

Ишмуратова Камилла Рафхатовна,
ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии
и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;
онколог, радиотерапевт, ГАУЗ РКОД Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В БИОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ МЕТАСТАЗОВ БРЮШИНЫ У БОЛЬНЫХ СЕРОЗНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Аннотация: определение значимости отдельных маркеров в метастазах брюшины от серозного рака яичников показало, что *РАХ8* и *WT1* могут быть полезны для дифференциации первичного опухолевого очага. Одномоментная положительная реакция на *РАХ8* и *WT1* наблюдалась в большинстве случаев. Отмечается достоверная разница между встречаемостью обоих маркеров *РАХ8* и *WT1* по сравнению с отсутствием либо наличием только одного из них.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, метастазы, брюшина, рак яичников, иммуногистохимический анализ.

Введение

Метастатическое поражение брюшины встречается при различных злокачественных новообразованиях, включая опухоли гинекологической сферы, желудочно-кишечного тракта, легких, меланому, лимфому и другие [1]. Как правило, перитонеальный канцероматоз (ПК) обнаруживается инструментальными (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография) и инвазивными (диагностическая лапароскопия, лапаротомия) методами обследования [2, 3]. Окончательный диагноз устанавливается на основании морфологического подтверждения диагноза. С высокой частотой метастазы брюшины выявляются при раке яичников [4]. Однако, опухолевые диссеминаты поверхности брюшины могут происходить и от опухолей иных локализаций [5]. Установление фенотипа опухоли имеет большое значение для составления плана лечения, оценки чувствительности опухоли к химиотерапевтическим агентам и определении прогноза заболевания [6, 7]. Для сокращения сроков обследования пациентов с ПК из невыявленного первичного очага необходимо создание комплексной панели маркеров, позволяющей с высокой точностью определить фенотип опухоли, источник метастазирования и подобрать оптимальную персонализированную программу лечения. Метод также полезен у пациентов с массивными опухолевыми образованиями, когда клинико-инструментальные проявления заболевания не позволяют четко дифференцировать первичный очаг опухоли.

Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) типирование метастазов брюшины с применением маркеров, абберантно экспрессируемых при опухолях гинекологической сферы. Для дифференциации были отобраны онкологические маркеры с высокой частотой экспрессирующиеся при серозном раке яичников. В ходе исследования были случаи, позволившие опровергнуть происхождение ПК из первичного рака яичников. Результаты данного исследования демонстрируют значимость иммуногистохимического типирования при определении источника метастазирования опухолей в брюшину.

Цель исследования – определить диагностическую значимость отдельных маркеров в биопсийном (операционном) материале метастазов брюшины у больных серозным раком яичников и возможность их применения для дифференциации источника перитонеального канцероматоза.

Материал и методы

Для проведения исследования были отобраны архивные материалы метастазов брюшины, полученные от 50 пациенток, проходивших диагностику на базе ГАУЗ РКОД Минздрава Республики Башкортостан. Средний возраст составил $61,5 \pm 21,5$ года. В



исследование вошли 4 женщины репродуктивного возраста (до 45 лет), что составило 8% от общего числа включенных в исследование. До проведения диагностической лапароскопии все пациенты проходили лабораторную и инструментальную диагностику, включая компьютерную томографию органов брюшной полости и магнитно-резонансную томографию органов малого таза, что подтверждается данными архивной медицинской документации. Во всех исследуемых случаях проводилась диагностическая лапароскопия или лапаротомия со сбором макропрепаратов визуально измененных участков брюшины, подозрительных в отношении ПК. Гистологические препараты изготавливались по стандартным методикам и окрашивались гематоксилином и эозином. Опухоли гистологически классифицированы в соответствии Международной гистологической классификацией (классификация ВОЗ, 4-е издание, 2013 г.). Для подтверждения происхождения источника метастазирования была исследована ИГХ-реакция со следующими маркерами: *CDX2*, *PAX8*, *WT1*. Исследование проводилось иммуногистохимическим методом путем окрашивания тканевого материала метастазов брюшины вышеуказанными маркерами. При отрицательном окрашивании всех трех исследуемых маркеров панель была расширена маркерами опухолей других локализаций. Для статистического анализа применялись стандартные методы обработки данных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Одномоментная положительная реакция обоих маркеров наблюдалась в 39 случаях из 50 ($78,0 \pm 5,8\%$). В 3 случаях наблюдалась положительная реакция *WT1* при отрицательной *PAX8*. В трех случаях наблюдалась отрицательная реакция *WT1* при положительной *PAX8*. В 4 случаях выявлено отсутствие реакции с маркерами. Отмечается достоверная разница между частотой одновременной встречаемости обоих маркеров *PAX8* и *WT1* по сравнению с их отсутствием либо наличием только одного из них ($p < 0,001$). При оценке ИГХ-реакции на *CDX2* в двух случаях были выявлены единичные окрашенные опухолевые клетки, что принималось за отрицательную иммуногистохимическую реакцию. В одном клиническом случае была выявлена яркое ядерное окрашивание *PAX8*, *CK7+/CK20-*. При сопоставлении с данными неинвазивных инструментальных методов и диагностической лапароскопией не исключалась опухоль яичника и возможное прорастание в кишку, что было сопоставимо с клиническими данными. В другом случае была отмечена положительная реакция *CDX2+*, *CK7+/CK20+* при ее отсутствии с *PAX8-* и *WT1-*, что позволило исключить карциному яичника. Выставлен патологоанатомический диагноз происхождения опухоли из желудочно-кишечного тракта, что также сыграло роль при сопоставлении с клиничко-инструментальными данными и постановке клинического диагноза.

Иммуногистохимический анализ биоптатов брюшины еще одного случая показал весьма отличительную реакцию всех исследуемых маркеров. *CDX2*, *PAX8*, *WT1* демонстрировали отрицательное окрашивание, в связи с чем панель была расширена дополнительными маркерами, два из которых дали положительную реакцию: *Mammoglobin+* и *GCDFP 15+*. Иммунофенотип метастаза противоречил первичной локализации опухоли в яичниках и оказался более вероятным для опухоли молочной железы. При сопоставлении результатов патологоанатомического исследования с клиничко-инструментальными данными, в том числе позитронно-эмиссионной томографией всего тела, наличие опухоли молочной железы подтвердилось.

Следует учесть, что маркеры иммуногистохимического окрашивания не являются строго специфичными для того или иного рака. Однако, используя панель биомаркеров можно выделить наиболее вероятный источник метастазирования. В этом исследовании мы оценили диагностическое значение *PAX8* и *WT1* в пятидесяти клинических случаях и продемонстрировали, что применение этих маркеров помогает отличить рак яичников от других злокачественных новообразований. Маркеры *WT1*, *PAX8* используются для дифференциальной диагностики эпителиальных опухолей яичника и, соответственно, могут быть применены при определении источника метастазирования как часть комплексной панели, наряду с другими маркерами. Сочетание маркеров *PAX8* и *WT1* позволило улучшить



определение происхождения метастазов и сократило сроки обследования пациенток. Благодаря определению фенотипа метастазов брюшины было выявлено их происхождение из опухоли молочной железы, что соответствовало имеющимся клинико-инструментальным данным. Полученный результат свидетельствует о высокой точности молекулярного теста и возможности его применения для дифференциации метастазов, особенно при отсутствии сведений о первичной локализации опухоли. Благодаря включению двух маркеров Mammoglobin и GCDFP-15 иммуногистохимический анализ позволил подтвердить первично-множественный рак у пациентки, что повлияло на подбор персонализированной программы лечения с учетом обеих локализаций.

Заключение

Изучение молекулярного профиля перитонеального канцероматоза и его дифференциация является актуальной проблемой клинической онкологии. Данное исследование показало, что маркеры *PAX8* и *WT1* были выражены в подавляющем большинстве случаев серозного рака яичников и могут быть полезны для дифференциации от других видов злокачественных новообразований. Отсутствие положительного окрашивания данными маркерами позволяет исключить рак яичников у пациентов с метастатическим поражением брюшины из опухолей невыявленной первичной локализации.

Для дифференциации источника метастазирования необходимо создание мультигенной панели, позволяющей отличить опухоли органов грудной клетки, желудочно-кишечного тракта и урогинекологической сферы. Особенно это актуально в противоречивых случаях, когда по данным неинвазивных методов исследования достоверно определить источник метастазирования не представляется возможным ввиду обширного массива опухоли и/или отсутствия четкого разграничения вовлекаемых структур, наличии двух и более образований одновременно в структурах грудной клетки, собственно брюшной полости и полости таза.

Разработка наиболее оптимального алгоритма обследования пациентов с ПК из опухолей невыявленной первичной локализации позволит сократить сроки обследования пациентов, в ряде случаев подтолкнет клиницистов на подбор индивидуальной программы лечения и, тем самым, улучшит качество оказания медицинской помощи пациентам данной группы.

Список литературы:

1. Li, J. Role of Peritoneal Mesothelial Cells in the Progression of Peritoneal Metastases / J. Li, T. Guo // *Cancers (Basel)*. - 2022. - Vol.14, N 12. -P. 2856. doi: 10.3390/cancers14122856.
2. Prospective Comparison of the Performance of MRI Versus CT in the Detection and Evaluation of Peritoneal Surface Malignancies / C.S. Chia [et al.] // *Cancers (Basel)*. - 2022. - Vol. 14, N 13. - P. 3179. doi: 10.3390/cancers14133179.
3. An 18-Year Experience in Diagnostic Laparoscopy of Peritoneal Carcinomatosis: Results from 744 Patients / F. Carboni [et al.] // *J Gastrointest Surg*. - 2020. - Vol. 24, N 9. - P. 2096-2103. doi: 10.1007/s11605-019-04368-w.
4. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update / JS Berek [et al.] // *Int J Gynaecol Obstet*. - 2021. - Vol. 155, Suppl 1. - P. 61-85. doi: 10.1002/ijgo.13878.
5. Radiological assessment of peritoneal carcinomatosis: a primer for resident / V. Granata [et al.] // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. - 2022. - Vol. 26, N 8. - P. 2875-2890. doi: 10.26355/eurrev_202204_28619.
6. Role of immunohistochemistry for interobserver agreement of Peritoneal Regression Grading Score in peritoneal metastasis / S. Detlefsen [et al.] // *Hum Pathol*. - 2022. - N 120. - P. 77-87. doi: 10.1016/j.humpath.2021.12.005.
7. Real-world histopathological approach to malignancy of undefined primary origin (MUO) to diagnose cancers of unknown primary (CUPs) / A. Pisacane [et al.] // *Virchows Arch*. - 2022. - P. 1–13. doi: 10.1007/s00428-022-03435-z.

