симптомом були больові відчуття при перекруті ніжки кісти. Уміст кіст – від прозорого, опалесцентного до злегка зеленкуватого та жовтуватого кольору. Стінка складалась із епітелію та ніжноволокнистої сполучної тканини. Епітелій був різних типів, в основному складався із в'їчастих клітин (висока призматична форма із ядрами на різних рівнях), паличкоподібних (вузькі сплюснені ядра між сусідніми неправильної форми, майже із прямокутними гіперхромними ядрами і відростком протоплазми), в інших кістах домінували секреторні клітини, «вискозьуючий» тип, інтраепітеліальні клітини та цервікальний тип (мал. 1).

Пограничні серозні кісти (синоніми – проліферувальна цілоепітеліальна кіста, проліферувальна папілярна кіста, миготливоклітинна папілярна кіста, папілярна кістоаденома, ендосальпінгома, вегетивна кіста яєчників) відрізняються від простих серозних (сецернуючих) вираженою проліферацією епітелію з формуванням сосочкових розростань, які мають тонку сполучнотканинну ніжку та вкриті мюллеровим епітелієм того чи іншого типу із різним ступенем клітинної зрілості (атипії) (мал. 2).

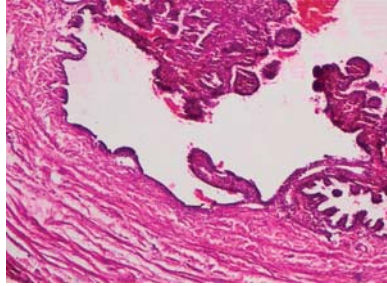
При додатковому визначенні імуногістохімічних маркерів, рецепторів ER та PR показники коливались від 0–5% до 80–90%. У випадку пограничної серозної пухлини рецептори ER, PR становили 70–80% у папілярних

### Нозологічні (гістологічні) форми пухлин яєчників

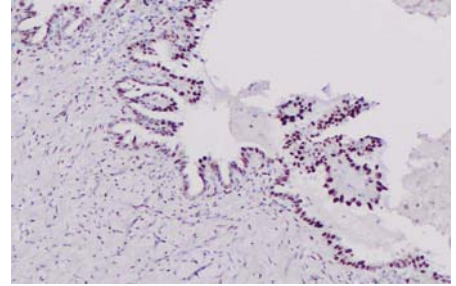
Нозологічна форма (гістологічний варіант)	Кількість хворих, n (%)
Серозна кіста	4 (14)
Муцинозна кіста	1 (3)
Ендометріодна кіста	15 (50)
Серозна погранична пухлина (кістома)	3 (10)
Псевдомуцинозна погранична пухлина (кістома)	3 (10)
Серозна погранична пухлина (кістома) із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми GI-II	1 (3)
Ендометріодні кісти + серозні кісти	2 (7)
Зріла дермоїдна кіста	1 (3)
Загальна кількість хворих	30 (100)



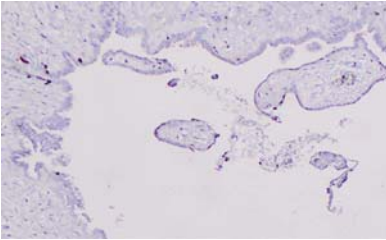
**Мал. 1. Хвора С., 25 років.**  
ПГЗ №11076-81/2015. Серозна кіста яєчника вистлана війчастим призматичним епітелієм. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 300



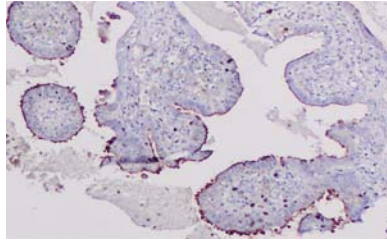
**Мал. 2. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника (наявні серозні папілярні структури, клітини із різним ступенем клітинної атипії). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 150



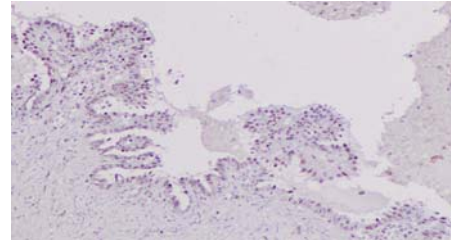
**Мал. 3. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Позитивна експресія клітин з мкАТ до рецепторів естрогену – ER (70–80%). Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейера. Зб. 150



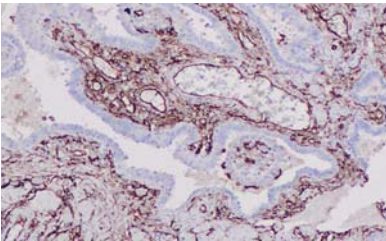
**Мал. 4. Хвора С., 25 років.**  
ПГЗ №11076-81/2015. Серозна кіста яєчника. Експресія клітин з мкАТ Сlop MIB1 до маркера проліферації Ki-67 становить 1–2% (низька проліферативна активність). Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейера. Зб. 150



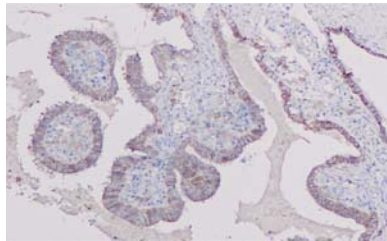
**Мал. 5. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Експресія епітеліальних клітин з мкАТ Сlop MIB1 до маркера проліферації Ki-67 становить 7–11%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксиліном Мейера. Зб. 200



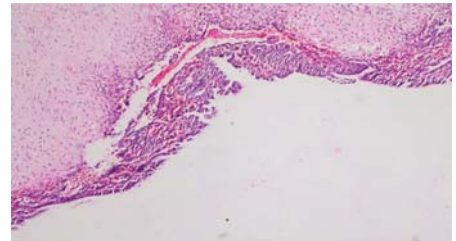
**Мал. 6. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Експресія епітеліальних клітин з мкАТ до мутантного білка p53 становить 50–60%. Зб. 150



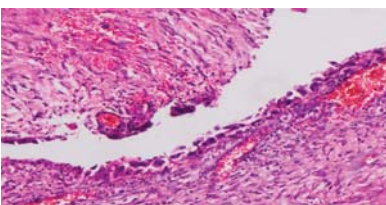
**Мал. 7. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Позитивна експресія ендотеліальних клітин у судинах різного калібру з мкАТ до антигену CD34 (висока щільність васкуляризації у папілярних сосочкових структурах і стінці кісти). Зб. 250



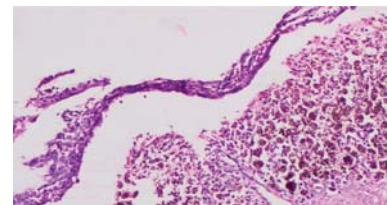
**Мал. 8. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 19049-54/2015. Погранична серозна кіста яєчника. Позитивна експресія епітеліальних клітин з маркером адгезії E-cadherin. Зб. 250



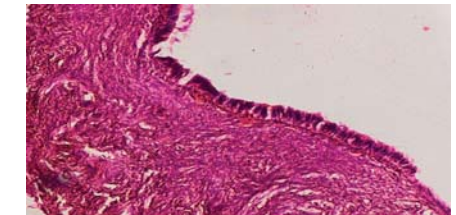
**Мал. 9. Хвора М., 26 років.**  
ПГЗ № 12730-42/15. Ендометріоїдна кіста яєчника. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 100



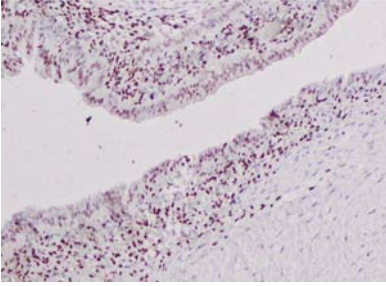
**Мал. 10. Хвора Б., 27 років.**  
ПГЗ № 13691-95/15. Ендометріоїдна кіста яєчника (псевдосантомні клітини, поодинокі плазмоцити, лімфоцити у стінці кісти, крововиливи, ангіоматоз – хронічний процес). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 300



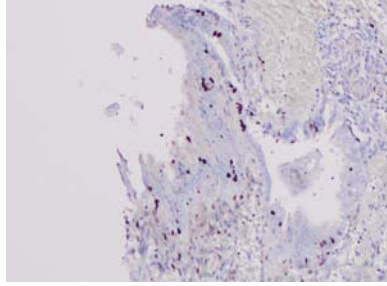
**Мал. 11. Хвора П., 25 років.**  
ПГЗ № 14453-54/15. Ендометріоїдна кіста яєчника (велика кількість псевдосантомних клітин у стінці і відшарування епітеліальної вистілки). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



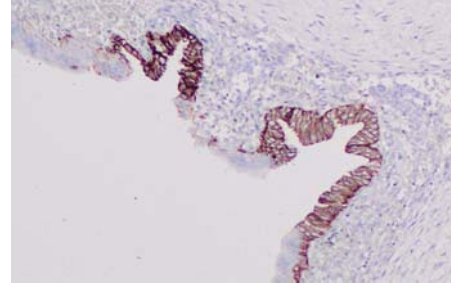
**Мал. 12. Хвора Б., 44 роки.**  
ПГЗ № 16614-22/15. Ендометріоїдна кіста яєчника (вистілка із одношарового високого призматичного епітелію, представленого вузькими клітинами із витягнутими темними ядрами). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. 200



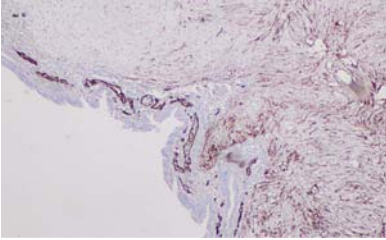
**Мал. 13. Хвора М., 26 років.**  
ПГЗ № 12730-42/15. Ендометриодна кіста яєчника. Позитивна експресія із мкАТ до рецепторів естрогену (ER). Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 150



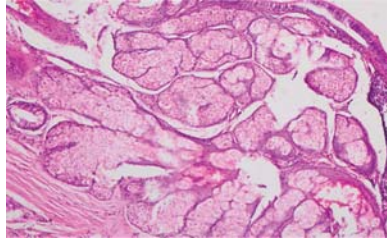
**Мал. 14. Хвора М., 26 років.**  
ПГЗ № 12730-42/15. Ендометриодна кіста яєчника. Маркер проліферації Ki-67 становить 5–7%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 200



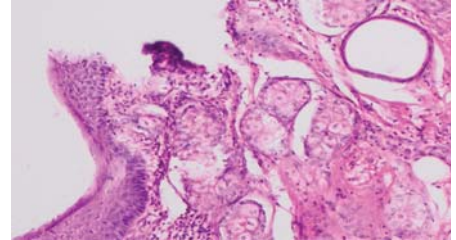
**Мал. 15. Хвора М., 26 років.**  
ПГЗ № 12730-42/15. Ендометриодна кіста яєчника. Яскраво виражена позитивна експресія епітеліальних клітин з маркером адгезії E-cadherin. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 200



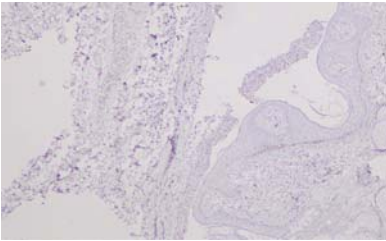
**Мал. 16. Хвора М., 26 років.**  
ПГЗ № 12730-42/15. Ендометриодна кіста яєчника. Позитивна експресія ендотеліальних клітин мікросудин різного калібру із мкАТ до антигену CD34 у стінці кісти. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



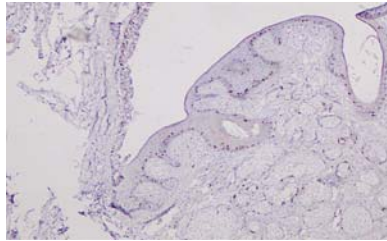
**Мал. 17. Хвора Р., 35 років.**  
ПГЗ № 27499-507/15. Зріла дермоїдна кіста яєчника (циліндричний залозистий епітелій, сальні залози і поодинокі потові залози, лімфоплазмоцитарний компонент). Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 100



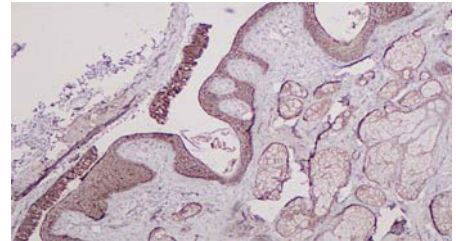
**Мал. 18. Хвора Р., 35 років.**  
ПГЗ № 27499-507/15. Зріла дермоїдна кіста яєчника (багат шаровий сквамозний епітелій, сальні залози і потові залози у стромі, поодинокі лімфоцити і плазмоцити). Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 200



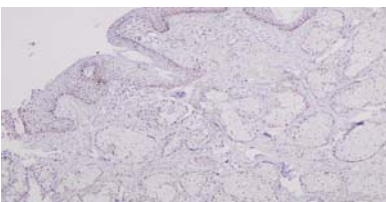
**Мал. 19. Хвора Р., 35 років.**  
ПГЗ № 27499-507/15. Дермоїдна кіста. Негативна експресія із мкАТ до рецепторів ER. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



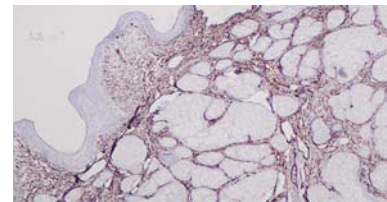
**Мал. 20. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 27499-507/15. Дермоїдна кіста яєчника. Маркер проліферації Ki-67 становить 0–3%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



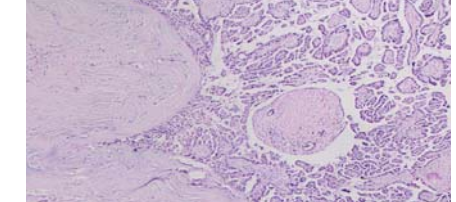
**Мал. 21. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 27499-507/15. Дермоїдна кіста яєчника. Позитивна експресія епітеліальних клітин з маркером адгезії E-cadherin. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100.



**Мал. 22. Хвора Р., 37 років.**  
ПГЗ № 27499-507/2015. Дермоїдна кіста яєчника. Експресія епітеліальних клітин з мкАТ до маркера мутантного білка p53. Зб. 100



**Мал. 23. Хвора Р., 35 років.**  
ПГЗ №27499-507/15. Дермоїдна кіста яєчника. Позитивна експресія ендотеліальних клітин мікросудин різного калібру із мкАТ до антигену CD34. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



**Мал. 24. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини без малігнізації. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 100

структурах пограничної будови; в 1 випадку серозної кісти рецептори ER, PR негативні у зв'язку із відсутністю істинної епітеліальної вистілки, у 5 випадках позитивна експресія з мкАТ до рецепторів ER, PR коливалась від 50% до 90% (мал. 3)

Маркер проліферації Ki-67 становив 0–2% для серозної кісти, у пограничних серозних кістах корелював у межах 7–12%, а в серозній пограничній із малігнізацією становив 5–8%, що свідчить про сприятливий прогноз, отримані результати співпадають із даними інших дослідників (мал. 4, 5), [6, 7]. Мутантний білок p53 не виявляли в 1 випадку серозної кісти, у 2-х – мінімальні показники склали 4–9%. У пограничних пухлинах яєчників показник мутантного білка p53 коливався у межах 32–50% (мал. 6).

Маркер васкуляризації (щільності мікросудин) CD34 дав неоднозначну картину, оскільки визначення у стінці мікросудин мало суб'єктивні труднощі, товщина стінки серозних кіст різна, площа васкуляризації у пограничних пухлинах також чіткого розділення не мала, оскільки це кістозні утворення. Тому немає об'єктивної уніфікованої можливості оцінювання площі, як при злоякісних солідних карциномах (мал. 7).

Навпаки, у серозних пограничних пухлинах яєчників показник маркера клітинної адгезії E-cadherin був ефективний, оскільки свідчив про різний ступінь адгезивних властивостей у порівнянні із простими серозними кістами яєчників, а також давав змогу диференціювати ендометріюідні форми без істинної епітеліальної вистілки (мал. 8).

Найбільшу групу у даному дослідженні склали ендометріюідні кісти, які у сучасних умовах вважають ланкою у виникненні ендометріюідної аденокарциноми та світлоклітинної аденокарциноми яєчників [10]. За своєю будовою вони відрізнялись вираженістю кількості гістіоцитарних, псевдоксантомних клітин, їхній епітелій характеризувався більш значним плевоморфізмом, ніж істинний епітелій порожнини матки. В одних випадках він був однотипний, представлений високими вузькими призматичними клітинами із витягнутими темними ядрами. В інших випадках – наближався до епітелію секреторної фази, наявний і вітчастий епітелій, який нагадував в окремих випадках трубчастий епітелій. Усе це залежало від того, в яку фазу менструального циклу було проведено оперативне втручання. Особливої уваги заслуговують ксантомні клітини, які накопичують гемосидерин, гемофусцин, ліпоїди. Їхня кількість прямо залежала від тривалості ендометріальної гетеротопії. Циклічні зміни слизової оболонки ендометріюідних кіст в окремих випадках призвели до повного «знищення» епітеліального компонента, тому такі кісти важко диференціювати із подібними до них лютеїновими кістами (мал. 9–12).

Рецептори ER та PR визначали практично в усіх ендометріюідних кістах, крім випадків із втратою епітеліальної вистілки, показники коливались від 5–10% до 90% (мал. 13).

З маркером проліферації Ki-67 отримані парадоксальні результати: чим вираженішою була псевдоксантомна проліферативна інфільтрація, то маркер, навпаки, не проявляв активності в епітеліальному компоненті. Мозаїчно у випадках ендометріюідних кіст максимальний показник сягнув 13%, мінімальний – 5–7% (мал. 14). Маркер E-cadherin допомагав ідентифікувати епітеліальну вистілку, вираженість адгезивних властивостей клітин або констатувати її відсутність. Доцільним є використовувати його і для диференціальної діагностики із лютеїновими кістами, оскільки клітини гранульози мали негативну експресію з ним (мал. 15).

Маркер судинної щільності CD34 особливих додаткових характеристик не вніс щодо ендометріальних кіст (мал. 16). Ендометріюідні кісти (васкуляризація і компоненти) більше залежали від тривалості їхнього існування та форми їхньої організації під час фаз менструального циклу.

Дермоїдна кіста складалася із придатків шкіри – «істинного» сквамозоклітинного багатощарового епітелію, сальних і потових залоз, призматичного циліндричного епітелію із металазією, вогнища лімфолазмоцитарної інфільтрації – всі компоненти були зрілими (мал. 17, 18).

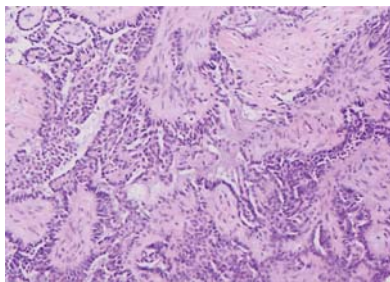
Рецептори ER, PR при дермоїдній кісті були негативними (мал. 19), поодинокі клітини сквамозного епітелію мали позитивну експресію із маркером проліферації Ki-67 (базальних шарів) (мал. 20). E-cadherin мав яскраво виражену реакцію (мембранну) із сквамозоклітинною вистілкою та призматичним епітелієм, з придатками шкіри – слабку експресію і негативну реакцію (мал. 21). Маркер p53 (мутантний) мав високі показники в епітеліальному компоненті, візуалізувався і в придатках дерми – сальних і потових залозах (мал. 22). Маркер судинної щільності антиген CD34 ідентифікували в стромальному компоненті – у псевдососочкових структурах, які вкривав сквамозний епітелій (мал. 23).

Хвора І., 32 роки, – погранична серозна кіста із вогнищами серозної аденокарциноми із різними ділянками диференціювання GI-II. Ділянки пограничної серозної пухлини яєчника із ділянкою малігнізації складались із сосочкових структур, які вкриті одношаровим і багатощаровим залозистим епітелієм із помірно вираженим поліморфізмом ядер, у стромі – невеликі вогнища розростання. Фрагменти помірно диференційованої серозної аденокарциноми GIII характеризувались більш вираженим поліморфізмом і атипією ядер пухлинних клітин, сполучна тканина сосочків втрачена, незріла і піддалась десмоплазії, сформувались зливні солідні вогнища. Також виявляли поодинокі вогнища псамомних тілець, маркера серозної карциноми, який виявляють у 90% хворих (мал. 24–28).

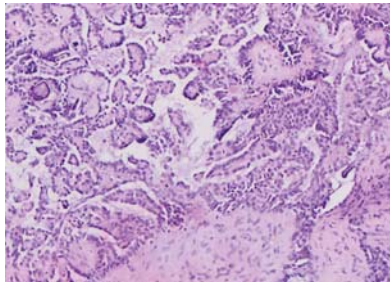
У випадку хворої І. проведено додаткове імуногістохімічне фенотипування, отримано результати з рецепторами ER 70–90%, рецепторами PR – 40–50% (нижчий відсоток клітин, але визначалась більша вираженість експресії). Маркер проліферації Ki-67 становив 5–8% (невисокий), мутантний білок p53 – негативна експресія, маркер адгезії E-cadherin – позитивна реакція(+++), антиген CD34 – підвищена кількість мікросудин у стромі кістозного утворення і мозаїчна вогнищева експресія у сосочкових та солідних ділянках новоутворення (мікросудинах). У даному випадку показана неоад'ювантна поліхіміотерапія та повторна радикальна операція. Виявлена позитивна експресія на рецептори ER та PR опосередковано свідчить про високу чутливість до цитостатичних препаратів та негативну експресію мутантного білка p53, відсутність первинної хіміорезистентності. Неспецифічну фонову реакцію у цитоплазмі пухлинних клітин не враховували (мал. 29–34).

## ВИСНОВКИ

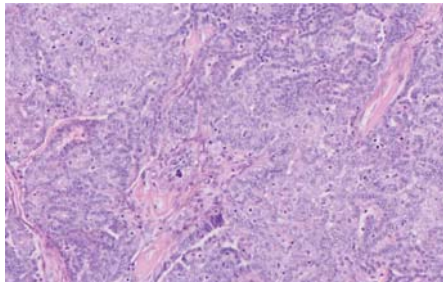
1. У даному дослідженні найбільшу кількість новоутворень яєчників становили ендометріюідні кісти – 15 випадків (50%); серозні кісти – 4 випадки (14%), серозні пограничні пухлина – 3 випадки (10%), серозна погранична пухлина із малігнізацією за типом високодиференційованої серозної аденокарциноми GI-II – 1 (3%) випадок, муцинозна кіста – 1 (3%) випадок, псевдомуцинозна погра-



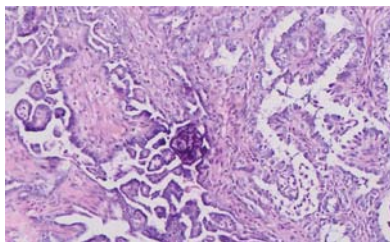
**Мал. 25. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із малігнізацією. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 200



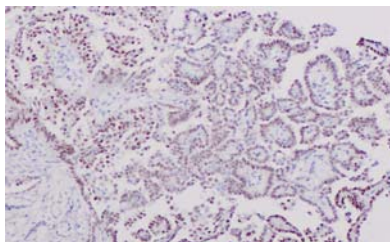
**Мал. 26. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із малігнізацією. Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 200



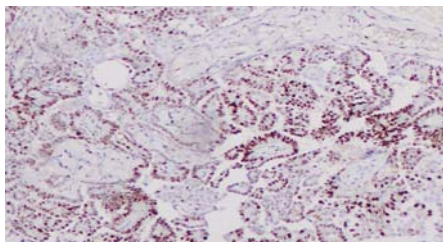
**Мал. 27. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II (солідні зливні поля). Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 200



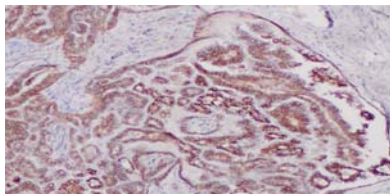
**Мал. 28. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II (формування криброзних структур і псамомні тільця). Забарвлення гематоксином та еозином. Зб. 200



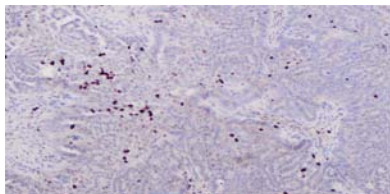
**Мал. 29. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із мкАТ до рецепторів ER. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 200



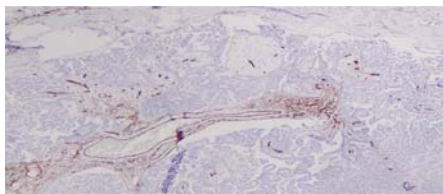
**Мал. 30. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із мкАТ до рецепторів PR. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 200



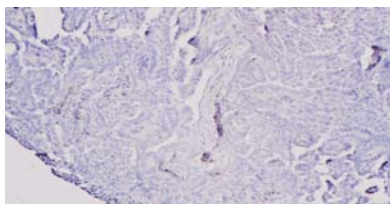
**Мал. 31. Хвора І., 32 роки**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із E-cadherin. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



**Мал. 32. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія із маркером проліферації Ki-67 (MIB-1) 5–8%. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



**Мал. 33. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Позитивна експресія ендотеліальних клітин мікросудин різного калібру із мкАТ до антигену CD34. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100



**Мал. 34. Хвора І., 32 роки.**  
№ 9682-90/2016. Ділянки пограничної серозної пухлини із серозною аденокарциномою GI-II Негативна експресія із мкАТ до мутантного білка p53. Хромоген DAB та забарвлення гематоксином Мейєра. Зб. 100

нича пухлина (кістома) – 3 (10%) випадки, 2 (7%) випадки – поєднання ендометріюїдних і серозних кіст та 1 (3%) випадок – зріла дермоїдна кіста.

2. Рецептори естрогену, прогестерону та маркер проліферації Ki-67 є ключовими прогностичними маркерами. Високий показник перших – понад 70% та низький показник проліферації – нижче 10% свідчать про сприятливий прогноз і дозволяють індивідуалізувати гормональну терапію при серозних та ендометріюїдних кістах, виділити більш сприятливі випадки при пограничних серозних кістах.

3. Мутантний білок p53 допомагає виділити, зокрема у групі пограничних серозних та муцинозних кістом, несприятливі випадки, які підлягають активному диспансерному нагляду та застосуванню профілактичної хімотерапії.

4. Маркер клітинної адгезії E-cadherin мав практичне значення у диференціальній діагностиці, зокрема для візуалізації епітеліальної вистлілки в ендометріюїдних кістах; абсолютної кореляції зменшення клітинної адгезії (вираженості експресії) не виявлено у різних гістологічних типах (враховували «істинну» мембранну та «атипову» експресію у цитоплазмі), також антиген CD34 – маркер судинної щільності не мав прикладного практичного значення через кістозну морфологічну структуру новоутворень яєчників, відсутність уніфікованого оцінювання кількості мікросудин.

5. При новоутвореннях яєчників разом із класичним гістологічним методом доцільним є застосування імуногістохімічних маркерів, що дозволяють більш точно визначити їхню біологічну природу, покращити діагностику, індивідуалізувати тактику лікування та визначити прогноз.

**Индивидуализация тактики лечения больных с эпителиальными опухолями яичников с учетом клинико-морфологических признаков и дополнительным определением иммуногистохимических маркеров**  
**С.В. Неспрядько, Н.Н. Мельник, И.В. Гончарук**

**Individualisation treatment of patients with epithelial ovarian tumors in view of the clinical-morphological signs and additional definition of immunohistochemistry markers**  
**S.V. Nespradko, M.M. Melnyk, I.V. Goncharuk**

Сложности клинической диагностики (бессимптомность) эпителиальных новообразований яичников и большое количество морфологических (гистологических) типов их строения требует в современных условиях применения дополнительных иммуногистохимических маркеров, что позволяет индивидуализировать тактику лечения и определить его прогноз.

**Цель исследования:** определение иммуногистохимических маркеров (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) в новообразованиях яичников для индивидуализации тактики лечения и прогноза.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 пациенток с новообразованиями яичников. Применены морфологические методы – гистологический и иммуногистохимический.

**Результаты.** В данном исследовании наибольшую часть в нашем исследовании новообразований яичников составили эндометриоидные кисты – 15 (50%) случаев, серозные кисты – 4 (14%) случая, серозные пограничные опухоли – 3 (10%) случая, серозная пограничная опухоль с малигнизацией по типу высокодифференцированной серозной аденокарциномы GI-II – 1 (3%) случай, муцинозная киста – 1 (3%) случай, псевдомуцинозная пограничная опухоль (кистома) – 3 (10%) случая, 2 (7%) случая – сочетание эндометриоидных и серозных кист и 1 (3%) случай – зрелая дермоидная киста.

Рецепторы эстрогена, прогестерона и маркер пролиферации Ki-67 являются ключевыми прогностическими маркерами. Высокий показатель первых – больше 70% и низкий показатель пролиферации – меньше 10% указывают на благоприятный прогноз и позволяют индивидуализировать гормональную терапию при серозных и эндометриоидных кистах, выделить более благоприятные случаи при пограничных серозных кистах.

Мутантный белок p53 помогает определить, в частности, в группе пограничных серозных и муцинозных кистом, неблагоприятные случаи, которые подлежат активному диспансерному наблюдению и применению профилактической химиотерапии.

Маркер клеточной адгезии E-cadherin имел практическое значение в дифференциальной диагностике, в частности, для визуализации эпителиальной выстилки в эндометриоидных кистах; абсолютной корреляции уменьшения клеточной адгезии (выраженность экспрессии) не выявлено в разных гистологических типах (учитывали «истинную» мембранную и атипичную экспрессию в цитоплазме); антиген CD34 – маркер сосудистой плотности не имел прикладного практического значения из-за кистозной морфологической структуры новообразований яичников, отсутствия унифицированной оценки количества микрососудов.

**Заключение.** При новообразованиях яичников наряду с классическим гистологическим методом целесообразно применение иммуногистохимических маркеров, которые позволяют более точно определить их биологическую природу, улучшить диагностику, индивидуализировать тактику лечения и определить прогноз.

**Ключевые слова:** эпителиальные опухоли яичников, диагностика, лечение, иммуногистохимический метод.

The complexity of clinical diagnosis (asymptomatic) of epithelial ovarian tumors and large number of morphological (histological) types of their structure requires in modern conditions applying additional immunohistochemical markers that allows you to individualize the treatment tactics and determine prognosis.

**The objective:** to determine immunohistochemical markers (ER, PR, p53, Ki-67, CD34, E-cadherin) in tumors of the ovaries for individualization treatment and prognosis.

**Patients and methods.** Ovarian neoplasms among 30 patients. Morphological and histological immunohistochemical methods.

**Results.** The largest part of our study of ovarian endometrioid cyst neoplasms amounted to – 15 cases (50%), serous cyst 4 cases (14%), serous borderline tumors-3 cases (10%), the serous borderline malignancy tumor of type well differentiated serous adenocarcinoma GI-II-1 (3%), a case of mucinous cyst – 1 (3%) case, borderline mucinous tumor – 3 (10%) case 2 (7%) case combination of endometrioid and serous cysts, 1 (3%) case-mature dermoid cyst.

Receptors of estrogen, progesterone and the proliferation marker Ki-67 are key predictive markers, high rate of 70% and the first low rate of less proliferation than 10% indicates a favorable prognosis and lets you customize the hormonal treatment with serous and endometrioid cysts, particular more favourable cases when border serous cysts.

Mutant protein p53 helps to determine, in particular in the group of borderline serous and mucinos tumor adverse events which are subject to active monitoring and clinical application of preventive chemotherapy.

Cell adhesion marker E-cadherin had practical significance in differential diagnosis, in particular for rendering the epithelial lining in endometrioid cysts, the absolute correlation decrease cell adhesion (intensity expression) is not detected in different histological types (factor into «true» membrane and atypical expression in the cytoplasm), antigen CD34 also, marker of vascular density did not have applied practical significance due to cystic ovarian neoplasm morphological structure, lack of unified field measuring micro-vessels.

**Conclusion:** neoplasm the ovaries along with the classical histological method of advisable include immunohistochemistry markers, which allow you to more accurately determine their biological nature, improve diagnostics, individualized treatment and tactics determine prognosis.

**Key words:** epithelial ovarian tumors, diagnosis, treatment, immunohistochemical method.

**Сведения об авторах**

**Неспрядько Сергей Валериевич** – Национальный институт рака, 03022, г. Киев ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-07-73  
**Мельник Николай Николаевич** – Национальная детская специализированная больница «Охматдет», 01135, г. Киев, ул. Черновола, 28/1; тел.: (066) 952-96-41  
**Гончарук Ирина Викторовна** – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-07-73

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Антонеева И.И. Экспрессия антигенов вируса папилломы человека, простого герпеса и фенотип рецепторов эстрогенов и прогестерона в малигнизированных эпителиальных опухолях яичников: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.14 – Онкология. – СПб., 2004. – С. 96.  
 2. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учеб. пособие. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.  
 3. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фоллиант», 2002. – 542 с.  
 4. Гарин А.М., Базин И.С. «Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей». – М., 2006. – 89 с.  
 5. Глазунов М.Ф. Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза) – Изд.: Медгиз. – 1954. – 323 с.  
 6. Нанинец Н.Л. Клинико-морфологические критерии озлокачествления пограничных (пролиферирующих) эпителиальных опухолей яичников и

прогноз для больных: кандидат медицинских наук: 14.00.15. – Пат. анатомия. – СПб., 2008. – С. 89.  
 7. Репина Н.Б. Клинико-морфологическая и иммуногистохимическая характеристика серозных опухолей яичника: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.14 - Онкология. – Рязань, 2005. – С. 17.  
 8. Ткаля Ю.Г. Патогенетичне обґрунтування гормональної терапії злоякісних пухлин яєчника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.07 – Онкологія. – К., 2015. – С. 27.  
 9. Шубин В.П. Молекулярно-генетический анализ особенностей струк-

туры и экспрессии генов BRCA1/2 при раке яичников и молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук: 03.02.07 – Генетика. – М., 2011. – С. 119.  
 10. Grandi G., Toss A., Cortesi L., Botticelli L., et al. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life // BioMed. Research. International. – 2015. – Vol. 8. – 10 p.  
 11. Farooq S., Tasleem R., Nazir N., et al. Histopathological pattern of ovarian neoplasms and estrogen and progesterone receptor expression in primary

epithelial tumours and their histopathological correlation// Int. J. Cur. Res. Rev. – 2013. – Vol. 5, № 21. – P. 70–77.  
 12. Khandakar B., Mathur R.S., Kumar L., et al. Tissue Biomarkers in Prognostication of Serous Ovarian Cancer following Neoadjuvant Chemotherapy// BioMed. Research. International. – 2014. – Vol. 8. – 9 p.  
 13. Le Page Cécile, Huntsman G.D., Provencher M.D. et. al., Predictive and Prognostic Protein Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Recommendation for Future Studies (Review)// Cancer. – 2010. – Vol. 2. – P. 913–954.

14. Nicoleta G. L., Ungureanu C., Sultana M.M. The immunohistochemical expression of p53 and Ki67 in ovarian epithelial borderline tumors. Correlation with clinicopathological factors // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2012. – Vol. 53, № 4. – P. 967–973.  
 15. Ozer H., Yenicesu G., Arici S., et al., Immunohistochemistry with apoptotic/apoptotic proteins (p53, p21, bax, bcl-2), c-kit, telomerase, and metallothionein as a diagnostic aid in benign, borderline, and malignant serous and mucinous ovarian tumors // Diagnostic Pathology. – 2012. – Vol. 7. – P. 124.

Статья поступила в редакцию 16.11.16

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ РАССКАЗАЛИ, КАК НА ЖЕНЩИН ВЛИЯЕТ РОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

Рождение ребенка после 35 лет положительно отражается на когнитивных способностях женщины.

В этом убеждены специалисты из Университета Южной Калифорнии (США). Результаты их исследования опубликованы в Journal of the American Geriatrics Society, кратко о них пишет Science Daily.

В исследовании американских ученых приняла участие 830 женщин после наступления менопаузы. Специалисты изучали, как продолжительность репродук-

тивного периода и прием гормональных контрацептивов может повлиять на мышление, внимание и память женщин среднего и преклонного возраста.

Оказалось, что поздняя беременность (после 35 лет) и гормональная контрацепция в течение 10 лет могут позитивно воздействовать на такие процессы, как вербальная память и познание. Ученые объясняют это гормональными изменениями, происходящими во время беременности и после рождения ребенка.

"Конечно, это не означает, что нужно ждать до 35 лет, чтобы родить ребенка, - говорит автор исследования Роксана Карим из Университета Южной Калифорнии. - Тем не менее наши выводы свидетельствуют о положительном эффекте последней беременности в более позднем возрасте. Необходимы дополнительные исследования, чтобы в полной мере оценить и понять этот механизм".

Источник: med-expert.com.ua