

## Собственные исследования

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-12-19

Цитирование: Байрамова Н.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Собивчак М.С., Ярмолинская М.И. Эндометриоз-ассоциированные опухоли яичника: морфологические и иммуногистохимические особенности. Злокачественные опухоли. 2019;9(2): 12–19

## ЭНДОМЕТРИОЗ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Н.Н. Байрамова<sup>1,5</sup>, А.Э. Протасова<sup>1,3,4,5</sup>, Г.А. Раскин<sup>1,2</sup>, М.С. Собивчак<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>4,6</sup>

1. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

2. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

3. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

4. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

5. Клиника репродуктивной медицины ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия

6. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

### Резюме:

**Актуальность.** В 2016 Всемирная Организация Здравоохранения обновила классификацию опухолей яичника и представила новую группу эндометриоз-ассоциированных опухолей. Проблема поиска предикторов злокачественной трансформации эндометриоза до сих пор не решена.

**Цель исследования.** Поиск гистологических и иммуногистохимических маркеров малигнизации эндометриоза.

**Материал и методы.** В исследование были включены 28 женщин с диагнозом эндометриодный рак яичника и 11 больных светлоклеточным раком яичника. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования проводились по стандартной методике. Иммуногистохимическим методом определялся рецепторный статус опухоли: экспрессия рецепторов стероидных гормонов, экспрессия BAF250a (ARID1A), PTEN, β-катенин, MSH6, PMS2, p-53, WT-1, индекс пролиферации (Ki-67). Молекулярно-генетический анализ MSI проводился по стандартному протоколу.

**Результаты.** При морфологическом исследовании во всех случаях рака яичника присутствовал один из признаков эндометриоза. Атипичский эндометриоз обнаружен в 39% (11/28) эндометриодных и в 9% (1/11) светлоклеточных опухолях. Эндометриодный рак яичника демонстрировал позитивную реакцию к рецепторам стероидных гормонов — ER (74±7,8%) и PR (67±5,4%), индекс Ki-67 составил 68,2±3,7%, потеря экспрессии BAF250a (ARID1A) выявлена в 14% (4/28), потеря PTEN 29% (8/28), ядерная экспрессия β-катенина в 32% (9/28) случаев. Потеря экспрессии белков MMR выявлена в 7% (2/28) случаев. MSI обнаружена только в 1 случае, в котором наблюдалась потеря экспрессии BAF250a (ARID1A) и MSH6. В светлоклеточном раке яичника определялись гистологические критерии эндометриоза, однако изменения экспрессии иммуногистохимических маркеров, характерные для эндометриоз-ассоциированных опухолей, не были обнаружены. Можно предположить, что это связано с малочисленностью группы, поэтому требуются дальнейшие исследования.

**Заключение.** Атипичский эндометриоз может являться морфологическим предшественником эндометриодного и светлоклеточного рака яичника. Комплексная оценка экспрессии панели маркеров BAF250a (ARID1A), β-катенин, PTEN, p53, индекса Ki-67, PMS2 и MSH6 позволит улучшить диагностический поиск атипичского эндометриоза и эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника.

**Ключевые слова:** рак яичника, эндометриоз-ассоциированные опухоли, атипичский эндометриоз, ARID1A, микросателлитная нестабильность.

### Введение

Согласно новой классификации, выделяется группа эндометриоз — ассоциированных опухолей яичника, которые включают эндометриодные, светлоклеточные

и серомуцинозные карциномы, а также соответствующие им пограничные опухоли. В структуре новообразований яичника эти опухоли составляют около 20%. Они менее агрессивны и чаще диагностируются на ранних стадиях развития. [1]

**Цель исследования.** Поиск гистологических и иммуногистохимических маркеров малигнизации эндометриоза.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на основании клинико-анамнестических и морфологических данных 28 больных с диагнозом эндометриодный рак яичника (ЭРЯ) и 11 больных светлоклеточным раком яичника (СРЯ); диагноз установлен в период с августа 2013 г. по сентябрь 2017 г.

Морфологическое исследование опухолей яичника проводилось на основании критериев ВОЗ 2014 года. По микропрепаратам определялся гистологический тип опухоли. Иммуногистохимическое исследование выполнено по стандартному протоколу с определением рецепторного статуса опухоли: экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессии BAF250a (*ARID1A*), *PTEN*, β-катенина, *MSH6*, *PMS2*, p-53, *WT-1*, индекса пролиферации Ki-67.

Молекулярно-генетический анализ MSI оценивался по стандартному протоколу с использованием маркера BAT26. Позитивным считался образец, демонстрирующий изменение длины микросателлитной последовательности.

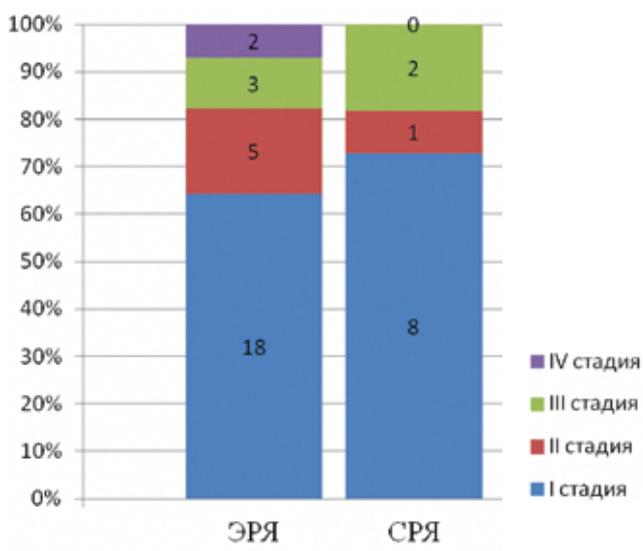
Стадирование РЯ проводилось согласно классификации TNM (7-ое издание 2010), FIGO 2012 и 2014 гг.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, USA), пакета прикладных программ Statistica v 7.0 (Statsoft, Inc., USA).

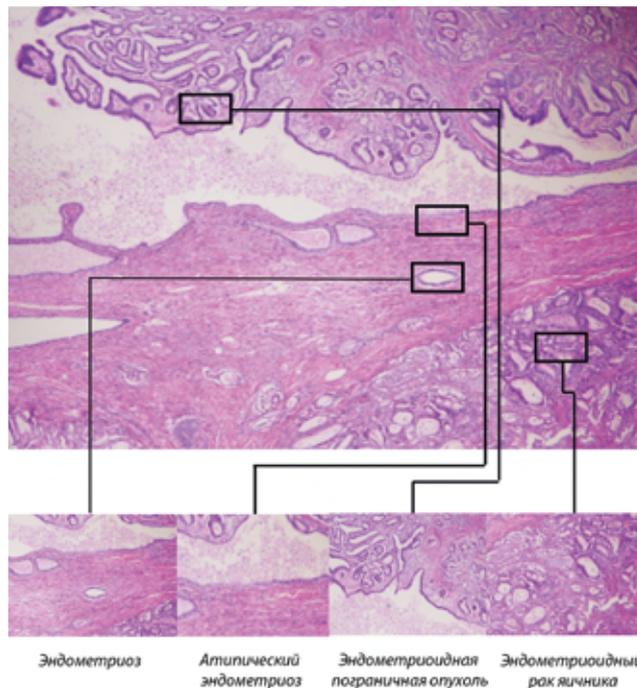
## Результаты

Средний возраст больных ЭРЯ (n=28) составил 53±13 года, СРЯ (n=11) равнялся 58 ±9 лет.

Распределение по клиническим стадиям заболевания представлено на рис. 1. У исследуемых женщин преобладали начальные стадии (I–II) заболевания (до 86% в группе ЭРЯ и до 82% в СРЯ).



**Рисунок 1.** Распределение больных с эндометриоз-ассоциированными опухолями яичника в зависимости от клинической стадии заболевания.

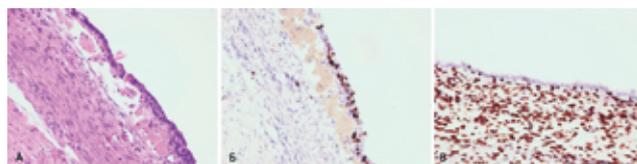


**Рисунок 2.** Микропрепарат ЭРЯ, окраска гематоксилином и эозином, x 200.

Морфологическая верификация эндометриоза в анамнезе произведена у 11% (3/28) женщин с ЭРЯ. Однако при гистологическом исследовании во всех случаях ЭРЯ и СРЯ присутствовали признаки эндометриоза и опухоли в пределах одного яичника (рис. 2).

К гистологическим признакам эндометриоз-ассоциированных опухолей относились:

- плоскоклеточная метаплазия;
- эндометриодная строма и/или эндометриодные железы;
- аденофиброматозный фон — кистозные эндометриодные железы, окруженные фиброзной стромой;
- пограничный эндометриодный или смешанный мюллеровский компонент;
- атипичный эндометриоз (клеточная атипия с аномальным ядерно-цитоплазматическим соотношением (негиперпластический тип) или скопление желез и клеточная стратификация (гиперпластический тип). Атипичный эндометриоз обнаружен в 39% (11/28) случаев ЭРЯ и в 27% (3/11) СРЯ (рис. 3).



**Рисунок 3.** Микропрепарат атипичного эндометриоза в ЭРЯ: 3а) окраска гематоксилином и эозином, x 400; 3б) экспрессия Ki-67, x 400; 3в) экспрессия BAF250a (*ARID1A*), x 400.

## Собственные исследования

Таблица 1. Морфологический иммунологический профиль компонентов ЭРЯ

Компоненты опухоли ЭРЯ	ER, экспрессия, %	PR, экспрессия, %	Индекс Ki-67, экспрессия, %	PTEN, потеря экспрессии	β-катенин, ядерная экспрессия	BAF250a (ARID1a), потеря экспрессии	PMS2, потеря экспрессии	MSH6, потеря экспрессии
Неизмененный эндометриоз (n=22)	86±5,4	74±4,8	1,9±0,6	0	0	0	0	0
Атипичный эндометриоз (n=11)	82±5,6	71±4,3	15,7±2,4	3	4	2	0	0
Пограничная опухоль (n=23)	80±3,2	68±3,7	24,7±3,3	7	9	4	1	1
ЭРЯ (n=28)	74±7,8	67±5,4	68,2±3,7	8	9	4	1	1

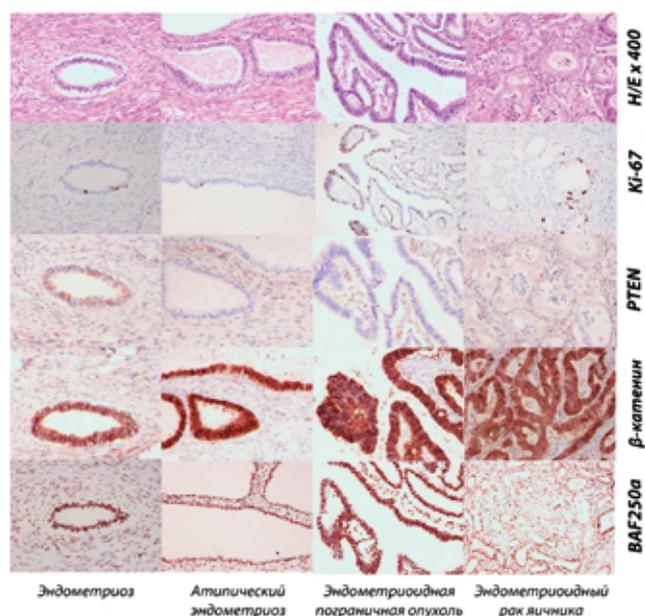


Рисунок 4. Микропрепараты ЭРЯ, ув. x 400, окраска гематоксилином и эозином, экспрессия Ki-67, PTEN, β-катенина, BAF250a (ARID1A).

Иммуногистохимическое исследование ЭРЯ выявило позитивную реакцию к рецепторам стероидных гормонов — ER (74±7,8%) и PR (67±5,4%), индекс Ki-67 составил 68,2±3,7%, потеря экспрессии BAF250a (ARID1A) выявлена в 14% (4/28), потеря PTEN — в 29% (8/28), ядерная экспрессия β-катенина отмечена в 32% (9/28) случаев.

Изменения характера экспрессии маркеров наблюдались уже на стадии атипичного эндометриоза и атипичной пролиферативной (пограничной) опухоли (табл. 1, рис. 4).

Потеря экспрессии белков MMR выявлена в 7% (2/28) случаев СРЯ. Негативная реакция на MSH6 (1/28) и PMS2 (1/28) наблюдалась со стадии пограничной опухоли и только в тех случаях, когда определялась потеря экспрессии BAF250a (ARID1A) (рис. 5).

MSI выявлена только у одной пациентки, в опухоли которой наблюдалась потеря экспрессии BAF250a (ARID1A) и MSH6. Стоит отметить, что тест на MSI оказался положительным как в образце эндометриоза, так и в ЭРЯ.

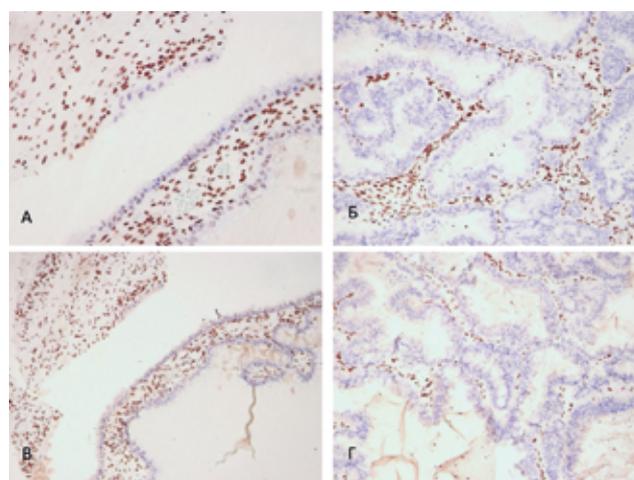


Рисунок 5. Микропрепарат ЭРЯ: 5а) стадия пограничной опухоли, экспрессия BAF250a (ARID1A), x 200; 5б) стадия рака, экспрессия BAF250a (ARID1A), x 200; 5в) стадия пограничной опухоли, экспрессия MSH6, x 200; 5 г) стадия рака, экспрессия MSH6, x 200.

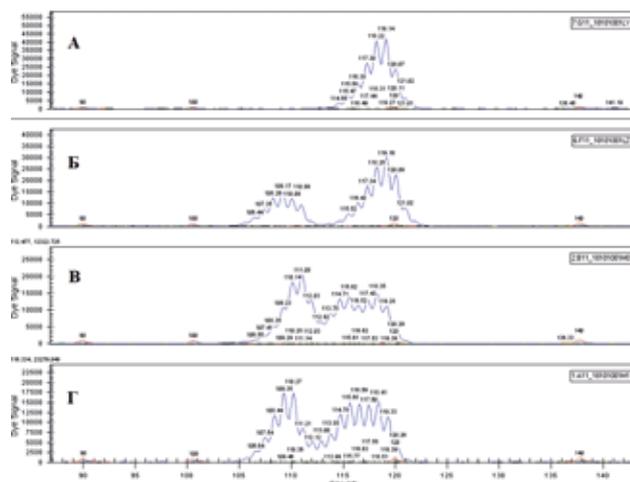


Рисунок 6. Микросателлитная нестабильность (MSI) 6а) здоровый донор; 6б) положительный контроль; 6в) эндометриоз; 6г) ЭРЯ.

СРЯ демонстрировали во всех случаях негативную реакцию на рецепторы стероидных гормонов и WT-1, позитивную реакцию на BAF250a (*ARID1A*), MSH6, PMS2, цитоплазматическую реакцию на  $\beta$ -катенин, индекс Ki-67 составил  $72,3 \pm 4,7\%$ . Потеря экспрессии *PTEN* и экспрессия мутантного типа p53 наблюдались только в 1 случае при III стадии заболевания, поэтому можно предположить, что данные изменения коррелируют с распространением опухолевого процесса.

## Обсуждение

ЭРЯ составляет 10–15% в структуре злокачественных эпителиальных опухолей яичников, что представляет собой вторую по распространенности форму РЯ. ЭРЯ чаще всего поражает женщин перименопаузального возраста, средний возраст больных составляет 58 лет, что несколько ниже, чем при серозном раке яичника высокой степени злокачественности [2,3]. В большинстве случаев эти опухоли представлены высокодифференцированными формами, имеют латентное течение и диагностируются на ранних стадиях, ограничены одним яичником в 83% случаев [3], что также демонстрируют результаты нашего исследования.

До 42% случаев ЭРЯ ассоциированы с эндометриозом ипсилатерального яичника или с эндометриозом тазовой брюшины, в 15–20% сосуществуют с карциномой эндометрия [3]. Пациентки, чьи опухоли встречаются в сочетании с эндометриозом, в среднем на 5–10 лет моложе, чем пациентки без эндометриоза [2].

Одним из ранних событий в патогенезе ЭРЯ являются потеря функции *PTEN* вследствие мутации или делеции гена и мутации гена  $\beta$ -катенина (*CTNNB1*) [4]. Потеря *PTEN* запускает PI3K-сигнальный путь, мутация  $\beta$ -катенина активирует Wnt/ $\beta$ -катениновый сигнальный путь. Мутации *CTNNB1* встречаются в 38–50% случаев и связаны с относительно благоприятным прогнозом [5, 6]. Мутация *PTEN* встречается примерно в 20% случаев и в 46% случаев в сочетании с утратой гетерозиготности в локусе 10q23 [4]. Кроме *PTEN* PI3K/АКТ-сигнальный путь может быть активирован вследствие мутации *PIK3CA*, гена каталитической субъединицы PI3K, встречающейся в 20% случаев ЭРЯ и СРЯ. Активация этого сигнального пути имеет негативное прогностическое значение [7].

Наиболее важным нарушением при (эндометриоз-ассоциированных опухолях (ЭАОЯ), в частности ЭРЯ является инактивирующая мутация гена *ARID1A* [8]. *ARID1A* является опухолевым супрессором, кодирующим один из белков SWI-SNF-A комплекса, участвующего в ремоделировании хроматина [9]. Потеря экспрессии белка BAF250a, кодируемого геном *ARID1A*, происходит в 21–33% случаев ЭРЯ [8, 10, 11].

В нашем исследовании потеря BAF250a обнаружена в 14%, *PTEN* в 29% (8/28), ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина в 32% случаев ЭРЯ, что сопоставимо с результатами, представленными в литературе.

Активация мутаций в *KRAS* и *BRAF* также отмечена при ЭРЯ, но частота мутаций в этих генах была обнаружена в менее чем 7% опухолей [5, 12].

Известно, что микросателлитная нестабильность (MSI) встречается в 13–20% случаев ЭРЯ и связана с нарушением функций генов *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS2* и *hMSH6*, осуществляющих репарацию неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) [4, 13, 14].

Необходимо отметить, что в нашем исследовании MSI выявлена только у одной пациентки, в которой наблюдалась потеря экспрессии BAF250a (*ARID1A*) и MSH6, при этом тест на MSI оказался положительным как в образце эндометриоза, так и в ЭРЯ. Согласно недавнему исследованию J. Shen и соавторов, инактивация гена *ARID1A* приводит к дефекту MMR и усилению мутагенеза. В эксперименте опухоли, образованные линией клеток РЯ с дефектным *ARID1A* у мышей, демонстрировали высокую мутационную нагрузку, повышенное количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и экспрессию PD-L1 (Programmed cell death 1 — белок запрограммированной гибели клеток). Авторы отмечают, что лечение анти-PD-L1-антителом снижает нагрузку на опухоль и увеличивает выживаемость мышей с мутантным типом *ARID1A* в сравнении с диким типом *ARID1A*. Таким образом, авторы предполагают, что мутация *ARID1A* способствует дефекту MMR и может являться важным прогностическим фактором развития рака и предиктивным фактором для ингибиторов иммунных контрольных точек [15].

СРЯ встречаются в 10% случаев карцином яичника, обычно выявляются на первой или второй стадиях заболевания [3] и в 50–70% случаев ассоциированы с эндометриозом [8]. СРЯ, возникший на фоне эндометриоза, имеет относительно благоприятный прогноз. Эти опухоли обычно односторонние, средние размеры составляют до 15 см [3].

СРЯ демонстрируют неспецифичную положительную реакцию на CK7/CK20 и отрицательную на PAX8 в отличие от большинства ЭАОЯ. СРЯ обычно проявляют негативную или фокально положительную реакцию к рецепторам стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона). К специфичными маркерами СРЯ относятся HNF1b, напсин А и альфа-метилацил коэнзима-рацемазы (AMACR) [16].

В светлоклеточных опухолях яичника маловероятна дисфункция *BRCA*, хромосомная нестабильность и многие другие изменения, присущие серозному раку высокой степени злокачественности (high-grade) [3]. Кроме того, мутации *TP53*, которые являются характерными для серозного рака высокой степени злокачественности, отсутствуют в СРЯ, что вероятно свидетельствует о других антиапоптотических механизмах, участвующих в развитии СРЯ. Потеря экспрессии *PTEN* была обнаружена у 40% больных ранними стадиями СРЯ, а инактивация мутаций — в 8% случаев. С другой стороны, активирование мутаций в *PIK3CA* происходит в 33% случаев [10]. Около половины светлоклеточных карцином (46–57%) имеют мутации *ARID1A*, приводящие к отсутствию функции белка BAF250a

## Собственные исследования

[8]. Считается, что мутация *ARID1A* является одним из ранних событий злокачественной трансформации, ведущей к СРЯ. В отдельных опухолях встречаются мутации *KRAS*, *BRAF* и *TP53*, но их частота низка [12].

В отличие от ЭРЯ, соматические мутации  $\beta$ -катенина (*CTNNB1*) и MSI редко определяются при СРЯ [6]. Тем не менее, MSI недавно была описана в небольшом числе случаев СРЯ (<10%) у больных с наследственным синдромом Линча, как результат герминальной мутации в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR). Это происходит примерно в 1–2% от всех случаев РЯ, большинство из которых представлены ЭРЯ или СРЯ [17]. Поэтому, всем больным ЭРЯ и СРЯ рекомендовано тестирование на MSI с целью выявления синдрома Линча. Эти пациенты могут иметь более благоприятный прогноз, даже если их опухоли обнаружены на поздних стадиях [18, 19]

В нашем исследовании в СРЯ, несмотря на то что были выявлены гистологические критерии эндометриоза, не были обнаружены изменения экспрессии иммуногистохимических маркеров, характерные для ЭАОЯ. Можно предположить, что это связано с малой группой и требуются дальнейшие исследования.

Для СРЯ именно стадия заболевания является значимым прогностическим фактором [20]. Данная группа опухолей считается более агрессивными. Только больные с IA стадией распространенности опухолевого процесса имеют относительно благоприятный прогноз с показателем 5-летней выживаемости до 90%. Поздние стадии заболевания малочувствительны к платиносодержащей химиотерапии и прогноз их неблагоприятный [21]. Однако, как указывалось ранее, больные с MSI или с синдромом Линча даже в поздней стадии болезни, могут иметь высокие показатели выживаемости [19].

СРЯ с MSI являются высокоиммуногенными, демонстрируют повышенное количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и экспрессию PD-L1 и, таким образом, могут быть чувствительными для ингибиторов иммунных контрольных точек [18]. В недавнем клиническом исследовании II фазы по лечению платинорезистентного РЯ два из двадцати случаев с полным ответом на анти-PD-1-антитело отмечены у больных СРЯ [22].

В настоящее время в соответствии с классификацией ВОЗ 2014 года выделена новая группа ЭАОЯ — серомуцинозных опухолей [1, 23]. Однако многие авторы предполагают, что серомуцинозный РЯ является эндометриоидной карциномой с муцинозной дифференцировкой, поэтому эту группу предлагают ограничить пограничными опухолями [3, 24, 25, 26].

Атипичский эндометриоз рассматривается как морфологическая форма предрака для большинства ЭАОЯ, который формируется, как предполагается, под влиянием стероидных гормонов, воспалительных цитокинов, оксидативного стресса и генетических альтераций. Считается, что у 2–8% больных наружным генитальным эндометриозом выявляют очаги атипичского эндометриоза, в то время

как частота обнаружения атипичского эндометриоза в ЭАОЯ варьирует в пределах 20–80% [11]. Причинами такого разброса данных являются как отсутствие четких диагностических критериев атипичского эндометриоза, так и редкость патологии.

К гистологическим критериям атипичского эндометриоза относятся клеточная атипия с аномальным ядерно-цитоплазматическим соотношением (негиперпластический тип) скопление желез и клеточная стратификация (гиперпластический тип, аналогичный атипичской гиперплазии эндометрия) [11]. К гистологическим критериям атипичского эндометриоза относятся клеточная атипия с аномальным ядерно-цитоплазматическим соотношением (негиперпластический тип); скопление желез и клеточная стратификация (гиперпластический тип, аналогичный атипичской гиперплазии эндометрия) [11]. Атипичский эндометриоз может быть установлен только при гистологическом исследовании, а в ряде случаев с применением иммуногистохимического анализа, так как данная форма заболевания не имеет характерных клинических признаков [27].

Как видно из результатов нашего исследования, изменение экспрессии маркеров, характерное для ЭРЯ, наблюдалось уже на стадии атипичского эндометриоза. Атипичский эндометриоз был обнаружен в 39% (11/28) ЭРЯ. Потеря BAF250a выявлена в 18% (2/11), потеря *PTEN* в 27% (3/11),  $\beta$ -катенина в 36% (4/11) случаев атипичского эндометриоза, ассоциированного с ЭРЯ.

В работе J.P. Stamp и соавторов были изучены 35 эндометриоз-ассоциированных карцином и 8 случаев атипичского эндометриоза вне опухоли. Атипичский эндометриоз был выявлен в 23 образцах (66%) ЭАОЯ. Потеря экспрессии BAF250a обнаружена авторами в 14 случаях рака. Атипичский эндометриоз присутствовал в 10 из этих случаев, 6 из которых показали негативную реакцию BAF250a (60%). Во всех 8 случаях атипичского эндометриоза, не ассоциированного с опухолью яичника, наблюдалась положительная реакция на BAF250a [11].

## Заключение

Результаты данного исследования позволяют предположить, что атипичский эндометриоз может являться морфологическим предшественником эндометриоидного и светлоклеточного рака яичника. Потеря экспрессии BAF250a (*ARID1A*),  $\beta$ -катенина, *PTEN*, дефект системы MMR могут рассматриваться как начальные признаки злокачественной трансформации эндометриоз — ассоциированных опухолей яичника. Комплексная оценка экспрессии панели маркеров BAF250a (*ARID1A*),  $\beta$ -катенина, *PTEN*, p53, индекса Ki-67, PMS2 и MSH6 позволит улучшить диагностический поиск атипичского эндометриоза и эндометриоз — ассоциированных опухолей яичника.

## Информация об авторах

**Нурана Н. Байрамова**, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», врач акушер-гинеколог, онколог, клиника «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: nurana.bayramova@yandex.ru

**Анна Э. Протасова**, д.м.н., профессор кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующая отделением онкологии клиника «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: protasova1966@yandex.ru

**Григорий А. Раскин**, д.м.н., профессор кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», руководитель отдела патологической анатомии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: rasking@list.ru

**Мария С. Собивчак**, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: serg-masia@yandex.ru

**Мария И. Ярмолинская**, профессор РАН, д.м.н., проф., руководитель отдела эндокринологии репродукции ФГБНУ «НИИ АГир им. Д.О. Отта», руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза», профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-2-12-19

For citation: Bayramova N.N., Protasova A.E., Raskin G.A., Sobivchak M.S., Yarmolinskaya M.I. Endometriosis-associated ovarian tumors: morphological and immunohistochemical features. *Malignant Tumours*. 2019; 9(2): 12-19(In Russ)

## ENDOMETRIOSIS-ASSOCIATED OVARIAN TUMORS: MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL FEATURES

N.N. Bayramova<sup>1,5</sup>, A.E. Protasova<sup>1,3,4,5</sup>, G.A. Raskin<sup>1,2</sup>, M.S. Sobivchak<sup>1</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>4,6</sup>

1. Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

2. Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova, St. Petersburg, Russia

3. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

4. I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia

5. Clinic for Reproductive Medicine Company «AVA-PETER», St. Petersburg, Russia

6. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia

### Abstract:

**Background.** In 2016, the World Health Organization published an updated version of the Histological Classification for ovarian tumors presenting a new category of endometriosis-associated tumors. The predictors of malignant transformation of endometriosis have not been clearly defined so far.

**Purpose.** The search for histological and immunohistochemical markers of endometriosis-associated malignancy.

**Materials and methods.** 28 female patients with endometrioid ovarian cancer and 11 patients with clear cell ovarian carcinoma were enrolled. Histological and immunohistochemical studies were carried out using conventional techniques. Immunohistochemistry was applied to determine the hormone receptor status: expression of steroid hormone receptors, BAF250a (ARID1A), PTEN,  $\beta$ -catenin, MSH6, PMS2, p-53, WT-1, proliferative index (Ki-67). Microsatellite instability (MSI) testing was conducted according to the standard protocol.

**Results.** In all cases of ovarian cancer, histological examination showed one of the endometriosis features. Atypical endometriosis was found in 39 % (11 / 28) of endometrioid tumors and in 9 % (1 / 11) of clear cell carcinomas. Endometrioid ovarian cancer was found to be ER (74 $\pm$ 7,8 %) — and PR (67 $\pm$ 5,4 %) — positive; Ki-67 index was 68,2 $\pm$ 3,7%; loss of BAF250a (ARID1A) expression was observed in 14 % (4 / 28), loss of PTEN expression in 29 % (8 / 28), nuclear expression of  $\beta$ -catenin in 32 % (9 / 28) of cases. Loss of MMR expression was detected in 7 % (2 / 28)

## Собственные исследования

of cases. MSI was found in one case only, which was also associated with loss of expression of BAF250a (*ARID1A*) and MSH6. Clear cell carcinoma of the ovary showed histological criteria for endometriosis; however, there were no changes immunohistochemical markers expression that were typical for endometriosis-associated malignancies. It could be due to a small number of patients in the group so further research is needed.

**Conclusion.** Atypical endometriosis may be a morphological precursor of endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary. Comprehensive assessment of a marker panel consisting of BAF250a (*ARID1A*),  $\beta$ -catenin, *PTEN*, p53, Ki-67 index, PMS2 and MSH6 will allow improving the diagnosis of atypical endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer.

**Key words:** ovarian cancer, endometriosis-associated tumors, atypical endometriosis, *ARID1A*, microsatellite instability.

## Information about the authors

**Nurana N. Bayramova**, postgraduate student, Department of Oncology, Faculty of Medicine Saint Petersburg State University, obstetrician/gynecologist, oncologist, Clinic of Reproductive Medicine AVA-PETER LLC, St. Petersburg, Russia, e-mail: nurana.bayramova@yandex.ru

**Anna E. Protasova**, MD, PhD, DSc, Professor Department of Oncology Faculty of Medicine Saint Petersburg State University, Professor Department of Obstetrics and Gynecology V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia, Professor Department of Oncology I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Oncology Clinic of Reproductive Medicine AVA-PETER LLC, St. Petersburg, Russia, e-mail: protasova1966@yandex.ru

**Grigoriy A. Raskin**, MD, PhD, DSc, Professor Department of Oncology Faculty of Medicine Saint Petersburg State University, Head of the Division of Pathology A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia, e-mail: rasking@list.ru

**Mariia S. Sobivchak**, postgraduate student, Department of Oncology, Faculty of Medicine Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia, e-mail: serg-masia@yandex.ru

**Maria I. Yarmolinskaya**, Professor of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Division of Reproductive Endocrinology D.A. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Head of the Center for Diagnosis and Treatment of Endometriosis, Professor Department of Obstetrics and Gynecology I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia, e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

## Литература / Reference

1. Kurman R.J., Shih I.M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis revisited, revised, and expanded // Am. J. Pathol. American Society for Investigative Pathology, 2016. Vol. 186, № 4. P. 733–747.
2. Storey D.J. et al. Endometrioid epithelial ovarian cancer: 20 years of prospectively collected data from a single center // Cancer. 2008. Vol. 112, № 10. P. 2211–2220.
3. Prat J., D'Angelo E., Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics // Hum. Pathol. 2018. Vol. 80. P. 11–27.
4. Catasús L. et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: Similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and *PTEN* alterations than in uterine endometrioid carcinomas // Hum. Pathol. 2004. Vol. 35, № 11. P. 1360–1368.
5. Wu R. et al. Mouse Model of Human Ovarian Endometrioid Adenocarcinoma Based on Somatic Defects in the Wnt/ $\beta$ -Catenin and PI3K/*Pten* Signaling Pathways // Cancer Cell. 2007. Vol. 11, № 4. P. 321–333.
6. Willner J. et al. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types // Hum. Pathol. 2007. Vol. 38, № 4. P. 607–613.
7. Catasús L. et al. *PIK3CA* mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters // Mod. Pathol. 2008. Vol. 21, № 2. P. 131–139.
8. Wiegand K.C. et al. *ARID1A* Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363, № 16. P. 1532–1543.
9. Guan B. et al. Roles of deletion of *Arid1a*, a tumor suppressor, in mouse ovarian tumorigenesis // J. Natl. Cancer Inst. 2014. Vol. 106, № 7. P. 9–12.
10. Yamamoto S. et al. Loss of *ARID1A* protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with *PIK3CA* mutations // Mod. Pathol. Nature Publishing Group, 2012. Vol. 25, № 4. P. 615–624.

11. Stamp J.P. et al. BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2016. Vol. 26, № 5. P. 825–832.
12. Mayr D. et al. *KRAS* and *BRAF* mutations in ovarian tumors: A comprehensive study of invasive carcinomas, borderline tumors and extraovarian implants // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103, № 3. P. 883–887.
13. Liu J. et al. Microsatellite instability and expression of *hMLH1* and *hMSH2* proteins in ovarian endometrioid cancer // *Mod. Pathol.* 2004. Vol. 17, № 1. P. 75–80.
14. Rambau P.F. et al. Significant frequency of *MSH2*/*MSH6* abnormality in ovarian endometrioid carcinoma supports histotype-specific Lynch syndrome screening in ovarian carcinomas // *Histopathology*. 2016. Vol. 69, № 2. P. 288–297.
15. Shen J. et al. checkpoint blockade. 2018. Vol. 24, № 5. P. 556–562.
16. Kaspar H.G., Crum C.P. The utility of immunohistochemistry in the differential diagnosis of gynecologic disorders // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2015. Vol. 139, № 1. P. 39–54.
17. Chui M.H. et al. The Histomorphology of Lynch Syndrome — associated. 2014. Vol. 38, № 9. P. 1173–1181.
18. Howitt B.E. et al. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression // *Oncoimmunology*. Taylor & Francis, 2017. Vol. 6, № 2. P. 1–4.
19. Stewart C.J. R. et al. Long-term survival of patients with mismatch repair protein-deficient, high-stage ovarian clear cell carcinoma // *Histopathology*. 2017. Vol. 70, № 2. P. 309–313.
20. Anglesio M.S. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: A report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010 // *Gynecol. Oncol.* Elsevier Inc., 2011. Vol. 121, № 2. P. 407–415.
21. Bennett J.A. et al. Clear cell carcinoma of the ovary: Evaluation of prognostic parameters based on a clinicopathological analysis of 100 cases // *Histopathology*. 2015. Vol. 66, № 6. P. 808–815.
22. Oda K. et al. Genomics to immunotherapy of ovarian clear cell carcinoma: Unique opportunities for management // *Gynecol. Oncol.* Elsevier Inc., 2018. № xxxx.
23. Kurman R.J., Shih I.M. Seromucinous tumors of the ovary. What's in a name? // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016. Vol. 35, № 1. P. 78–81.
24. Hauptmann S. et al. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria // *Virchows Arch.* Virchows Archiv, 2017. Vol. 470, № 2. P. 125–142.
25. Rambau P.F. et al. Morphologic reproducibility, genotyping, and immunohistochemical profiling do not support a category of seromucinous carcinoma of the ovary // *Am. J. Surg. Pathol.* 2017. Vol. 41, № 5. P. 685–695.
26. Taylor J., Glenn McCluggage W. Ovarian seromucinous carcinoma: Report of a series of a newly categorized and uncommon neoplasm // *Am. J. Surg. Pathol.* 2015. Vol. 39, № 7. P. 983–992.
27. Байрамова Н.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А. и др. Атипический эндометриоз мочевого пузыря // *Doctor.Ru*. 2018. Т.6, № 150. С.61–66. [Bairamova N.N. et al. Atypical Endometriosis of the Urinary Bladder: Review of the Literature and a Clinical Case // *Doctor.Ru*. 2018. Vol. 6, № 150. P. 61–66. (in Russ.)].