

УДК 616.681–006:612.616

ЗМІНИ ПЕРИТУМОРАЛЬНОЇ ТКАНИНИ ЯЄЧКА ПРИ ГЕРМІНОГЕННІЙ ПУХЛИНИ

С. В. Базалицька, А. В. Сакало, А. М. Романенко, В. С. Сакало, О. Д. Нікітін

Інститут урології НАМН України, м. Київ

CHANGES OF PERITUMORAL TESTICULAR TISSUE IN PATIENTS WITH GERM CELL TUMORS

S. V. Bazalitska, A. V. Sakalo, A. M. Romanenko, V. S. Sakalo, O. D. Nikitin

РЕФЕРАТ

З метою визначення характерних морфологічних змін тканини яєчка, які можна вважати передраковими, досліджено перитуморальну тканину у 40 хворих з герміногенною пухлиною яєчка (ГПЯ), яким виконана орхіектомія та встановлений діагноз за класифікацією TNM. В перитуморальній тканині яєчка у 95% хворих виявлені ознаки порушення сперматогенезу, характерні для секреторної форми чоловічої неплідності. Поява атипичних статевих клітин, що належали тестикулярній інтра-тубулярній неоплазії (ТИН), в сім'яних канальцях, що відзначали у 60% спостережень, і виражена "лейдигізація" інтерстицію – у 82,5% – характерні ознаки, які можна характеризувати як передракові зміни перитуморальної тканини яєчка.

Пацієнтів, у яких діагностують секреторну форму чоловічої неплідності, за умови виявлення атипичних статевих клітин ТИН в сім'яних канальцях і вираженої гіперплазії клітин Лейдига, відносять у групу підвищеного ризику виникнення раку яєчка, їм показаний диспансерний нагляд.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчка; атипичні статеві клітини (ТИН); секреторна неплідність.

SUMMARY

For the purpose of definition of characteristic morphological changes of testicular tissue which to be surveyed as precancerous, the peritumoral tissue at 40 patients with testicular germ cell tumors (TGCT) which has been spent orchietomy is investigated and the diagnosis according to classification TNM is established.

In peritumoral tissue in 95% patients with testicular germ cell tumors disturbance of spermatogenesis, characteristic for the secretory form of male infertility, are taped. Occurrence of atypical germ cells (TIN) in semen tubules, which were defined in 60% of cases, and overexpressed hyperplasia of Leydig cells of interstition, defined in 82.5% of cases – the typical changes of peritumoral testicular tissue which can be characterised as precancerous changes. Patients with the secretory form of male infertility whith atypical germ cells (TIN) in semen tubules and the overexpressed hyperplasia of Leydig cells, make hight risk group of development of testicular cancer and demand a dispensary observation.

Key words: testicular germ cell tumors; atypical germ cells (TIN); secretory infertility.

В останні роки спостерігають тенденцію до збільшення захворюваності на ГПЯ, які виявляють з частотою 3–4 на 100 тис. чоловічого населення. Вони посідають четверте місце серед причин летальності від онкологічних захворювань у чоловіків молодого віку [1]. Пік ГПЯ відзначають у чоловіків репродуктивного віку (від 20 до 35 років). Утворення ГПЯ пов'язане з змінами спермограми пацієнтів у вигляді олігозооспермії та азооспермії, що свідчить про порушення сперматогенезу. У численних дослідженнях відзначають можливий зв'язок порушення сперматогенезу з формуванням ГПЯ [2, 3]. Зокрема, за даними обстеження 3847 пацієнтів, кількість неплідних чоловіків, у яких діагностований рак яєчка, у 20 разів перевищувала аналогічний показник у загальній популяції чоловіків [3].

Не вирішені питання, що є першопричиною, а що наслідком – порушення сперматогенезу чи неопластичні зміни, чи існують спільні механізми цих захворювань, за яких умов може відбуватися малігнізація; які морфологічні зміни тканини яєчка є передраковим станом з високим ризиком виникнення ГПЯ. Як свідчить аналіз даних літератури, дослідження патогенетичних механізмів, які можуть бути спільними за чоловічої неплідності і раку яєчка, є актуальним завданням, що потребує поглибленого вивчення.

Мета дослідження: вивчити особливості перитуморальної тканини у хворих при ГПЯ, характерні морфологічні зміни тканини яєчка, які можна вважати передраковими.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежені 40 пацієнтів, у яких з приводу пухлини яєчка виконана орхіектомія в клініці онкоурології у 2009–2012 рр. Хворим не проводили хіміотерапію або променеви терапію до оперативного втручання. Вік хворих від 17 до 59 років, у середньому 27,6 року. Діагноз і стадію пухлини яєчка встановлювали на основі фізичного огляду, УЗД, КТ/МРТ, визначення рівня

специфічних пухлинних маркерів: АФТ, ХГТ, результатів морфологічного дослідження видаленої пухлини. За даними гістологічного дослідження вивчали перитуморальну тканину яєчка та пухлину. За гістологічною класифікацією ГПЯ, прийнятою ВООЗ [4], семінома діагностована у 19 пацієнтів, несеміномні пухлини — у 21, в тому числі ембріональний рак (ЕР) — у 5, тератома — у 4, пухлина жовткового мішка (ПЖМ) — у 4, пухлини змішаної будови — у 8. За класифікацією TNM, у 19 пацієнтів діагностована I клінічна стадія, в 11 — II стадія (у 7 — з семіномою, у 4 — з несеміномними пухлинами), у 9 — виявлені метастази в лімфатичних вузлах — ретроперитонеальні, середостіння і легеневі (III, IV стадія). У хворих з метастазами проводили хімотерапію, за показаннями видаляли резидуальну пухлину за стандартними схемами РЕВ або РЕЕ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними морфологічного дослідження перитуморальної тканини яєчка встановлено, що лише у 2 (5%) спостереженнях сім'яні каналці були з збереженим сперматогенезом, в просвітах більшості з них відзначали всі клітини сперматогенезу, включаючи зрілі сперматозоони. Такі каналці не відрізнялись від незмінених. У 7 спостереженнях виявляли нечисленні або поодинокі звивисті сім'яні каналці з ознаками збереженого пригніченого сперматогенезу, розташовані навколо сім'яних каналців з блокованим сперматогенезом. Канальці з збереженим пригніченим сперматогенезом, як правило, були деформовані, дещо меншого діаметра, у стінці — ознаки вогнищевого склерозування. В просвітах таких каналців зменшена кількість клітин сперматогенезу, в тому числі нечисленних зрілих сперматозоонів, часто спо-

стерігали білковий детрит. В усіх спостереженнях виявлені ознаки склерозування інтерстицію — від слабого вогнищевого до дифузного помірно вираженого — у більшості спостережень. Перитубулярні капіляри в інтерстицію з ознаками посиленого кровонаповнення, іноді — стовщеною стінкою. Численні групи інтерстиційних ендокриноцитів (клітин Лейдига) з ознаками слабкої чи помірно вираженої гіперплазії, розташовані навколо капілярів (рис.1).

Сім'яні каналці з блоком сперматогенезу від сперматид до сперматоцитів I і II порядку і сперматогонії відзначали у 38 (95%) спостереженнях. Такі каналці, як правило, меншого діаметра, з помірно потовщеними склерозованими стінками. В їх просвіті містилися сперматогонії та сперматоцити I порядку, рідше — сперматоцити II порядку, дуже рідко — сперматиди, було досить багато білкового детриту. У 23 (60%) спостереженнях в просвіті окремих сім'яних каналців за порушеного сперматогенезу різного ступеня серед клітин сперматогенного епітелію виявляли переважно поодинокі атипові статеві клітини великих розмірів, овальної форми, з гіпертрофованими округлими, іноді деформованими, гіперхромними ядрами та досить вузькою смужкою світлої цитоплазми, які належали TIN. Атипові статеві клітини характерного вигляду в каналцях розташовані серед клітин сперматогенного епітелію, які були значно менші, і клітин Сертолі у базальному компартменті. Іноді виявляли сім'яні каналці меншого діаметра, з блокованим сперматогенезом на рівні сперматогонії з потовщеною склерозованою стінкою, в просвітах яких розташовані переважно атипові статеві клітини і нечисленні сперматогонії та дистрофічно змінені клітини Сертолі. Рідко спостерігали каналці з значно потовщеною стінкою та звуженим просвітом, в якому

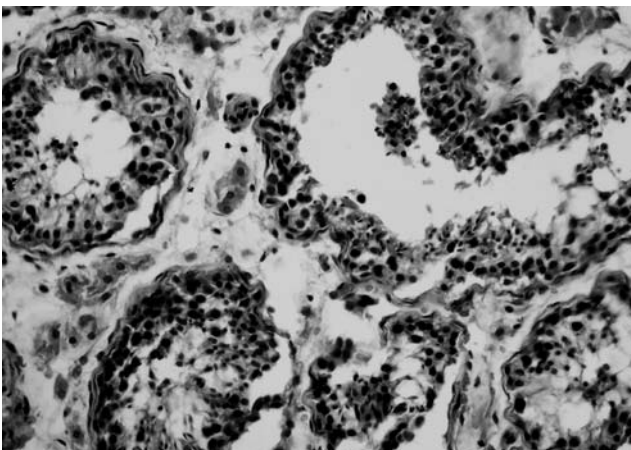


Рис. 1. Перитуморальна тканина яєчка. Сім'яні каналці з збереженим пригніченим сперматогенезом, стінки каналців вогнищеве склерозовані. Інтерстицій розширений, слаба гіперплазія клітин Лейдига. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 400$.

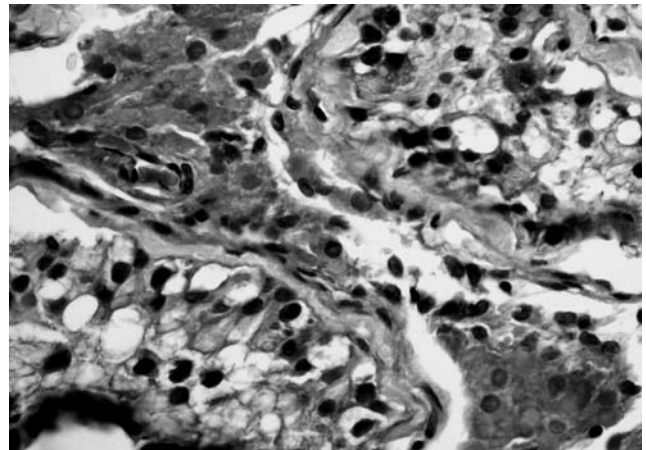


Рис. 2. Перитуморальна тканина яєчка. Сім'яні каналці з блоком сперматогенезу. В просвітах каналців поодинокі атипові статеві клітини великих розмірів, стінки каналців вогнищеве склерозовані, інтерстицій розширений, виражена гіперплазія і гіпертрофія клітин Лейдига. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 800$.

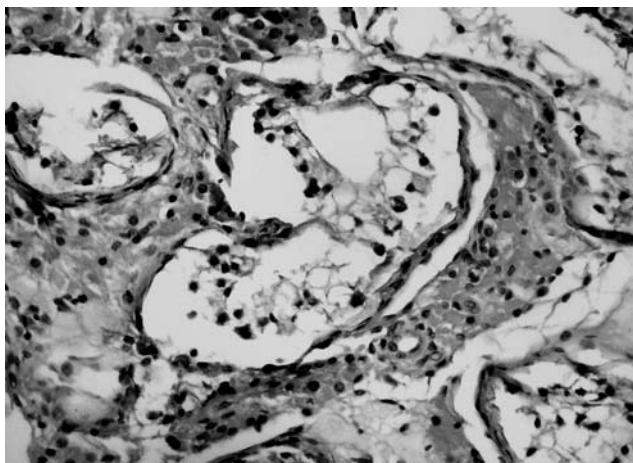


Рис. 3. Перитуморальна тканина яєчка. В просвітах сім'яних каналців - лише клітини Сертолі, стінки каналців вогнищево склерозовані. Інтерстицій розширений, виражена гіперплазія і гіпертрофія клітин Лейдига. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 800$.

містилися лише атипові статеві клітини та клітини Сертолі. Склерозований інтерстицій навколо сім'яних каналців з ознаками дифузної лімфогістіоцитарної інфільтрації містив численні скупчення і комплекси клітин Лейдига з ознаками помірної та вираженої гіперплазії. У 33 (82,5%) спостереженнях в інтерстиційній тканині виявляли численні, іноді масивні, ділянки клітин Лейдига з ознаками вираженої гіперплазії та гіпертрофії – так звана "лейдигізація" інтерстицію. Численні капіляри з вогнищево потовщеними стінками мали ознаки посиленого кровонаповнення (рис. 2).

В 5 спостереженнях серед сім'яних каналців з блоком сперматогенезу відзначали каналці, в просвітах яких містилися лише клітини Сертолі та багато білкового детриту. Такі каналці зменшені, з потовщеними, частково склерозованими стінками. Розширений склерозований інтерстицій навколо каналців з ознаками запальної дифузної або дрібновогнищевої лімфогістіоцитарної інфільтрації. Перитубулярні судини і капіляри з потовщеними склерозованими стінками, кровонаповнення збільшене. Інтерстиційні ендокриноцити – клітини Лейдига у вигляді численних скупчень і масивних комплексів з ознаками помірної та вираженої гіперплазії та гіпертрофії (рис. 3).

У 38 (95%) спостереженнях у перитуморальній тканині яєчка, яка межувала з пухлиною, відзначали дифузний склероз інтерстицію, на тлі якого – повну атрофію звивистих сім'яних каналців з облітерованими просвітами, виражений дифузний склероз їх стінок. При цьому, у склерозованому інтерстицію у 32 (80%) спостереженнях виявлені вогнища лімфоїдноклітинної інфільтрації та численні перитубулярні судини з збільшеним кровонаповненням. Стінки

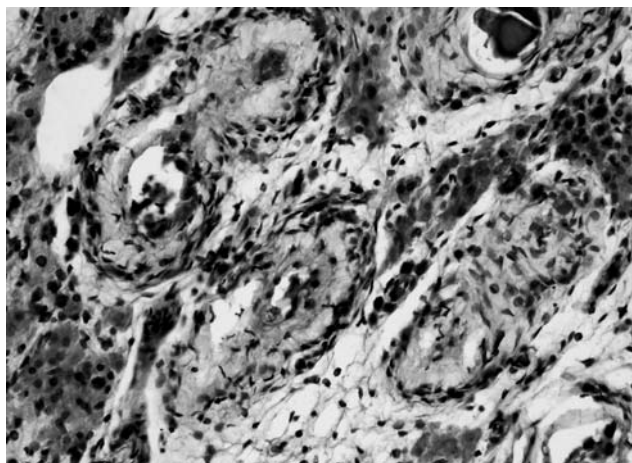


Рис. 4. Перитуморальна тканина яєчка на межі з пухлиною. Атрофія звивистих сім'яних каналців, склероз інтерстицію, вогнищева лімфоїдноклітинна інфільтрація, численні комплекси клітин Лейдига з ознаками вираженої гіперплазії та гіпертрофії. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб. $\times 400$.

більшості судин потовщені, частково склерозовані. В склерозованому інтерстицію – численні комплекси клітин Лейдига з ознаками вираженої гіперплазії та гіпертрофії (рис. 4).

Таким чином, у 38 (95%) хворих в перитуморальній тканині яєчка спостерігали блокування сперматогенезу на рівні сперматид, сперматоцитів I і II порядку, сперматогоній, ознаки синдрому "лише клітини Сертолі", характерні для секреторної форми чоловічої неплідності. Ступінь порушення сперматогенезу в різних каналцях різний, навіть в межах одного спостереження, в цілому зміни перитуморальної тканини не залежали від типу ГПЯ. Крім того, у 23 (60%) спостереженнях виявлені атипові статеві клітини, що належать ТІН.

За даними літератури, більшість (90–95%) новоутворень яєчка мають будову ГПЯ [4]. Сьогодні виявлені специфічні генетичні альтерації, характерні для цієї групи пухлин. При всіх гістологічних типах ГПЯ виявляють ізохромосому короткого плеча хромосоми 12, у формі (12p) [5]. При ТІН відзначали аналогічні зміни хромосом, а також мутації гену p53 в 66% спостережень. Вважають, що ТІН є попередником більшості ГПЯ за винятком сперматоцитарної семіноми у чоловіків похилого віку, ПЖМ і зрілої тератоми у немовлят. Є деякі розбіжності в термінології. В літературі попередніх років частіше використовували терміни carcinoma in situ (CIS), або testicular intraepithelial neoplasia [4, 6]. В будь-якій ситуації, ТІН – це неінвазивний рак, оскільки анапластичні клітини розташовані в межах сім'яного каналця. ТІН може виникати у тканині яєчка навколо пухлини, за даними деяких дослідників, у 90% спостережень [6], знайдена у тканині яєчка у чоловіків з групи ризику виникнення раку яєчка, до яких належать крипторхізм,

синдром Кляйнфельтера, родинний зв'язок з хворим на рак яєчка (батько або брат), пухлина контралатерального яєчка, дисгенезія яєчок та чоловіча неплідність. Хоча деякі дослідники не встановили ризик виникнення герміногенних пухлин яєчка при порушенні сперматогенезу [7]. Можливо, пусковий механізм патогенезу ТІН і ГПЯ спільний — це порушення регуляції програми поліпотентної зародкової герміногенної клітини. Маркерами ТІН є M2A C—KIT і OCT4/NANOG, PLAP [8, 9]. Теоретично обґрунтована теорія гістогенезу ГПЯ відносно того, що клітини ТІН є плюрипотентними, отже, з них може утворитись будь-який тип пухлини яєчка [10]. Зокрема, виявлення за даними імуногістохімічного дослідження OCT4 і PLAP в пухлині яєчка свідчить про їх високий рівень в класичній семіномі та ТІН в порівнянні з таким у несеміномних пухлинах, що свідчить про тісний зв'язок між ТІН і типовою семіномою та підтверджує гіпотезу, яка розглядає ТІН як преінвазивну стадію герміногенних пухлин. На нашу думку, порушення цитодиференціювання, що лежить в основі блокування сперматогенезу, сприяє виникненню анапластичних змін в сперматогенному епітелію, вони можуть спричинити появу атипичних статевих клітин, які є початковим етапом канцерогенезу яєчка.

Ще однією характерною морфологічною ознакою перитуморальної тканини яєчка, виявленою в інтерстицію більшості спостережень, є численні, а іноді масивні ділянки клітин Лейдига з ознаками вираженої гіперплазії та гіпертрофії — так звана "лейдигізація" інтерстицію. Гіперплазія клітин Лейдига також можлива у хворих на секреторну неплідність, вона характеризує виражений ендокринний компонент, що свідчить про тяжкі гормональні розлади у таких хворих.

Поява атипичних статевих клітин в сім'яному каналці на тлі блокування сперматогенезу та виражена "лейдигізація" інтерстицію яєчка, на нашу думку, можуть бути ознаками високого ризику малігнізації та виникнення ГПЯ.

В проведеному дослідженні в усіх спостереженнях з блоком сперматогенезу виявляли звивисті сім'яні каналці меншого діаметра, часто деформовані. Стінки сім'яних каналців потовщені, вогнищево склерозовані. У 80% спостережень перитубулярна інтерстиційна тканина з ознаками дифузного розширення внаслідок склерозування різного ступеня та лімфоїдноклітинної інфільтрації, що, за даними літератури, є позитивним прогностичним чинником.

ВИСНОВКИ

1. У тканині яєчка навколо пухлини в усіх спостереженнях виявлені ознаки порушення сперматогенезу різного ступеня. У більшості (95%) спостережень відзначене блокування сперматогенезу на рівні сперматогоній і сперматоцитів I і II порядку, а також синдром "лише клітини Сертолі", у яких виявляли специфічні ознаки, характерні для перитуморальної тканини яєчка.

2. Поява атипичних статевих клітин (ТІН) в сім'яних каналцях, що відзначали у 60% спостережень, і виражена "лейдигізація" інтерстицію — у 82,5% характерними ознаками перитуморальної тканини яєчка, які можна охарактеризувати як передракові зміни.

3. В перитуморальній тканині яєчка хворих при ГПЯ виявлені ознаки порушення сперматогенезу, характерні для секреторної форми чоловічої неплідності. За наявності секреторної форми чоловічої неплідності при появі атипичних статевих клітин (ТІН) в сім'яних каналцях і вираженій гіперплазії клітин Лейдига хворих відносять до групи підвищеного ризику виникнення раку яєчка, вони потребують диспансерного нагляду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2011—2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень: Національний канцер-реєстр України (Видання №14). — К., 2013.
2. Incidental testicular tumors in infertile men / R. Tal, R. Holland, A. Belenky [et al.] // *Fertil. Steril.* — 2004. — Vol. 82. — P. 469 — 471.
3. Jay R. D. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis / R. D. Jay, N. F. Craig, M. Goldstein // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 174. — P. 1819 — 1822.
4. Mostofi F. K. Histological typing of testis tumours / F. K. Mostofi, I. A. Sesterhenn, L.H. Sobin. — Berlin: Springer, 1998. — 2nd ed. — ISBN 3-540-63374-X.
5. No recurrent structural abnormalities in germ cell tumors of the adult testis apart form i (12p) / J. Van Echten, J. W. Oosterhuis, L. H. J. Looijenga [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer.* — 1995. — Vol. 14. — P. 133 — 144.
6. Conservative management of small testicular tumors relative to carcinoma in situ prevalence / E. Huyghe, M. Soulie, G. Escourrou [et al.] // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 173. — P. 820.
7. Prevalence of carcinoma in situ of the testis in 207 oligozoospermic men from infertile couples: prospective study of testicular biopsies / A. Giwercman, J. R. Thomsen, J. Hertz, J. G. Berthelsen [et al.] // *Br. Med. J.* — 1997. — Vol. 315. — P. 989 — 991.
8. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells / H. Stoop, F. Honnecker, G. J. Van de Geijn [et al.] // *J. Pathology.* — 2008. — Vol. 216, N 1. — P. 43 — 54.
9. Screening for intratubular neoplasia of the testis using OCT4 immunohistochemistry / T. D. Jonnes, G. T. MacLennan, M. F. Varsegi [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2006. — Vol. 30, N 11. — P. 1427.
10. Linke J. Prevalence of testicular intraepithelial neoplasia in healthy males / J. Linke, V. Loy, K. P. Dieckmann // *J. Urol.* — 2005. — Vol. 173. — P. 1577.

