

# ОСТ-3/4 і PLAP у діагностиці тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії

А.В. Сакало<sup>1</sup>, А.М. Романенко<sup>1</sup>, Ю.М. Бондаренко<sup>1</sup>, С.В. Базалицька<sup>1</sup>, В.С. Сакало<sup>1</sup>, В.О. Кропельницький<sup>2</sup>, Ю.Ю. Куранов<sup>2</sup>, П.Г. Яковлев<sup>2</sup>, П.Н. Ковальов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр

У 54 хворих із герміногенними пухлинами яєчка (ГПЯ) різної гістологічної будови вивчали частоту тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії (TIN), експресію ОСТ-3/4 і плацентарної лужної фосфатази (PLAP). Установлено, що TIN в паратуморальній тканині виявляють у 75,5% випадків незалежно від гістологічної будови пухлини. Експресія ОСТ-3/4 (маркера плюрипотентності) зустрічається переважно в недиференційованих створових ембріональних і зародкових клітинах, які беруть участь у регуляції і підтриманні плюрипотентності. Гіперекспресію PLAP визначали переважно в недиференційованих клітинах семіноми і ембріонального раку.

Висока експресія ОСТ-3/4 і PLAP в клітинах TIN підтверджує теорію єдиного цитогістогенезу ГПЯ.

**Ключові слова:** яєчко, герміногенні пухлини, TIN, ОСТ-3/4, PLAP.

Герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) діагностують переважно у чоловіків репродуктивного віку: від 20 до 35 років. З впровадженням препаратів платини досягнуті значні успіхи в загальній і канцер-специфічній виживаності цих хворих. Діагностика преінвазивної ранньої стадії пухлин яєчка залишається маловивченою. Разом із тим, це дозволило б обмежитися виконанням тільки однієї орхіектомії без додаткових методів лікування, таких, як хімотерапія, променева терапія і заочеревинна лімфаденектомія.

TIN розглядають як преінвазивну стадію пухлин яєчка різної гістологічної будови [1]. TIN діагностують при патоморфологічному дослідженні в паратуморальній паренхімі або в біоптаті яєчка. Відомо, що TIN виявляють приблизно в 5% випадків в паренхімі контрлатерального яєчка у пацієнтів з діагностованою пухлиною, що може призводити до розвитку новоутворень єдиного яєчка [2].

**Мета дослідження:** виявлення частоти TIN, ОСТ-3/4, PLAP в пухлинах яєчка різної гістологічної будови, визначення морфологічних і імуногістохімічних характеристик TIN.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Мікроскопічно досліджена первинна пухлина і паратуморальна тканина на наявність TIN після проведення 54 орхіфунікулектомій з приводу ГПЯ за період 2005–2013 років. Дослідження проведено на базі урологічного відділення Київського міського клінічного онкологічного центру та ДУ «Інститут урології НАМН України». Зрізи первинної пухлини і навколопухлинної тканини яєчка фарбували гематоксилін-еозин. Імуногістохімічні дослідження для визна-

чення експресії плацентарної лужної фосфатази (PLAP) і ОСТ-3/4 виконували з використанням наборів фірми «DAKO».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розподіл спостережень залежно від гістологічної форми первинної пухлини і наявності клітин TIN в паренхімі яєчка наведені в таблиці.

Не виявлено залежності між частотою виявлення TIN і гістологічною формою первинної пухлини. TIN в паратуморальній тканині визначали в 75,5% випадків.

Морфологічно клітини TIN мають великий розмір і підвищену кількість цитоплазматичного глікогену, для них характерні великі ядра і ядерця. Типово клітини TIN розташовуються в сім'яних каналцях зменшеного діаметра поблизу потовщеної базальної мембрани. Частіше в сім'яних каналцях з наявністю TIN спостерігається пригнічення або відсутність сперматогенезу. Клітини TIN розташовуються в багатьох сім'яних каналцях в паратуморальній паренхімі. У більшості випадків новоутворень яєчка в прилеглий до пухлини паренхімі виявляють кілька ділянок з клітинами TIN. Клітини TIN розташовані вздовж сім'яних каналців і можуть проникати в rete testis, іноді TIN поширюється локально, формуючи шаруваті структури.

Імуногістохімічно клітини TIN характеризуються гіперекспресією цитоплазматичної лужної плацентарної фосфатази (PLAP) – позитивне фарбування виявлено в 95% випадків (19 випадків з 20). Крім клітин TIN, надлишкова гіперекспресія PLAP спостерігається при семіномних пухлинах і ембріональній карциномі, для всіх інших типів пухлин яєчка гіперекспресія PLAP не характерна [3]. Приблизно в 5–7% випадків TIN-клітини не виявляють гіперекспресію PLAP. Різне підвищення рівня PLAP в клітинах TIN підтверджує подібність недиференційованих клітин пухлин з гоніоцитами ембріональних тканин людини, які також характеризуються високою активністю лужної фосфатази. Відомо, що в нормальних тканинах дорослої людини PLAP не присутній: лужну фосфатазу розглядають як маркер примітивних герміногенних клітин, який визначається в пухлинах в процесі канцерогенезу. Зі збільшенням диференціювання клітин герміногенних пухлин кількість лужної фосфатази зменшується [4].

У 54 хворих проаналізовано результати визначення ОСТ-3/4 в тканинах ГПЯ різної будови. Виявлена гіперекс-

### Розподіл спостережень залежно від гістологічної форми первинної пухлини і наявності клітин TIN в паренхімі яєчка

Гістологічна форма пухлини	Кількість спостережень	Виявлено TIN
Класична семінома	19	15
Ембріональний рак	11	8
Тератома	10	7
Тератома + ембріональний рак	5	3
Семінома + ембріональний рак + тератома	4	4
Усього	49	37 (75,5%)

пресія OCT-3/4 практично у всіх випадках наявності TIN (у 28 з 30 препаратів). Позитивна експресія середньої і вираженої інтенсивності характерна для типової семіноми і ембріонального раку, в тератомних пухлинах різного ступеня зрілості OCT-3/4 практично не визначався. OCT-3/4 є транскрипційним фактором, який служить маркером недиференційованих ембріональних стовбурових клітин, регулює плюрипотентність і напрямок диференціювання клітин [5].

Для діагностики TIN може бути використана біопсія яєчка. У зв'язку з низькою частотою TIN в паренхімі проти-лежного яєчка, а також досить рідкісними випадками двосторонніх пухлин і розвитку пухлини в єдиному яєчку (до 3–5%), ми не використовуємо біопсію як рутинний метод діагностики TIN. Проте біопсію слід проводити у хворих групи високого ризику розвитку пухлини контрлатерального яєчка: у хворих із крипторхізмом в анамнезі, з атрофією або гіпотрофією яєчка, при порушенні сперматогенезу, тестикулярному мікролітіазі.

### ВИСНОВКИ

1. У клітинах TIN імуногістохімічно виявляли гіперекспресію OCT-3/4 і PLAP, що підтверджує характеристику TIN як преінвазивну стадію пухлин яєчка з високим потенціалом до диференціювання і схожістю з гоноцитами ембріона людини.

2. При використанні імуногістохімічних реакцій (PLAP, OCT-3/4) частота виявлення в паратуморальній паренхімі TIN досягає 95%, що обмежує показання до органозберігальних операцій при невеликих розмірах пухлини яєчка.

3. Рутинне використання біопсії єдиного яєчка у всіх хворих для діагностики TIN є недоцільним, біопсію слід пропонувати пацієнтам з групи ризику розвитку пухлини яєчка.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення експресії PLAP може бути корисним в диференціальній діагностиці типової семіноми і ембріональної карциноми. Особливо це важливо у хворих на екстрагонадні ГПЯ. Імунофенотипово ГПЯ є гетерогенними: ембріональний рак та семінома яєчка (за виключенням сперматоцитарної семіноми) мають плюрипотентний потенціал, зумовлений наявністю гена транскрипції OCT-3/4 порівняно з іншими гістологічними

типами, які представлені більш диференційованими клітинами. Це підтверджує теорію єдиного гістогенезу ГПЯ.

### OCT-3/4 и PLAP в дагностике тестикулярной интраэпителиальной неоплазии

**А.В. Сакало, А.М. Романенко, Ю.Н. Бондаренко, С.В. Базалицкая, В.С. Сакало, В.А. Кропельницкий, Ю.Ю. Куранов, П.Г. Яковлев, П.Н. Ковалев**

У 54 больных с герминогенными опухолями яичка (ГОЯ) различного гистологического строения изучали частоту тестикулярной интраэпителиальной неоплазии (ТИН), экспрессию OCT-3/4 и плацентарной щелочной фосфатазы (PLAP). Установлено, что ТИН в паратуморальной ткани выявляют в 75,5% случаев независимо от гистологического строения опухоли. Экспрессия OCT-3/4 (маркера плюрипотентности) встречается преимущественно в недифференцированных стволовых эмбриональных и зародышевых клетках, участвующих в регуляции и поддержании плюрипотентности. Гиперэкспрессию PLAP определяли преимущественно в недифференцированных клетках семіноми и эмбрионального рака.

Высокая экспрессия OCT-3/4 и PLAP в клетках ТИН подтверждает теорию единого цитогистогенеза ГОЯ.

**Ключевые слова:** яичко, герминогенные опухоли, ТИН, OCT-3/4, PLAP.

### OCT-3/4 and PLAP in diagnostics intraepithelial testicular neoplasia

**A.V. Sakalo, A.M. Romanenko, Yu.M. Bondarenko, S.V. Bazalytska, V.S. Sakalo, V.O. Kropelnytskyu, Yu.Yu. Kuranov, P.H. Yakovlyev, P.M. Kovalyev**

In 54 patients with testicular germ cell tumors of different histological structure studied the incidence of testicular intraepithelial neoplasia (ТИН), the expression of OCT-3/4 and placental alkaline phosphatase (PLAP). Established that ТИН in paratumoral tissue found in 75.5% of cases, regardless of the histological structure of the tumor. Expression of OCT-3/4 (marker pluripotency) occurs predominantly in undifferentiated embryonic stem and germ cells that are involved in the regulation and maintenance of pluripotency. Overexpression PLAP determined mainly undifferentiated cells of seminoma and embryonal cancer. High expression of OCT-3/4 and PLAP in cells ТИН confirms the theory of a single cytohistogenesis of germ cell tumors of the testis.

**Key words:** testis, germ cell tumors, ТИН, OCT-3/4, PLAP.

### Сведения об авторе

**Сакало Анатолий Валериевич** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 450-74-80. E-mail: sryabtseva@bigmar.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Rorth M. Carcinoma in situ of the testis / M. Rorth, E. Rajpert-De Meyts, L. Andersson [et al]. // Scand. J. Urol. Nephrol. – 2000. – V. 34 (Suppl. 205). – P. 166–186.
- Dieckman K.P. Carcinoma in situ of the testis / K.P. Dieckman, N.E. Skakkebaek // Int. J. Cancer. – 1999. – V. 83. – P. 815–822.
- Sukharev A.E. The detection of placental alkaline phosphatase (PLAP) in embryonic and malignant tissues / A.V. Sukharev, R. Asphandijarov, T. Ermolaeva [et al]. // J. of Bone and Mineral Metabolism. – 2001. – V. 19 (Suppl.). – P. 68.
- Roelofs H. Heterogeneity in alkaline phosphatase isozyme expression in human testicular germ tumors / H. Roelofs, T. Manes, T. Janszen [et al]. // J. Pathol. – 1999. – V. 189 (2). – P. 236–244.
- Looijenda L.H.J. POU5F1 (OCT 3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors / L.H.J. Looijenda, H. Stoop, HP de Leew [et al]. // Cancer Res. – 2003. – V. 63, N 9. – P. 2244–2250.