

Guz Krukenberga u pacjentki z niepłodnością wtórną – opis przypadku

Krukenberg tumour in a patient with secondary infertility – case report

Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, Polska
Adres do korespondencji: Joanna Fechner, Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego, ul. Polna 33, 60-535 Poznań, e-mail: fechnerjoanna@gmail.com

ORCID iDs

1. Joanna Fechner <https://orcid.org/0000-0002-2839-8781>

2. Anna Markowska <https://orcid.org/0000-0002-4078-6568>

Streszczenie

Pacjentka z niepłodnością wtórną, u której ambulatoryjnie stwierdzono obecność polipa endometrium i torbieli jajnika prawego, została skierowana do szpitala w celu leczenia drogą histerolaparoskopii. Chora negowała objawy kliniczne. W trakcie hospitalizacji wykryto, oprócz opisanych zmian, również zmiany w jajniku lewym i wodobrzusze. W jajniku prawym, o wielkości prawie 10 cm (96 × 54 × 90 mm), stwierdzono bogate unaczynienie. Oznaczono markery nowotworowe (AFP, CEA, HE4, CA-125) oraz algorytm ROMA – wartości nie były podwyższone. Wykonano laparotomię. W histologicznym badaniu śródoperacyjnym wykryto nowotwór złośliwy o niskim stopniu zróżnicowania i niewiadomego pochodzenia. Wykonano wycięcie macicy z przydatkami oraz siecią większą, która makroskopowo była niezmienną. Przeprowadzono badania immunohistochemiczne, które wykazały pozytywną reakcję na cytokeratyny (CK), w tym CK7 i ogniskowo CK20, a także w części komórek (20–30%) marker proliferacji Ki-67. Ponadto stwierdzono obecność komórek sygnetowatych oraz dodatnią reakcję barwną z mucykarminem. Histologiczna ocena końcowa – guz Krukenberga ze zmianą pierwotną najprawdopodobniej w żołądku. Chorą skierowano na dalsze leczenie w Wielkopolskim Centrum Onkologii.

Słowa kluczowe: diagnostyka, rak żołądka, guz Krukenberga

Abstract

A patient with secondary infertility, diagnosed with an endometrial polyp and right ovarian cyst, was referred for hysterolaparoscopy treatment. The woman reported no symptoms. During the hospitalisation, in addition to the aforementioned issues, left ovarian lesions and ascites were identified. A 10 cm lesion in the right ovary exhibited abundant vascularity. Tumour markers (AFP, CEA, HE4, CA-125) and the ROMA algorithm were assessed and found to be within the normal range. Laparotomy revealed a high-grade malignant tumour of unknown origin confirmed by histological examination. Uterine resection with unchanged greater omentum was performed. Immunohistochemical tests revealed positive cytokeratin (CK) reaction, including CK7 and focal CK20, as well as a marker of proliferation Ki-67 in some cells (20–30%). Signet ring cells and positive mucicarmine stain reaction were detected. The histological evaluation confirmed a Krukenberg tumour originating most likely from the stomach. The patient was referred to the Maria Skłodowska-Curie Greater Poland Cancer for further treatment.

Keywords: diagnostics, stomach cancer, Krukenberg tumour

WSTĘP

Przerzutowe guzy jajnika stanowią 2,3–25% wszystkich guzów jajnika. Częstość ich występowania związana jest z regionem geograficznym; częściej stwierdza się je w krajach azjatyckich niż w Europie^(1–4).

Pierwotną lokalizacją raka przerzutującego do jajnika mogą być różne narządy, w tym: piersć, żołądek, okrężnica, wyrostek robaczkowy. Najczęściej – w około 70% przypadków – pierwotny rak pochodzi z przewodu pokarmowego, głównie z żołądka^(5–7). Po raz pierwszy guz przerzutowy w jajniku, którego pierwotnym źródłem był rak żołądka, opisany został przez niemieckiego ginekologa i patologa Friedricha Krukenberga w 1896 roku; stąd nazwa „guz Krukenberga”⁽⁸⁾.

Po licznych analizach histologicznych związanych głównie z różnicowaniem pierwotnego gruczolakoraka słuźowego jajnika z rakiem przerzutowym Światowa Organizacja Zdrowia ustaliła kryteria rozpoznania guzów Krukenberga, są nimi obecność sygnetowatych komórek produkujących mucynę z inwazją podścieliska oraz włóknista mięsakopodobna proliferacja podścieliska^(1,7,9,10).

Guzy Krukenberga występują u chorych w średnim wieku – około 45 lat. W analizie chińskich badaczy obejmującej 130 pacjentek z guzem Krukenberga mediana wieku wynosiła 41 lat; 40,8% pacjentek miało <40 lat, a 59,2% kobiet – >40 lat⁽³⁾. Lionetti i wsp. na podstawie 48 badań z elektronicznej bazy danych obejmującej 3025 kobiet z guzem Krukenberga odnotowali, że 39,7% pacjentek było w wieku ≥50 lat⁽¹¹⁾. Opisano także rzadkie przypadki guzów Krukenberga u kobiet w ciąży^(12,13).

Guzy Krukenberga występują w około 60–80% przypadków obustronnie i w ponad 63% synchronicznie. Rozwój guzów Krukenberga często bywa asymptomatyczny; objawy związane są zwykle z wielkością guzów osiągających niekiedy rozmiary około 10 cm. Odnotowano również: utratę masy ciała, wzdęcia, bóle brzucha, a także wodobrzusze. Część tych dolegliwości wiąże się z rozsiewem pozajajnikowym raka na skutek oderwania się komórek (*cell detachment*) z guza^(1,3,7,9,11).

Badania nad mechanizmem rozsiewu raka Krukenberga ujawniły trzy szlaki, w których uczestniczą między innymi: integryny, mikroRNA, liczne czynniki wzrostu (naskórkowy czynnik wzrostu – *epidermal growth factor receptor*, EGFR; kinaza aktywowana mitogenami – *mitogen-activated protein kinase*, MAPK; czynnik wzrostu śródbłonka naczyń – *vascular endothelial growth factor*, VEGF), jak również zwiększona ekspresja niektórych metaloproteinaz macierzy (*matrix metalloproteinases*, MMPs)^(2,9,14):

- rozsiew hematogeny (*hematogenous spread*) – kluczową rolę odgrywa w nim MALAT1 (*metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1*) – długi niekodujący RNA;
- rozsiew limfogenny (*lymphogenous spread*) – proces ten zależy od receptora VEGFR-3 oraz endoteliny 1 (*endothelin 1*, ET-1) i ma najprawdopodobniej związek z nawrotami raka w węzłach chłonnych;

- rozsiew transcelomiczny (*transcoelomic spread*) – jest to pasywny proces, w którym oderwane od guza komórki przemieszczają się w naturalnym przepływie płynu (także w przypadku wodobrzusza).

Rozpoznanie guza Krukenberga jest trudne; w około 15% przypadków nie udaje się ustalić pierwotnego ogniska raka^(1,2,3,9). W diagnostyce wykorzystuje się liczne badania obrazowe (badanie ultrasonograficzne – USG, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, pozytonową tomografię emisyjną połączoną z tomografią komputerową). Rozpoznanie histologiczne opiera się na immunohistochemii i oznaczaniu wielu czynników molekularnych, np. cytokeratyn (np. CK7 i CK20), markerów nowotworowych oraz białek z grupy *homeobox* (np. CDX2)^(1–3,5,15,16).

Guz Krukenberga wiąże się ze złą prognozą; przeżycia wynoszą około 1 roku i wydają się zależeć od lokalizacji pierwotnego guza, wielkości guza w jajniku oraz sposobu postępowania (wycięcie lub brak wycięcia jajników). Podkreśla się także prognostyczną rolę układu krzepnięcia (fibrynogen, D-dimery)^(1,2,17).

Ponadto istotne znaczenie mają badania kontrolne, gdyż nawet w przypadku całkowitej remisji choroby po wielu latach może nastąpić nawrót⁽¹⁸⁾.

OPIS PRZYPADKU

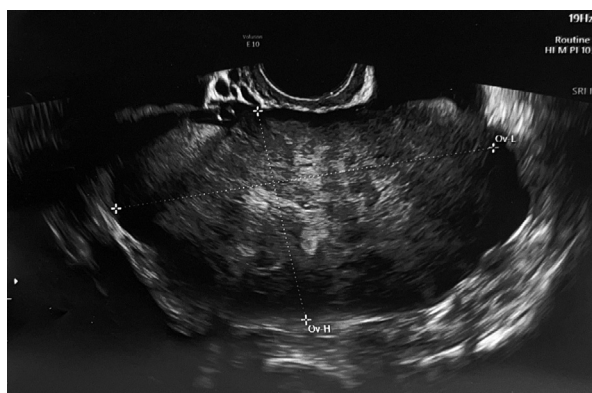
Pacjentka w wieku 38 lat została przyjęta do Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu z powodu niepłodności wtórnej w celu hysterolaparoskopowego leczenia operacyjnego torbieli jajnika prawego oraz polipa endometrium. W wywiadzie odnotowano niedoczynność tarczycy, stan po przebiegu operacji kręgosłupa z powodu dyskopatii oraz poronienie samoistne w 10. tygodniu ciąży.

W badaniu ginekologicznym przy przyjęciu stwierdzono we wzorniku obecność krwistej wydzieliny, zaobserwowano część pochwy drobnej z gładką tarczą szyjki macicy. W badaniu wewnętrznym macica była w przodozgięciu, normalnej wielkości i ruchomości. Po stronie prawej przy macicy i w łączności z nią występował badalny twardy opór. W badaniach laboratoryjnych w dniu zgłoszenia się do szpitala odnotowano następujące wartości: alfa-fetoproteina (AFP) 1,75 ng/ml, antygen rakowo-płodowy (*carcinoembryonic antigen*, CEA) 0,80 ng/ml, frakcja 4 ludzkiego białka z komórek nabłonkowych najądrza (*human epididymis protein 4*, HE4) 38,66 pmol/l, antygen nowotworowy 125 (*carcinoma antigen 125*, CA-125) 13,12 U/ml. Algorytm ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) 4,15%.

W USG szpitalnym odnotowano: trzon macicy przodozgięty, o wymiarach 57 × 50 mm. Endometrium II-fazowe grubości 14 mm. W jamie macicy polip endometrialny o długości 15 mm. Jajnik lewy o wymiarach 43 × 37 mm i nieregularnym kształcie, zmieniony lito-torbielowato. Jajnik prawy w całości zmieniony w lito-torbielowaty guz o wymiarach 96 × 54 × 90 mm i intensywnym unaczynieniu



Ryc. 1. Zmieniony jajnik lewy (obraz USG)



Ryc. 2. Zmieniony jajnik prawy (obraz USG)

(ryc. 1, 2). W zatoce Douglasa oraz między pętlami jelit obecna znaczna ilość płynu, największa kieszonka o średnicy 6 cm.

Z uwagi na podejrzenie obustronnych nowotworowych zmian jajników w badaniu USG chorą zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego drogą laparotomii. Po otwarciu jamy brzusznej cięciem poprzecznym na granicy owłosienia łonowego stwierdzono znaczną ilość wodnistego płynu, trzon macicy normalnej wielkości z mięśniakiem podsurowicówkowym na ścianie przedniej o średnicy około 1,5 cm. Jajniki były obustronnie zmienione w guzy o nierównej powierzchni i zróżnicowanej spistości, częściowo lite, częściowo torbielowate, jajowody bez zmian makroskopowych, zatoka Douglasa wolna, sieć większa makroskopowo niezmieniona. Dokonano szczegółowej inspekcji jamy brzusznej, nie stwierdzając zmian podejrzanych. Odcięto jajnik prawy i wysłano go do badania histopatologicznego doraźnego. Ustalono rozpoznanie wstępne: nowotwór złośliwy jajnika o niskim stopniu zróżnicowania i niewiadomego pochodzenia. Z tego powodu rozszerzono zabieg operacyjny, usuwając macicę, przydatki lewe, jajowód prawy oraz sieć większą.

Wykonano panel badań immunohistochemicznych różnicujących źródło pierwotne nowotworu. Oznaczono cytokeratyny (CK AE1/AE3+, CK7+, CK20+/-), markery dla komórek nienabłonkowych (CD99+/-, alfa inhibina+/-), markery dojrzwania melanocytów HMB-45 oraz dla

układu limfatycznego CD45, marker przerzutowania (wimentyna) oraz marker proliferacji Ki-67 – dodatni w 20–30% komórek. Wynik reakcji barwnej histochemicznej na obecność śluzu wewnątrzkomórkowego z mucykarminem był pozytywny. Końcowa ocena histologiczna: nowotwór złośliwy jajników o dużym niezróżnicowaniu niewiadomego pochodzenia. Rak śluzowokomórkowy z komórkami syngnetowatymi i ogniskami martwicy. Polip gruczołowy endometrium, sieć bez zmian patologicznych.

Na podstawie badań immunohistochemicznych i histochemicznych rozpoznano guz Krukenberga, stwierdzając, że zmiana pierwotna może być umiejscowiona z większym prawdopodobieństwem w żołądku niż w innym miejscu przewodu pokarmowego.

Chorą skierowano w celu dalszego leczenia do Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu.

OMÓWIENIE

Nowotwory przerzutowe jajnika stanowią niejednokrotnie trudny problem diagnostyczny. W celu odróżnienia guzów Krukenberga od pierwotnych raków jajnika opracowano liczne modele diagnostyczne uwzględniające cechy kliniczne, biochemiczne i radiologiczne, pozwalające na dokładne określenie tych dwóch typów raka^(5,19,20). Wskazuje się, że u około 15% kobiet z guzem Krukenberga pierwotne źródło raka nie zostało poznane⁽¹⁾. Decydującą rolę w rozpoznaniu odgrywa prawidłowa ocena histopatologiczna, od której zależą postępowanie terapeutyczne oraz prognoza przebiegu choroby^(1,7,19,21).

U przedstawionej 38-letniej pacjentki nie stwierdzono klinicznych objawów choroby sugerującej guzy przerzutowe do jajnika. Z analizy elektronicznej bazy danych obejmującej ponad 3000 chorych z guzami Krukenberga wynika, że u 11,2% kobiet nie występowały żadne objawy choroby⁽²¹⁾. Guzy Krukenberga stwierdza się w 80% przypadków u kobiet w młodszym wieku⁽¹⁹⁾. Lin i wsp. w czasie 10-letniej obserwacji chorych z guzami wtórnymi jajnika stwierdzili, że mediana wieku wynosiła 41 lat⁽³⁾. Opisano również przypadek 18-letniej kobiety z guzem Krukenberga⁽²²⁾.

W badaniu obrazowym (USG przezpochwowe) u opisanej chorej oba jajniki były zmienione w lito-torbielowate guzy. Guz po stronie prawej osiągnął wielkość prawie 10 cm i posiadał bogate unaczynienie. Stwierdzono również płyn w zatoce Douglasa i między pętlami jelit. W badaniach retrospektywnych prowadzonych w Klinice Mayo, obejmujących okres 22 lat, obecność wodobrzusza i obustronność zmian guzowatych w jajnikach stanowiły zły czynnik prognostyczny⁽¹⁹⁾. Lionetti i wsp. odnotowali wodobrzusze u 51,7% pacjentek, co również stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy⁽¹¹⁾. Podobnych danych dostarczyli inni autorzy⁽⁷⁾. We wspomnianej wcześniej analizie Lionettiego i wsp.⁽¹¹⁾ ponad 40% guzów Krukenberga osiągnęło wielkość co najmniej 10 cm. Według innych badaczy wielkość guzów i stopień zaawansowania choroby mają związek z występowaniem jej objawów^(3,11).

Prezentowana pacjentka była diagnozowana z powodu niepłodności wtórnej. Za prawdopodobną przyczynę uznano polipowatość endometrium i torbiel jajnika. Związek między leczeniem niepłodności a rozwojem raka jajnika pozostaje niejasny⁽²³⁾. Z przeglądu danych z bazy Cochrane, obejmującego 28 lat badań nad ryzykiem rozwoju raka jajnika u kobiet stosujących leki na niepłodność (ponad 4 684 000 kobiet), wynika, że związek ten jest dyskusyjny⁽²⁴⁾. Wywiad wskazuje, że opisywana pacjentka nie była leczona z powodu niepłodności.

W związku z wykrytymi zmianami w USG u chorej wykonano oznaczenia licznych markerów nowotworowych, których wartości okazały się prawidłowe. W obejmujących okres 12 lat badaniach kohorty pacjentek (1696 kobiet) marker CA-125 był podwyższony w przypadku występowania guza Krukenberga i obniżał się po jego eradykacji⁽⁵⁾. Podobnie Aziz i wsp. opisali wzrost CA-125 i CA-19-9 w guzach Krukenberga⁽²¹⁾. Z kolei Nunes Pereira i wsp.⁽²⁰⁾ oraz Sørensen i Mosgaard⁽²⁵⁾ stwierdzili, że istotne znaczenie ma wskaźnik CA-125/CEA – u 80% chorych uzyskuje się wynik >25. U opisywanej pacjentki wskaźnik ten wyniósł 16,4. Można zatem uznać, że klinicznie i biochemicznie była ona bezobjawowa.

U przedstawianej chorej wykonano panel badań immunohistochemicznych, który jest pomocny w odróżnieniu zmiany pierwotnej od przerzutowej i często sugeruje lokalizację pierwotną^(21,26–28). Aziz i wsp. wykazali, że CK7 i CK20 mają różne wartości w pierwotnym raku jajnika, przerzucie z raka żołądka lub raka jelita grubego do jajnika. Wartość CK7 jest silnie dodatnia w raku pierwotnym jajnika, mniej dodatnia w przerzucie z raka żołądka i negatywna w przerzucie z raka jelita grubego. Natomiast CK20 ma ujemną wartość w pierwotnym raku jajnika i przerzucie z jelita grubego, ale dodatnią w przerzucie z raka żołądka⁽²¹⁾. W przypadku opisywanej pacjentki wartości te nie były wyraźnie zaznaczone – CK7 była pozytywna, a CK20 ogniskowo wykazywała reakcję dodatnią. Yang i wsp. uważają, że CK7 jest najlepszym markerem różnicującym przerzuty raka żołądka (wartość dodatnia w 93%) od przerzutów raka jelita grubego do jajnika⁽²⁶⁾. Według innych doniesień profil immunohistochemiczny z pozytywną wartością CK7 i negatywną wartością CK20 może wskazywać na pierwotne źródło o nieznanym pochodzeniu, w tym raka piersi. Według tych badań w przypadku źródła pierwotnego w żołądka w 60% przypadków wartości obu tych cytotkeratyn były negatywne⁽²⁷⁾.

Ponadto u prezentowanej chorej przeprowadzono badania na obecność komórek wywodzących się ze sznurów płciowych oraz innych nowotworów nabłonkowych i nienabłonkowych. Okazało się, że wimentyna, CD99, HMB-45 nie wykazywały ekspresji, co jest zgodne z oceną innych badaczy^(21,28).

Przedstawione wyżej badania nie są zatem konkluzywne i konieczne są dodatkowe badania ukierunkowane na ustalenie źródła pierwotnego raka.

WNIOSKI

W przypadku podejrzanych zmian torbielowato-litych w jajnikach, nawet u kobiet młodych, powinno się rozważyć postępowanie zmierzające do uzyskania oceny histologicznej. Badania kliniczne, biochemiczne, immunohistochemiczne i obrazowanie ultrasonograficzne w sytuacji niejednoznacznej powinny być uzupełnione bardziej precyzyjnymi metodami (rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa) lub innym typem postępowania diagnostycznego (gastroskopia lub kolonoskopia).

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do publikacji.

Piśmiennictwo

1. Kubeček O, Laco J, Špaček J et al.: The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary: a comprehensive review. *Clin Exp Metastasis* 2017; 34: 295–307.
2. Chen C, Ge X, Zhao Y et al.: Molecular alterations in metastatic ovarian cancer from gastrointestinal cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 605349.
3. Lin X, Han T, Zhuo M et al.: A retrospective study of clinicopathological characteristics and prognostic factors of Krukenberg tumor with gastric origin. *J Gastrointest Oncol* 2022; 13: 1022–1034.
4. Morgan E, Arnold M, Camargo MC et al.: The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: a population-based modelling study. *EClinicalMedicine* 2022; 47: 101404.
5. Li SQ, Zhang KC, Li JY et al.: Establishment and validation of a nomogram to predict the risk of ovarian metastasis in gastric cancer: based on a large cohort. *World J Clin Cases* 2020; 8: 4331–4341.
6. Matsushita H, Watanabe K, Wakatsuki A: Metastatic gastric cancer to the female genital tract. *Mol Clin Oncol* 2016; 5: 495–499.
7. Al-Agha OM, Nicastrì AD: An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1725–1730.
8. Krukenberg F: Ueber das Fibrosarcoma ovarii mucocellulare (carcinomatodes). *Archiv für Gynäkologie* 1896; 50: 287–321.
9. Wu F, Zhao X, Mi B et al.: Clinical characteristics and prognostic analysis of Krukenberg tumor. *Mol Clin Oncol* 2015; 3: 1323–1328.
10. Szarmach A, Świętoń D, Szydłowska-Szarmach E et al.: [Krukenberg tumor – a multidisciplinary approach – a case report]. *Ginekol Pol* 2014; 85: 545–548.
11. Lionetti R, De Luca M, Raffone A et al.: Clinics and pathology of Krukenberg tumor: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Obstet Gynecol* 2022; 74: 356–363.
12. Mendoza-Rosado F, Nunez-Isaac O, Espinosa-Marrón A et al.: Krukenberg tumor as an incidental finding in a full-term pregnancy: a case report. *J Med Case Rep* 2021; 15: 304.
13. Zhang J, Peng P, Cao D et al.: Clinicopathological features and maternal and foetal management of pregnancy-complicating Krukenberg tumours. *Mol Clin Oncol* 2020; 12: 581–587.
14. Karaosmanoglu AD, Onur MR, Salman MC et al.: Imaging in secondary tumors of the ovary. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44: 1493–1505.
15. Temkin SM, Smeltzer MP, Dawkins MD et al.: Improving the quality of care for patients with advanced epithelial ovarian cancer: program components, implementation barriers, and recommendations. *Cancer* 2022; 128: 654–664.

16. Chiesa-Vottero A: CDX2, SATB2, GATA3, TTF1, and PAX8 immunohistochemistry in Krukenberg tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2020; 39: 170–177.
17. Zulfiqar M, Koen J, Nougaret S et al.: Krukenberg tumors: update on imaging and clinical features. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 215: 1020–1029.
18. Tuzcu B, Sütcüoğlu O, Bayram EK et al.: Krukenberg tumor presentation of recurrent gallbladder cancer after a decade. *J Gastrointest Cancer* 2023; 54: 264–267.
19. Xie H, Erickson BJ, Sheedy SP et al.: The diagnosis and outcome of Krukenberg tumors. *J Gastrointest Oncol* 2021; 12: 226–236.
20. Nunes Pereira P, Françoise Derchain S, Yoshida A et al.: Diffusion-weighted magnetic resonance sequence and CA125/CEA ratio can be used as add-on tools to ultrasound for the differentiation of ovarian from non-ovarian pelvic masses. *PLoS One* 2023; 18: e0283212.
21. Aziz M, Killeen RB, Kasi A: Krukenberg tumor. 2023 Feb 21. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL 2023 Jan–.
22. Kuno I, Hashiguchi Y, Kasai M et al.: Krukenberg tumor in a 18-year-old-female: a rare case. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016; 37: 139–141.
23. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA: Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017; 14: 9–32.
24. Rizzuto J, Behrens RF, Smith LA: Risk of ovarian cancer in women treated with ovarian stimulating drugs for infertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD008215.
25. Sørensen SS, Mosgaard BJ: Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull* 2011; 58: A4331.
26. Yang C, Sun L, Zhang L et al.: Diagnostic utility of SATB2 in metastatic Krukenberg tumors of the ovary: an immunohistochemical study of 70 cases with comparison to CDX2, CK7, CK20, chromogranin, and synaptophysin. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 160–171.
27. Crăciun MI, Domșa I: Immunohistochemical diagnosis of Krukenberg tumors. *Rom J Morphol Embryol* 2017; 58: 845–849.
28. Choi YL, Kim HS, Ahn G: Immunorexpression of inhibin α subunit, inhibin/activin β A subunit and CD99 in ovarian tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 563–569.