

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ СТОВБУРОВИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН CD133 ТА SOX2 У ВИНИКНЕННІ РЕЦИДИВІВ НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ СЕРОЗНИХ КАРЦИНОМ ЯЄЧНИКІВ

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків, Україна)

drvaria94@gmail.com

Низькодиференційована серозна карцинома яєчників (НСКЯ) – найпоширеніший гістологічний тип, що займає приблизно 70% усіх епітеліальних новоутворень згаданої локалізації. Досі у світі немає єдиної думки щодо достовірних клініко-морфологічних та імуногістохімічних (ІГХ) критеріїв рецидивування цих пухлин. Перспективним напрямком досліджень останніх років стало виділення популяції стовбурових пухлинних клітин (СПКЯ), адже багато авторів вказують на їх провідну роль у пухлинній прогресії та резистентності до хіміотерапії.

Метою дослідження стало визначення клініко-морфологічних та імуногістохімічних особливостей НСКЯ з використанням ІГХ-маркерів СПКЯ CD133 та Sox2 для виділення можливих предикторів рецидивів НСКЯ.

Матеріалом для дослідження послужили патогістологічні заключення, парафінові боки і мікропрепарати 107 пацієнток з НСКЯ II-IV стадією захворювання за FIGO. У дослідження включені 26 карцином без рецидивів і 81 пухлина з рецидивами протягом 24 місяців. Експресія маркерів CD133 та Sox2 вивчалася з використанням імуногістохімічного (ІГХ) методу.

В результаті дослідження встановлено, що безрецидивний плин хвороби характерний для II стадії хвороби ($p=0,01$). Рецидиви виявляли у жінок з III-IV стадіями ($p=0,0006$) та рівнями експресії Sox2 ($p=0,0001$) і CD133 ($p<0,00001$) $>10\%$. CD133 експресувався в 85,19% рецидивуючих пухлин і його рівень не залежав від віку, але знайдений взаємозв'язок зі стадією хвороби ($p<0,001$) та виникненням рецидиву ($p<0,001$). Для Sox2 також знайдена пряма кореляція зі стадією ($p=0,018$) і наявністю рецидиву ($p<0,001$). Також спостерігається пряма кореляційна залежність експресії CD133 від Sox2 ($p<0,001$).

Таким чином, прогностичними маркерами настання рецидиву слід вважати III-IV стадію захворювання, рівні експресії Sox2 та CD133 $>10\%$. Пряма кореляція між експресією CD133 і Sox2 свідчить про спільність молекулярних механізмів досліджуваних маркерів СПКЯ в прогресії і рецидивуванні НСКЯ.

Ключові слова: рак яєчників, CD113, Sox2, рецидив, стовбурові клітини.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР кафедри патологічної анатомії та гістології ХМАПО «Патогістологічна та імуногістохімічна діагностика та прогноз перебігу злоякісних пухлин різної локалізації з урахуванням їх біологічних властивостей та клінічного перебігу», № державної реєстрації 0117U000594.

Вступ. Рак яєчників (РЯ) був і залишається однією з найлетальніших онкологічних патологій серед жінок як в Україні, так і в цілому світі. За даними ВООЗ, щорічно реєструється 225500 нових випадків захворювання та 140200 пацієнток помирають [1, 2]. За даними GLOBOCAN показники значно вищі: 313959 нових випадків раку яєчників та 207252 летальні випадки було зареєстровано у світі у 2020 році [3]. У структурі світової жіночої смертності від злоякісних захворювань РЯ займає 8 місце та 7 місце належить цій нозології у структурі захворюваності. За даними Національного Канцер-реєстру України за 2019 рік виявлено 3545 нових випадків РЯ та зафіксовано 1713 жіночих смертей. В нашій країні злоякісні новоутворення жіночих гонад стоять на 6-му місці за захворюваністю та смертністю серед 10 основних онкопатологій. Також слід наголосити, що майже половина усіх випадків (43,3%) діагностована на III клінічній стадії та 18,7% – на IV стадії, що значно знижує шанси пацієнток на одужання та виживання [4].

Серозні карциноми яєчників (СКЯ) є однією з найпоширеніших гістологічних форм усіх ЗН яєчників та становлять близько 70% всіх епітеліальних новоутворень зазначеної локалізації [5]. З 2014 року, за класифікацією пухлин ВООЗ, вони поділяються на низькодиференційовані серозні карциноми (НСКЯ) та високодиференційовані серозні карциноми (ВСКЯ) яєчників. Такий поділ зумовлений різним походженням та молекулярно-біологічними особливостями двох підтипів. Превалюючий гістологічний варіант, що відрізняється агресивним перебігом та верифікується у 80-90% усіх випадків серозного РЯ – саме НСКЯ [1, 6].

Актуальності не втрачає питання клініко-морфологічної та імуногістохімічної (ІГХ) діагностики та прогнозування СКЯ. Досі не існує єдиної ІГХ-панелі, яка б дозволила прогнозувати виникнення рецидиву РЯ, що дозволило б виділяти пацієнток з групи ризику та пильніше слідкувати за цим контингентом хворих. В останні роки багато уваги приділяють вивченню характеристик стовбурових пухлинних клітин яєчників (СПКЯ). У працях багатьох науковців зазначено, що такі СПКЯ як Sox2, CD133, CD44, CD117 та Oct4 грають роль у агресивності, спроможності карцином до інвазії та метастазування, а також відповідають за резистентність до хіміотерапії [7, 8, 9, 10]. Також є дані про потенціювання неопластогенезу пулом СПКЯ CD133 [9]. Хоча площа СПКЯ не перевищує декількох відсотків від усієї пухлинної маси, їм належить одна з визначальних ролей у біологічній поведінці карцином [11].

Мета дослідження. Визначення особливостей експресії ІГХ-маркерів СПКЯ CD133 та Sox2, а також клініко-морфологічних особливостей НСКЯ яєчників для виділення можливих маркерів рецидивування цих пухлин.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалом для дослідження стали історії хвороб, парафінові блоки і мікропрепарати пацієнок з НСКЯ, які піддавалися оперативному втручанню в обсязі двосторонньої сальпінгооофоректомії і гістеректомії з резекцією або екстирпацією великого сальника з подальшою адьювантною хіміотерапією і попередньою неoadьювантною хіміотерапією на II-IV стадіях захворювання. Оперативні втручання проводилися в Інституті медичної радіології і онкології ім. С.П. Григор'єва, Обласному клінічному онкологічному диспансері (м. Харків) в період з 2013 по 2018 рр. Поширеність пухлинного процесу оцінювалася відповідно до класифікації FIGO. У дослідження включені 107 випадків НСКЯ з I-IV стадією хвороби: 26 карцином без настання рецидиву протягом наступних 24 місяців (група контролю) і 81 карцинома з рецидивами (група порівняння) в зазначеному часовому інтервалі. Вік пацієнок різнився і становив від 56 до 78 років. Гістологічний тип пухлин визначався під час перегляду мікропрепаратів, пофарбованих гематоксилином-еозинном. З кожного клінічного випадку відібраний 1 парафіновий блок для проведення імуногістохімічного (ІГХ) дослідження.

Для проведення ІГХ-дослідження матеріал фіксували 10% нейтральним формаліном протягом 24 год, заливали в парафін, готували зрізи товщиною 4 мкм, які наносили на високоадгезивні скельця Super Frost і висушували при температурі 37°C протягом 18 годин. Демаскуюча термічна обробка була виконана за методом кип'ятіння зрізів в цитратному буфері (рН 6,0). Для візуалізації первинних антитіл застосовувалася система детекції UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В якості хромогену використовувався DAB (діамінобензідін).

Для проведення дослідження отримані інформовані згоди хворих. Дизайн дослідження та всі методи, що були використані, схвалені комітетом з біоетики Харківської медичної академії післядипломної освіти.

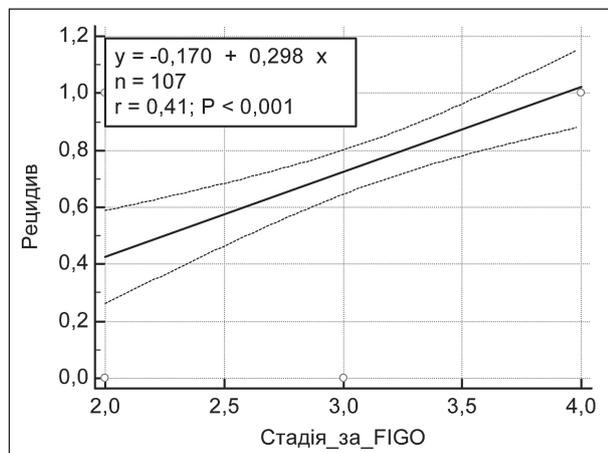


Рисунок 1 – Графічне зображення взаємозв'язку стадії захворювання за FIGO та рецидивом HGSC.

Використовували первинні моноклональні антитіла (МКАТ) фірми ThermoScientific (Німеччина) і Master diagnostica (США). Досліджували експресію таких маркерів: CD133 (2F8C5, Thermo Scientific) та Sox2 (SP76, Master diagnostica).

Для оцінки інтенсивності ІГХ-мітки маркерів використовували напівкількісну шкалу 0-3 +: 0 – відсутність експресії, + – слабка, ++ – помірна, +++ – виражена реакція. Для кількісної оцінки імуногістохімічної мітки CD133 і Sox2 рівень фарбування >10% вважався високим, ≤10% – низьким, 0 – відсутність фарбування. До уваги брали лише клітини з помірною (++) і високою (+++) інтенсивністю забарвлення.

Статистичний аналіз проводився з використанням критерію Манна-Уїтні для оцінки відмінностей між двома групами за рівнем ознаки. Для оцінки кореляційного зв'язку використовували метод рангової кореляції Спірмена. Для оцінки відмінностей між досліджуваними групами використовували критерій Пірсона з поправкою Йетса. Значущим вважався рівень достовірності ≤0,05.

Статистичну обробку даних дослідження проводили за допомогою пакету ліцензійних програм Microsoft office 2010.

Результати досліджень та їх обговорення. Проаналізувавши загальні клінічні характеристики (**таблиця 1**) виявлено, що вік пацієнок в групі контролю коливався від 56 до 78 років (медіана=63,42±0,93 років), а в групі порівняння вікові коливання склали від 57 до 67 років (медіана=63,30±0,24 року). Отримані у нашому дослідженні дані щодо віку пацієнок збігаються з літературними, адже за інформацією ВООЗ, НСКЯ виникають у віці приблизно 65 років та одним з факторів ризику виникнення пухлин цього гістотипу є вік ≥60 років [2]. Вікові відмінності порівнюваних груп статистично незначущі (U=987,50, p=0,6320). Всі пацієнки з обох досліджуваних груп знаходилися у постменопаузальному періоді (≥51 рік). У обох групах не визначалася I стадія захворювання, у групі контролю також були відсутні випадки з термінальною стадією НСКЯ. Більше половини випадків у обох групах була діагностовано на III стадії захворювання, що підтверджується статистичними даними Канцер-реєстру України [4]. Діагностика на занедбаних стадіях, на нашу думку, пов'язана з несвоєчасним зверненням до лікаря та нерегулярними медичними оглядами. Жінки звертаються до медичних установ лише коли з'являється клінічна маніфестація раку яєчників. Для випадків без виникнення рецидивів захворювання характерними виявились II стадія захворювання ($\chi^2 = 6,47$, p=0,01) із зростанням кількості випадків III стадії та появою випадків з IV стадією захворювання у групі рецидивуючих карцином ($\chi^2 = 14,68$, p=0,0006).

В дослідженні не виявлено взаємозв'язку між віком пацієнок та розвитком рецидиву захворювання (r=0,02, p=0,852). Водночас **рис. 1** демонструє прямий сильний кореляційний взаємозв'язок між стадією за FIGO та розвитком рецидиву СПЯ (r=0,41, p<0,001). Стадія напряму пов'язана з прогнозом для одужання та виживаності пацієнок, тож чим вона

гірша, тим менше шансів на безрецидивну виживаність.

Таблиця 1 – Розподіл пухлин (n=107) залежно від стадії захворювання за FIGO

Стадія за FIGO	Група контролю n=26 (%)	Група порівняння n=81 (%)
I	0	0
II	8 (30,77)	5 (6,17)
III	18 (69,23)	51 (62,96)
IV	0	25 (30,86)

Дані проведеного аналізу рівня експресії маркерів стовбурових пухлинних клітин наведені у таблиці 2.

Таблиця 2 – Розподіл пухлин (n=107) залежно від рівня маркерів СОК та стадії захворювання за FIGO

Рівень експресії маркерів	Група контролю n=26				Група порівняння n=81			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
CD133								
0%	-	5	5	-	-	3	6	3
≤10%	-	3	12	-	-	-	7	4
>10%	-	-	1	-	-	2	38	18
Sox2								
0%	-	5	5	-	-	3	9	7
≤10%	-	3	12	-	-	1	14	8
>10%	-	-	1	-	-	1	28	10

Аналізуючи експресію поверхневого маркеру стовбурових пухлинних клітин CD133, виявлено що помірна його експресія спостерігалася в 61,54% (16/26) випадків серозних карцином групи контролю та в 85,19% (69/81) випадків у групі порівняння. Дані нашого дослідження дещо перевищують дані дослідження Pham D. та співавторів, у якому CD133+ статус мали 60,5%. На нашу думку, це пов'язано з тим, що експресія CD133 частіше спостерігається в низькодиференційованих пухлинах, а в нашій роботі досліджувалися тільки такі новоутворення, на відміну від дослідження Pham D [12]. Індекс ІГХ-мітки коливався від 2% до 11% в групі контролю (медіана=3,69%±0,71) та від 8% до 18% в групі порівняння (медіана=10,77%±0,56) Статистично достовірним є зростання індексу ІГХ-мітки у групі порівняння (U=281,00, p<0,0001). Встановлено, що для рецидивуючих карцином характерний високий рівень експресії CD133 зі значним зменшенням ви-

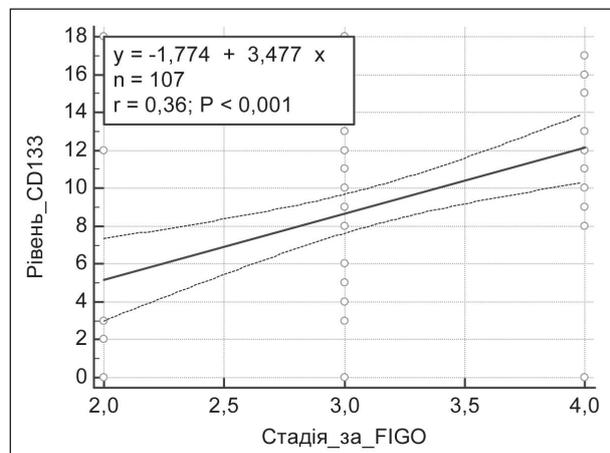


Рисунок 3 – Пряма сильна кореляційна залежність між рівнем експресії CD133 та стадією захворювання за FIGO.

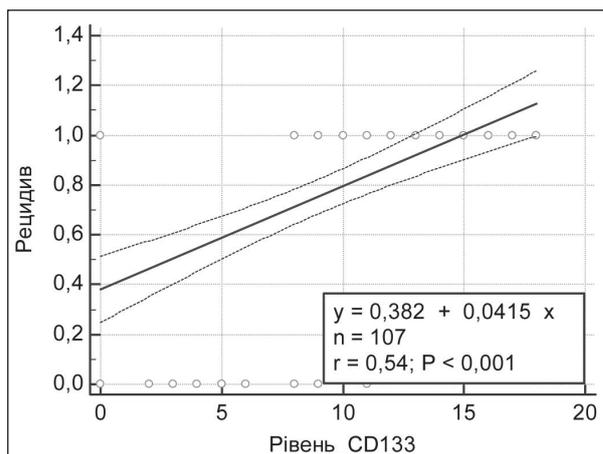


Рисунок 2 – Пряма сильна кореляційна залежність між рівнем експресії CD133 та виникненням рецидиву.

падків експресії ≤10% у порівнянні з групою контролю ($\chi^2 = 33,84, p<0,00001$). Також встановлено, що на III-IV стадії захворювання значно зменшується кількість випадків індексу ІГХ-мітки ≤10% у всіх досліджуваних пухлинах ($\chi^2 = 7,71, p=0,005$). У нашому дослідженні не виявлено взаємозалежності між рівнем експресії маркера та віком пацієнток ($r=0,06, p=0,534$), водночас знайдений прямий кореляційний зв'язок з виникненням рецидиву пухлин ($r=0,54, p<0,001$) та стадією захворювання за FIGO ($r=0,36, p<0,001$), що зображено на **рисунках 2 та 3**. Такі кореляції, на нашу думку, підтверджують вирішальну роль СПКЯ у прогресуванні захворювання та виникненні рецидивів, а також підтверджуються рядом досліджень інших авторів [13, 9].

Щодо експресії ядерного маркера Sox2 виявлено, що Sox2+ статус мали 61,54% (16/26) пухлин групи контролю та 76,54% (62/81) групи порівняння. Значення рівня експресії Sox2 коливалися від 4% до 11% (медіана=4,46%±0,78) у групі нерезидивуючих карцином та від 4% до 15% у групі рецидивуючих карцином (медіана=8,57%±0,58). Зростання рівня експресії Sox2 у групі пухлин з виникненням рецидивів статистично достовірне (U=505,0, p=0,0001). Для карцином з групи контролю характерна експресія маркеру на рівні ≤10% зі зростанням кількості випадків високого рівня експресії у групі порівняння ($\chi^2 = 14,66, p=0,0001$). У досліджуваних пухлинах

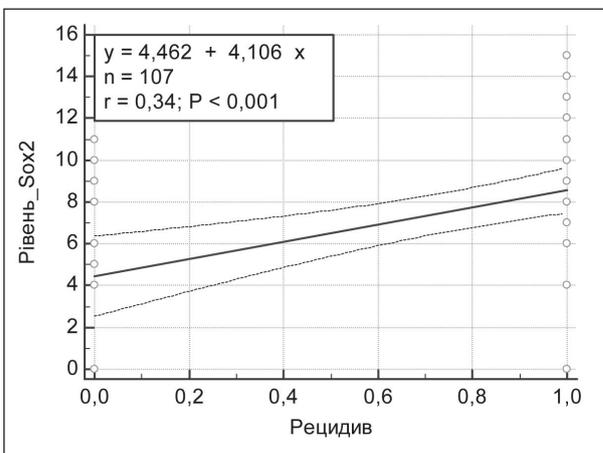


Рисунок 4 – Пряма сильна кореляційна залежність між рівнем експресії Sox2 та наявністю рецидива пухлини.

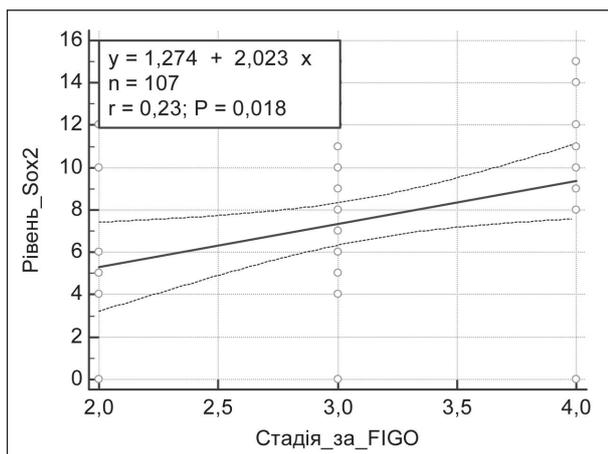


Рисунок 5 – Пряма сильна кореляційна залежність між рівнем експресії Sox2 та стадією захворювання за FIGO.

II стадії достовірно частіше спостерігався рівень експресії $\leq 10\%$, у той час як для III-IV стадій був характерний рівень ІГХ-мітки понад 10% ($\chi^2 = 4,06$, $p=0,04$). Як і для CD133, для рівня експресії Sox2 не виявлено залежності від віку ($r=0,14$, $p=0,141$), але виявлена пряма кореляція з виникненням рецидива ($r=0,34$, $p<0,001$) та стадією захворювання ($r=0,23$, $p=0,018$), що відображено на **рис. 4 та 5**. Отримані дані співпадають з результатами дослідження Feng Ye та співавторів, де також отримані згадані кореляції [13].

Аналізуючи взаємозв'язок двох маркерів встановлено (**рис. 6**), що зі зростанням рівня експресії Sox2 зростатиме також рівень експресії CD133 ($r=0,34$, $p<0,001$), що свідчить про спільність механізмів метастазування та прогресування серозних карцином яєчників. Аналогічні дані отримані у дослідженні Mikella Robinson та співавторів [14].

Висновки. За отриманими результатами проведеного нами дослідження встановлено, що досліджувані маркери CD133 та Sox 2 є достовірними предикторами розвитку рецидиву НСКЯ. Так, для CD133+ та Sox2 рівень експресії, за якого можна

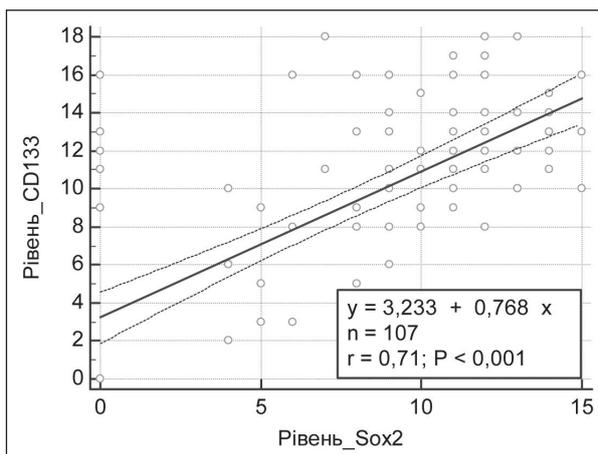


Рисунок 6 – Коекспресія маркерів стовбурових пухлинних клітин Sox2 та CD133.

прогнозувати розвиток рецидиву, становить $>10\%$, також цей рівень свідчатиме про ризик діагностики занедбаних (III-IV) стадій захворювання за FIGO, що також у нашому дослідженні вказують на ризик виникнення рецидиву. Очевидна спільність роботи різних молекулярних механізмів та сигнальних шляхів, що активуються Sox2 та CD133, у розвитку рецидивів НСКЯ.

Перспективи подальших досліджень. Визначені особливості експресії ІГХ-маркерів CD133 та Sox2 та їх роль у якості предикторів рецидивування НСКЯ свідчить про доцільність подальших досліджень впливу цих маркерів на пухлинний процес, а також вивчення їх взаємозв'язку з процесом неангіогенезу. Також в подальшому перспективним є вивчення особливостей експресії інших маркерів СПКЯ у РЯ з метою розширення прогностичної ІГХ-панелі та удосконалення діагностики пухлин указаної локалізації.

Література

- Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *International Journal of Molecular Science*. 2019;20(4):952.
- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumors. Volume 4, Female genital tumours. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 45.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 May 1;71(3):209-49.
- NKRU. Rak v Ukrajinі, 2019-2020 [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 21]. Dostupno: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm. [in Ukrainian].
- Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Annals of Oncology*. 2013;24:16-21.
- Kaldaw A, Segev Y, Lavie O, Auslender R, Sopic V, Narod SA. Low-grade serous ovarian cancer: A review. *Gynecologic Oncology*. 2016;143:433-8.
- Fischer AK, Pham DL, Bösmüller H, Lengerke C, Wagner P, Bachmann C et al. Comprehensive in situ analysis of ALDH1 and SOX2 reveals increased expression of stem cell markers in high-grade serous carcinomas compared to low-grade serous carcinomas and atypical proliferative serous tumors. *Virchows Archiv*. 2019 Oct;475(4):479-488.
- Križanac DK, Arapović AK, Skočibušić S, Pintarić I, Trgo G, Tomić S. CD44 Immunoexpression is Unfavorable Predictor in Ovarian Serous Cancer. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2018 Jul 1;26(6):398-402.
- Barzegar Behrooz A, Syahir A, Ahmad S. CD133: beyond a cancer stem cell biomarker. *Journal of Drug Targeting*. 2019;27:257-69.
- Dorsett KA, Jones RB, Ankenbauer KE, Hjelmeland AB, Bellis SL. Sox2 promotes expression of the ST6Gal-I glycosyltransferase in ovarian cancer cells. *Journal of Ovarian Research*. 2019 Oct 14;12(1):93.
- Pham DL, Scheble V, Bareiss P, Fischer A, Beschorner C, Adam A, et al. SOX2 expression and prognostic significance in ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2013 Jul;32(4):358-67.
- Hatina J, Boesch M, Soppor S, Kripnerova M, Wolf D, Reimer D, et al. Ovarian Cancer Stem Cell Heterogeneity. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019;1139:201-221.
- Ye F, Li Y, Hu Y, Zhou C, Hu Y, Chen H. Expression of Sox2 in human ovarian epithelial carcinoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2011 Jan;137(1):131-7.
- Robinson M, Gilbert SF, Waters JA, Lujano-Olazaba O, Lara J, Alexander LJ, et al. Characterization of SOX2, OCT4 and NANOG in Ovarian Cancer Tumor-Initiating Cells. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 12;13(2):262.

ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ СТОВБУРОВИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН CD133 ТА SOX2 У ВИНИКНЕННІ РЕЦИДИВІВ НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ СЕРОЗНИХ КАРЦИНОМ ЯЄЧНИКІВ

Яковцова І. І., Івахно І. В., Григоренко В. Р.

Резюме. Рак яєчників (РЯ) займає 8 місце у світовій структурі смертності жінок від злякисних новоутворень. В Україні цей показник займає 6 місце серед 10 основних причин смерті від онкологічних захворювань. У 2019 році від РЯ загинули 1713 жінок, що пов'язано з діагностикою новоутворень на занедбаних стадіях. За даними Національного Канцер-реєстру України, майже половина усіх діагностованих карцином виявлялася на III стадії захворювання. Найпоширенішим гістологічним типом РЯ є низькодиференційована серозна карцинома (НСКЯ), що займає 70% всіх епітеліальних новоутворень жіночих гонад. Досі не знайдено ефективних способів прогнозування рецидивів при вивченні клініко-морфологічних та імуногістохімічних (ІГХ) особливостей НСКЯ. Останні роки багато вчених приділяють значну увагу вивченню пулу стовбурових пухлинних клітин яєчників (СПКЯ), адже є багато повідомлень, у яких саме цій популяції клітин належить провідна роль у метастазуванні, пухлинній прогресії та резистентності пухлин до хіміотерапії.

Метою роботи було дослідження експресії маркерів СПКЯ CD133 та Sox2, а також аналіз клініко-морфологічних особливостей НСКЯ для визначення можливості їх додавання у ІГХ-панель прогностичних маркерів рецидивування серозних карцином яєчників.

Об'єкт і методи дослідження. Ми вивчили експресію CD133 та Sox2 у 107 випадках НСКЯ. У дослідження включені 26 карцином без настання рецидиву і 81 пухлина з рецидивуванням впродовж наступних 24 місяців. Матеріалом для дослідження послужили парафінові боки і мікропрепарати 107 пацієнток з НСКЯ та II-IV стадією захворювання за FIGO. Також проаналізовані дані патогістологічних висновків хворих. ІГХ-метод використовувався для вивчення експресії маркерів CD133 та Sox2.

Результати дослідження. В результаті дослідження встановлено, що поява рецидивів спостерігалася у жінок з III-IV стадіями ($p=0,0006$). Також для рецидивуючих пухлин був характерний рівень експресії маркерів СПКЯ Sox2 ($p=0,0001$) і CD133 ($p<0,00001$) більше 10%. CD133 експресувався в 85,19% рецидивуючих пухлин, а Sox2 у 76,54% випадків. Для CD133 не було знайдено кореляції від віку, але вона знайдена зі стадією хвороби ($p<0,001$) та виникненням рецидиву ($p<0,001$). Для Sox2 також знайдена прямий кореляційний зв'язок зі стадією ($p=0,018$) і наявністю рецидиву ($p<0,001$). Також встановлено, що зі зростанням рівня експресії Sox2 зростає і рівень експресії CD133 ($p<0,001$).

Висновки. У якості прогностичних клінічних маркерів виникнення рецидиву слід вважати III-IV стадію захворювання. Предикторами розвитку рецидиву також слід вважати рівень експресії $>10\%$ маркерів СПКЯ Sox2 та CD133. Взаємозв'язок між рівнями ІГХ-мітки двох вивчених нами маркерів свідчить про спільність молекулярних механізмів та сигнальних шляхів у пухлинній прогресії НСКЯ та виникненні рецидивів.

Ключові слова: яєчники, карцинома яєчників, рецидив, серозний рак яєчників, імуногістохімія, Sox2, CD133, FIGO.

PROGNOSIS ROLE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL STEM TUMOR CELLS MARKERS CD133 AND SOX2 IN THE RECURRENCE OF HIGH GRADE SEROUS OVARIAN CARCINOMAS

Yakovtsova I. I., Ivakhno I. V., Hryhorenko V. R.

Abstract. Ovarian cancer (OC) ranks 8th in the global structure of female mortality from malignant neoplasms. In Ukraine, this indicator ranks 6th among 10 leading causes of death from cancer. In 2019, 1,713 women died from OC due to the diagnosis of tumors in the neglected stages. According to the National Cancer Registry of Ukraine, almost half of all cancer patients were diagnosed with stage III disease. The most common histological type of OC is high-grade serous carcinoma (HGSC), which occupies 70% of all epithelial neoplasms of the female gonads. To date, no effective ways to predict recurrence have been found in the study of HGSC clinical morphological and immunohistochemical (IHC) features. In recent years, many scientists have paid considerable attention to study of the pool of ovarian cancer stem cells (OCSC), as there are many reports in which this cell population plays leading role in metastasis, tumor progression and resistance of tumors to chemotherapy.

The aim of the study was studying of CD133 and Sox2 expression as OCSC markers, as well as analyzing the clinical and morphological features of HGSC to determine the possibility of their addition to the IHC panel of prognostic markers of serous ovarian cancer recurrence.

Materials and methods of research. We studied the expression of CD133 and Sox2 in 107 cases of HGSC. The study included 26 cancers without recurrence and 81 tumors with recurrence over the next 24 months. The material for the study were paraffin blocks and slides of 107 patients with HGSC stage II-IV disease according to FIGO. The data of pathohistological conclusions of patients are also analyzed. The IHC method was used to study the expression of CD133 and Sox2 markers.

Research results. The study found that recurrences were observed in women with stage III-IV ($p=0.0006$). Also recurrent tumors was characterized by expression level of OCSC markers Sox2 ($p=0.0001$) and CD133 ($p<0.00001$) more than 10%. CD133 was expressed in 85.19% of recurrent tumors, and Sox2 in 76.54% of cases. No age correlation was found for CD133, but it was found with disease stage ($p<0.001$) and recurrence ($p<0.001$). For Sox2, a direct correlation was also found with stage ($p=0.018$) and recurrence ($p<0.001$). It was also found that as the expression level of Sox2 increases with increasing of level of CD133 ($p<0.001$).

Conclusions. Stage III-IV disease should be considered as prognostic clinical marker of recurrence. Expression levels $>10\%$ of OCSC markers Sox2 and CD133 should also be considered predictors of recurrence. The relationship between the levels of the IHC-label of two markers we studied indicates commonality of molecular mechanisms and signaling pathways in HGSC tumor progression and recurrence.

Key words: ovaries, ovarian carcinoma, recurrence, serous ovarian cancer, immunohistochemistry, Sox2, CD133, FIGO

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Yakovtsova I. I.: 0000-0002-1027-9215 ^{AF}

Ivakhno I. V.: 0000-0002-5229-0068 ^E

Hryhorenko V. R.: 0000-0001-6923-5906 ^{BCD}

Конфлікти інтересів.

Автори декларують відсутність будь-якого конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Григоренко Варвара Романівна

Харківська медична академія післядипломної освіти

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова 58

Тел.: 0677369026

E-mail: drvaria94@gmail.com

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Старченко І. І.

Стаття надійшла 07.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 15.11.2021 року