

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

PROGNOSTIC VALUE OF MARKERS OF NEUROENDOCRINE DIFFERENTIATION IN OVARIAN CANCER

**C. Yagafarova
G. Raskin
V. Vinokurov**

Summary. At present, the study of the role of a number of specific immunohistochemical markers in malignant ovarian tumors with neuroendocrine differentiation is relevant and in demand. This article presents a review of the literature on the prognostic value of neuroendocrine markers in ovarian cancer.

Keywords: neuroendocrine differentiation, chromogranin A, synaptophysin, CD56.

Ягафарова Карина Робертовна

Аспирант, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика

А. М. Гранова

vahitova-20@mail.ru

Раскин Григорий Александрович

Д.м.н., доцент, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика

А. М. Гранова

rasking@list.ru

Винокуров Владимир Леонидович

Д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова

Аннотация. В настоящее время, изучение роли ряда специфических иммуногистохимических маркеров в злокачественных опухолях яичников с нейроэндокринной дифференцировкой является актуальным и востребованным. В данной статье представлен обзор литературных данных, посвященный прогностическому значению нейроэндокринных маркеров при раке яичников.

Ключевые слова: нейроэндокринная дифференцировка, хромогранин А, синптофизин, CD56.

Введение

Рак яичников в настоящий момент является одной из ведущих локализаций в структуре онкологической заболеваемости и, в частности, злокачественных новообразований женских половых органов. Так, в Российской Федерации в 2017 г. рак яичников занимал девятое место в структуре заболеваемости женского населения злокачественными новообразованиями (4,3%), третье место среди опухолей женских половых органов (24,4%) и первое место по показателям смертности (34,0%) [1]. По данным литературы, частота рецидивов заболевания после проведенного лечения у больных раком яичников достаточно высокая и составляет 69–78% [2, 3].

Несмотря на достигнутые успехи в лекарственной терапии рака яичников и появление в начале 80-х годов препаратов платины, а затем таксанов, по данным популяционных раковых регистров стран Европы, летальность на первом году жизни больных остается высокой и составляет 63%, а пятилетняя выживаемость не более 35% [4]. Основная причина этого — крайне быстрое, агрессивное бессимптомное клиническое течение, высокая степень злокачественности и раннее

имплантационное, гематогенное и лимфогенное метастазирование опухоли. Понимание биологических основ данных процессов является ключевым моментом для стратификации пациенток в прогностические группы и выбора адекватной тактики лечения. Одним из потенциальных прогностических факторов может быть статус экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки.

Первичные нейроэндокринные опухоли яичника встречаются достаточно редко, и описаны лишь в ряде клинических случаев [5–11]. Наиболее часто они ассоциированы с наличием в них муцинозного, либо тератомного компонента и характеризуются неблагоприятным прогнозом. Однако в настоящий момент известно, что внутри подгруппы опухолей яичника высокой злокачественности есть особая категория карцином с нейроэндокринной дифференцировкой.

К сожалению, нейроэндокринная дифференцировка плохо изучена применительно к локализациям вне желудочно-кишечного тракта и само понятие «нейроэндокринной дифференцировки» в настоящий момент не стандартизировано. Так, по данным классификации ВОЗ, для опухолей легкого «нейроэндокринная диф-

ференцировка» определяется как наличие «нейроэндокринной морфологии» и экспрессии одного из нейроэндокринных маркеров хотя бы в 10% опухолевых клеток. Для органов женской репродуктивной системы четкого определения нейроэндокринной дифференцировки в настоящий момент не существует, однако, например, для рака эндометрия Roscnich et al определили [12] нейроэндокринную дифференцировку как наличие нейроэндокринного фенотипа и экспрессию хотя бы одного нейроэндокринного маркера (синаптофизин, хромогранин А, CD56). В то же время, клиническое значение экспрессии нейроэндокринных маркеров по-прежнему остается неясным.

Изучение роли ряда специфических иммуногистохимических маркеров в злокачественных опухолях яичников с нейроэндокринной дифференцировкой является актуальным и востребованным для проведения адекватной дифференциальной диагностики с другими новообразованиями яичников, выбора тактики лечения и определения факторов прогноза основных показателей выживаемости после проведенного радикального лечения.

Хромогранин А

Хромогранин А — это гликопротеин, который секретируется нейронами и нейроэндокринными клетками, как и другие белки из группы гранинов [11]. Все гранины, включая хромогранин В и С, равно как и секретогранин II, III и IV являются предшественниками биологически активных субстанций [11]; например, хромогранин А — предшественник панкреостатина, катестатина и вазостатина I и II. Несмотря на то, что все гранины могут продуцироваться нейроэндокринными опухолями, в рутинной клинической практике широко применяется только хромогранин А, так как его измерение обладает высокой чувствительностью [9] и специфичностью [10]. Также важен тот факт, что хромогранин А секретируется большинством нейроэндокринных опухолей, включая злокачественные [9,13–16].

Повышенный уровень хромогранина А в плазме/сыворотке крови также может означать наличие нейроэндокринной дифференцировки у некоторых не-нейроэндокринных опухолей. Относительно изучен этот феномен для некоторых опухолей: рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, колоректальный рак [18,19]. Повышенный уровень хромогранина А был также описан при аденокарциномах поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме, однако не удалось установить потенциальную прогностическую и предиктивную значимость этого феномена [17,20]. Была обнаружена также взаимосвязь повышенного уровня хромогранина А и некоторых эн-

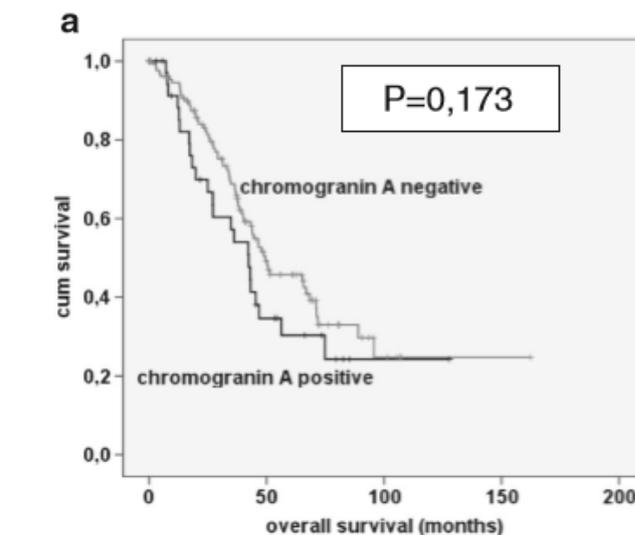


Рис. 1 Общая выживаемость в зависимости от статуса экспрессии хромогранина А

докринных опухолей, включая феохромоцитому и медуллярный рак щитовидной железы [17,20].

Одним из наиболее крупных исследований, в котором изучается прогностическая значимость экспрессии маркеров нейроэндокринной дифференцировки при раке яичников, является работа немецкого коллектива (Taube et. Al), опубликованная в 2014 году [21].

В ретроспективное когортное исследование было включено 178 опухолей яичников высокой степени злокачественности. В рамках исследования была оценена экспрессия хромогранина А и синаптофизина с помощью иммуногистохимической окраски. Экспрессия хромогранина А была обнаружена у 36 (20,7%) из 174 пациенток. Весь анализ носил эксплораторный характер. В настоящий момент для опухолей яичника нет общепринятого порогового значения для оценки экспрессии уровня хромогранина А, поэтому в рамках данного исследования тестировались различные гипотезы об оптимальном пороговом значении. Например, наибольшее влияние на прогноз оказал сам факт наличия/отсутствия экспрессии уровня хромогранина А — вне зависимости от количества позитивных клеток [21].

Медиана общей выживаемости у пациенток с полным отсутствием экспрессии хромогранина А составила 73 месяца, в то время как при наличии даже минимального количества хромогранин А — положительных клеток ОВ = 55 месяцев ($p=0.173$) (Рис. 1). Возможно, экспрессия хромогранина А является негативным фактором прогноза при раке яичников.

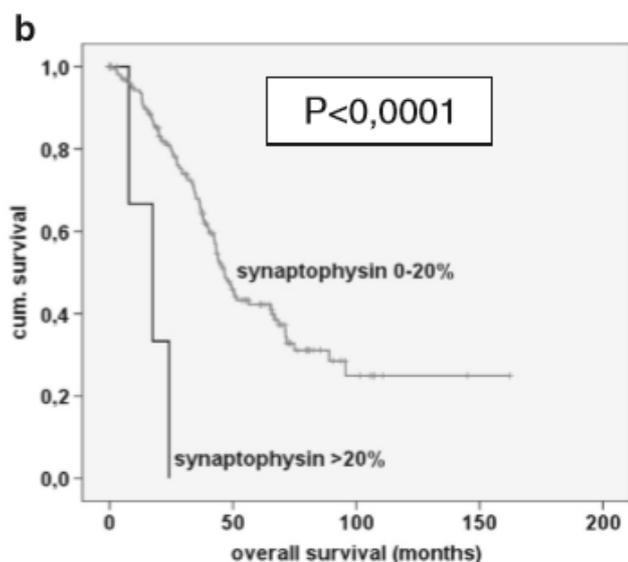


Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от статуса экспрессии синаптофизина

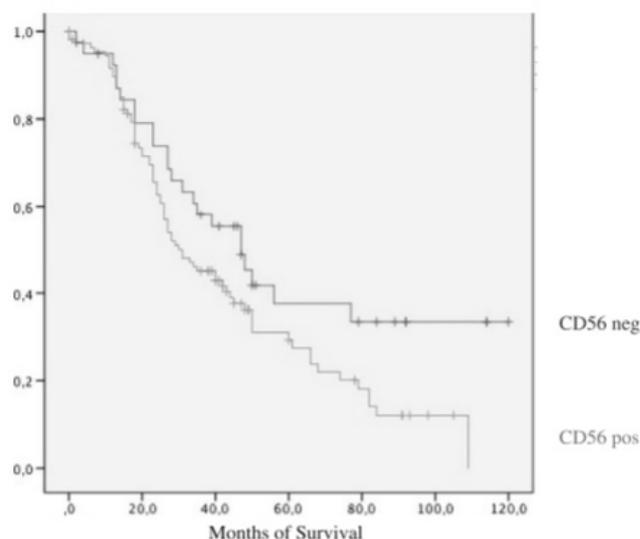


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от статуса экспрессии CD56

Тем не менее, крайне важно учитывать тот факт, что данное исследование носит ретроспективный характер, объем выборки достаточно невелик ($n=178$), что означает наличие возможных систематических ошибок [21].

На примере других опухолей [22–26] известно, что есть положительная взаимосвязь между уровнем экспрессии хромогранина А в ткани опухоли при иммуногистохимической окраске и наличия его в плазме крови. В этой связи интерес представляет другое исследование, в котором изучалась прогностическая значимость уровня хромогранина А в плазме крови у пациенток с различными стадиями рака яичников [27].

В исследование было включено 79 пациенток с опухолями яичников различных стадий и 50 здоровых женщин (контрольная группа). Уровень хромогранина оказался значимо выше у пациенток со злокачественными опухолями яичников в сравнении со здоровыми пациентками. Также, по данным исследования, уровень хромогранина А был выше у пациенток с распространенной стадией заболевания в сравнении с локализованной [27]. Однако, ограничения данного исследования являются наблюдательный характер, небольшой объем выборки и в целом невысокое методологическое качество.

Синаптофизин

Синаптофизин — это трансмембранный гликопротеид, который был выделен из нейронов головного и спинного мозга, нейромышечных соединений и сетчатки глаза. Синаптофизин также присутствует в пан-

кратических островках, клетках медуллярного вещества надпочечников и в других нейроэндокринных клетках. Его основная роль заключается в формировании синаптических везикул и их экзоцитозе. Иммуноэкспрессия синаптофизина выявляется в некоторых нейроэндокринных клетках и во множестве опухолей нейрогенного и эпителиального происхождения. Наиболее часто экспрессия синаптофизина оценивается совместно с хромогранинном А [28].

В исследовании, о котором мы уже упоминали ранее [27], оценка экспрессии синаптофизина оценивалась совместно с хромогранинном А. Синаптофизин экспрессировался в 12/172 (6,7%) случаях. Оптимальным пороговым значением для разделения пациенток на прогностические группы оказалось более либо менее 20% клеток, экспрессирующих синаптофизин. Медиана общей выживаемости в группе пациенток с отсутствием или <20% экспрессии синаптофизина составила 72 месяца, в то время как при интенсивной его экспрессии — всего 16 месяцев (7–25), различия оказались статистически значимыми ($p<0,0001$).

В рамках данного исследования также оценивалась прогностическая значимость совместной экспрессии хромогранина А и синаптофизина, однако статистически значимых различий обнаружено не было.

CD56

Нейрональные молекулы клеточной адгезии (англ. Neural cell adhesion molecule, NCAM) (CD56) — это свя-

занные с клеточной мембраной гликопротеины, относящиеся к суперсемейству иммуноглобулинов. Наиболее часто они обнаруживаются в тканях с нейрональной, нейроэндокринной дифференцировкой и на НК-киллерах. Основная функция этих молекул заключается в регуляции межклеточной адгезии между нейронами, а также в нейромышечных соединениях [29].

В диагностической патоморфологии CD56 наиболее часто применяется как маркер нейроэндокринной дифференцировки, наряду с уже описанными выше хромогранин А и синаптофизин. Самостоятельная диагностическая значимость CD56 оценивалась в достаточно большом количестве исследований для различных анатомических локализаций, включая легкие, плевру, шейку матки, эндометрий, желудок. Все результаты демонстрируют низкую специфичность CD56 в качестве маркера нейроэндокринной дифференцировки [30–36]. В рамках этих исследований также изучалась потенциальная прогностическая значимость CD56 и влияние экспрессии на исходы у пациентов с не-нейроэндокринными опухолями, однако, никаких явных тенденций обнаружено не было [31–33, 36].

В опухолях яичников CD56 описывают как маркер клеток стромы полового тяжа. Однако диагностическая значимость этого маркера вызывает сомнения [37–40], так как он достаточно часто экспрессируется в различных подтипах опухолей яичников. В то же время в других исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь экспрессии CD56 с неблагоприятным прогнозом [41–43].

Так, в одном из исследований [41] была продемонстрирована взаимосвязь между более высокой экспрессией CD56 и распространенной стадией заболевания ($p=0,005$) и наличием опухолевых клеток в перитонеальной жидкости ($p=0,001$). Клинические данные подтверждаются результатами экспериментальных исследований на мышинных моделях и *in vitro*: в итальянском исследовании обнаружено, что стимуляция экспрессии CD56 ассоциирована с более выраженной клеточной миграцией и метастатической диссеминацией опухолевых клеток [42].

Наиболее крупное исследование, в котором оценивалась прогностическая значимость CD56, а также других маркеров нейроэндокринной дифференцировки,

было опубликовано в 2016 году в International Journal of Gynecological Cancer [29]. В ретроспективное когортное исследование были включены 230 пациенток с диагностированным раком яичников различных стадий. В рамках исследования оценивалась экспрессия CD56, хромогранин А и синаптофизина [29].

Положительная экспрессия (включая слабоположительную) CD56 была зарегистрирована в 133 (65%) случаях. Положительная экспрессия была ассоциирована с более пожилым возрастом, высокой степенью злокачественности и более низкой степенью дифференцировки. Сам факт положительной экспрессии CD56 не был статистически значимо связан с более распространенной стадией заболевания, однако, при выборе порогового значения = 10% позитивных клеток, различия уже оказались статистически значимыми (II+III vs I стадия, $p=0.005$). При подгрупповом анализе серозных карцином высокой степени злокачественности данная тенденция также имела место ($p=0.028$) [29].

Медиана выживаемости у пациенток с отсутствием экспрессии CD56 составила 47 месяцев против 30 месяцев при CD56+ опухолях, $p=0,039$.

В исследовании не было обнаружено значимой ко-экспрессии CD56 с хромогранин А и синаптофизин. Следует отметить, что экспрессия хромогранин А в исследуемой выборке оказалась положительной в 16 случаях (8%), синаптофизина — в 6 (3%) случаев, поэтому делать полноценные выводы не представляется возможным [29].

Заключение

Нейроэндокринная дифференцировка описана для достаточно большого количества различных эпителиальных опухолей и наиболее часто встречается при опухолях желудочно-кишечного тракта и легкого. Однако в последние годы появляются данные о существовании данного феномена и при опухолях других локализаций. Для лучшего понимания прогностической и предиктивной значимости нейроэндокринной дифференцировки при опухолях женской репродуктивной системы и, в частности, яичников, нужны результаты более крупных и хорошо спланированных рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) -М.: МНИОИ им. П.А. Герцена -филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, -2018. -илл. -250 с.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е. М. Аксель // Онкогинекология. — 2012. — Т. 1. — С. 18–24.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2016. Жордания К.И., Паяниди Ю. Г., Калиничева Е. В.

4. Survival of Cancer Patients in Europe: Eurocare 4 Study.// IARC Sci.Publ. Sweden, 2014, 201 p.
5. Aslam MF, Choi K, Khulpateea N (2009) Neuroendocrine tumour of the ovary. *J Obstet Gynaecol* 29(5):449–451. doi:10.1080/01443610902946903
6. Lindboe CF (2007) Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary. *APMIS* 115(2):169–176. doi:10.1111/j.1600-0463.2007. apm_570.x
7. Tsuji T, Togami S, Shintomo N, Fukamachi N, Douchi T, Taguchi S (2008) Ovarian large cell neuroendocrine carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 34(1):726–730. doi:10.1111/j.1447-0756.2008. 00916.x
8. Behnam K, Kabus D, Behnam M (2004) Primary ovarian undifferentiated non-small cell carcinoma, neuroendocrine type. *Gynecol Oncol* 92(1):372–375. doi:10.1016/j.ygyno.2003.09.031
9. Kanakis, G.; Kaltsas, G. Biochemical markers for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NETs). *Best Prac. Res. Clin. Gastroenterol.* 2012, 26, 791–802. [CrossRef]
10. Hofland, J.; Zandee, W.T.; de Herder, W.W. Role of biomarker tests for diagnosis of neuroendocrine tumours. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018, 14, 656–669. [CrossRef]
11. Taupenot, L.; Harper, K.L.; O'Connor, D.T. The chromogranin-secretogranin family. *N. Engl. J. Med.* 2003, 348, 1134–1149. [CrossRef] 12. Eriksson, B.; Arnberg, H.; Oberg, K.; Hellman, U.; Lundqvist, G.; Wernstedt, C.; Wilander, E. Chromogranins—New sensitive markers for neuroendocrine tumors. *Acta Oncol.* 1989, 28, 325–329. [CrossRef] *Cancers* 2019, 11, 1113
12. Pocrnich CE, Ramalingam P, Euscher ED, et al. Neuroendocrine carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol.* 2016.
13. Bilek, R.; Vlcek, P.; Safarik, L.; Michalsky, D.; Novak, K.; Duskova, J.; Vaclavikova, E.; Widimsky, J., Jr.; Zelinka, T. Chromogranin A in the Laboratory Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers* 2019, 11, 586. [CrossRef]
14. Nolting, S.; Kuttner, A.; Lauseker, M.; Vogeser, M.; Haug, A.; Herrmann, K.A.; Hoffmann, J.N.; Spitzweg, C.; Goke, B.; Auernhammer, C. J. Chromogranin a as serum marker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A single center experience and literature review. *Cancers* 2012, 4, 141–155. [CrossRef] [PubMed]
15. Woltering, E.A.; Hilton, R.S.; Zolfoghary, C.M.; Thomson, J.; Zietz, S.; Go, V.L.; Vinik, A.I.; Vinik, E.; O'Dorisio, T.M.; Mamikunian, G. Validation of serum versus plasma measurements of chromogranin a levels in patients with carcinoid tumors: Lack of correlation between absolute chromogranin a levels and symptom frequency. *Pancreas* 2006, 33, 250–254. [CrossRef] [PubMed]
16. Modlin, I.M.; Gustafsson, B.I.; Moss, S.F.; Pavel, M.; Tsolakis, A.V.; Kidd, M. Chromogranin A—biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann. Surg. Oncol.* 2010, 17, 2427–2443. [CrossRef] [PubMed]
17. Sciarra, A.; Di Silverio, F.; Autran, A.M.; Salciccia, S.; Gentiluoci, A.; Alfarone, A.; Gentile, V. Distribution of high chromogranin A serum levels in patients with nonmetastatic and metastatic prostate adenocarcinoma. *Urol. Int.* 2009, 82, 147–151. [CrossRef] [PubMed]
18. Gulubova, M.; Vlaykova, T. Chromogranin A-, serotonin-, synaptophysin- and vascular endothelial growth factor-positive endocrine cells and the prognosis of colorectal cancer: An immunohistochemical and ultrastructural study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008, 23, 1574–1585. [CrossRef] [PubMed]
19. Lawrence, B.; Gustafsson, B.I.; Kidd, M.; Pavel, M.; Svejda, B.; Modlin, I. M. The clinical relevance of chromogranin A as a biomarker for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2011, 40, 111–134. [CrossRef] [PubMed]
20. Malaguarnera, M.; Cristaldi, E.; Cammalleri, L.; Colonna, V.; Lipari, H.; Capici, A.; Cavallaro, A.; Beretta, M.; Alessandria, I.; Luca, S.; et al. Elevated chromogranin A (CgA) serum levels in the patients with advanced pancreatic cancer. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2009, 48, 213–217. [CrossRef]
21. Taube, Eliane & Denkert, Carsten & Pietzner, Klaus & Dietel, Manfred & Sehoul, Jalid & Darb-Esfahani, S. (2014). Prognostic impact of neuroendocrine differentiation in high-grade serous ovarian carcinoma. *Virchows Archiv: an international journal of pathology.* 466. 10.1007/s00428-014-1710-7.
22. Malaguarnera M, Cristaldi E, Cammalleri L, Colonna V, Lipari H, Capici A, et al. Elevated chromogranin A (CgA) serum levels in the patients with advanced pancreatic cancer. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48:213–7.
23. Ranno S, Motta M, Rampello E, Risino C, Bennati E, Malaguarnera M. The chromogranin-A (CgA) in prostate cancer. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;43:117–26.
24. Tropea F, Baldari S, Restifo G, Fiorillo MT, Surace P, Herberg A. Evaluation of chromogranin A expression in patients with non-neuroendocrine tumours. *Clin Drug Investig* 2006;26:715–22.
25. Malaguarnera M, Vacante M, Fichera R, Cappellani A, Cristaldi E, Motta M. Chromogranin A (CgA) serum level as a marker of progression in hepatocellular carcinoma (HCC) of elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:81–5.
26. Biondi A, Malaguarnera G, Vacante M, Berretta M, D'Agata V, Malaguarnera M, et al. Elevated serum levels of Chromogranin A in hepatocellular carcinoma. *BMC Surg* 2012;12: 57.
27. Malaguarnera, M & Uccello, Mario & Bellanca, S & Rosa, B & Vacante, Marco & Cristaldi, Erika & Biondi, Antonio & Basile, F & Malaguarnera, Lucia. (2014). Elevated chromogranin A serum levels in ovarian carcinoma patients. *Indian journal of cancer.* 51. 315–318. 10.4103/0019-509X.146776.
28. Wiedenmann, B; Franke, WW; Kuhn, C; Moll, R; Gould, VE (May 1986). «Synaptophysin: a marker protein for neuroendocrine cells and neoplasms». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 83 (10): 3500–4. doi:10.1073/pnas.83.10.3500. PMC323544. PMID3010302
29. Bösmüller, Hans-Christian & Wagner, Philipp & Pham, Deborah & Fischer, Anna & Greif, Karen & Beschoner, Christine & Sipos, Bence & Fend, Falko & Staebler, Annette. (2016). CD56 (Neural Cell Adhesion Molecule) Expression in Ovarian Carcinomas: Association With High-Grade and Advanced Stage But Not With Neuroendocrine Differentiation. *International journal of gynecological cancer: official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 27. 10.1097/IGC.0000000000000888.
30. Albores-Saavedra J, Latif S, Carrick KS, et al. CD56 reactivity in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24:113Y117.
31. Lantuejoul S, Laverriere MH, Sturm N, et al. NCAM (neural cell adhesion molecules) expression in malignant mesotheliomas. *Hum Pathol.* 2000;31:415Y421.
32. Ishida M, Sekine S, Fukagawa T, et al. Neuroendocrine carcinoma of the stomach: morphologic and immunohistochemical characteristics and prognosis. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:949Y959.
33. Ionescu DN, Treaba D, Gilks CB, et al. Nonsmall cell lung carcinoma with neuroendocrine differentiation Van entity of no clinical or prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:26Y32.

34. Kaufmann O, Georgi T, Dietel M. Utility of 123C3 monoclonal antibody against CD56 (NCAM) for the diagnosis of small cell carcinomas on paraffin sections. *Hum Pathol.* 1997;28:1373Y1378.
35. Taraif SH, Deavers MT, Malpica A, et al. The significance of neuroendocrine expression in undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28:142Y147.
36. Atienza-Amores M, Guerini-Rocco E, Soslow RA, et al. Small cell carcinoma of the gynecologic tract: a multifaceted spectrum of lesions. *Gynecol Oncol.* 2014;134:410Y418.
37. Ronkainen H, Soini Y, Vaarala MH, et al. Evaluation of neuroendocrine markers in renal cell carcinoma. *Diagn Pathol.* 2010;5:28. 9. Ohishi Y, Kaku T, Oya M, et al. CD56 expression in ovarian granulosa cell tumors, and its diagnostic utility and pitfalls. *Gynecol Oncol.* 2007;107:30Y38.
38. Zhao C, Bratthauer GL, Barner R, et al. Comparative analysis of alternative and traditional immunohistochemical markers for the distinction of ovarian Sertoli cell tumor from endometrioid tumors and carcinoid tumor: a study of 160 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31:255Y266.
39. McCluggage WG, McKenna M, McBride HA. CD56 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of ovarian sex cord-stromal tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:322Y327.
40. McCluggage WG, Stewart CJ, Iacobelli J, et al. Microscopic extraovarian sex cord proliferations: an undescribed phenomenon. *Histopathology.* 2015;66:555Y564.
41. Cho EY, Choi Y, Chae SW, et al. Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathol Int.* 2006;56:62Y70.
42. Davidson B, Holth A, Hellesylt E, et al. The clinical role of epithelial-mesenchymal transition and stem cell markers in advanced-stage ovarian serous carcinoma effusions. *Hum Pathol.* 2015;46:1Y8.
43. Zecchini S, Bombardelli L, Decio A, et al. The adhesion molecule NCAM promotes ovarian cancer progression via FGFR signalling. *EMBO Mol Med.* 2011;3:480Y494

© Ягафарова Карина Робертовна (vahitova-20@mail.ru),

Раскин Григорий Александрович (rasking@list.ru), Винокуров Владимир Леонидович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова