

## ОПТИМИЗАЦИЯ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧЕК ПРИ ВЫБОРЕ ОБЪЕМА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ



Рахимов Нодир Махаммадқулович, Рауфов Фарход Махмудович, Шаханова Шахноза Шавкатовна Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### ХАВФЛИ ГЕРМИНОГЕН МОЯК УСМАСИДА ОҚИБАТ ФАКТОРЛАРИНИ ОПТИМИЗАЦИЯЛАШ ОРҚАЛИ КОМПЛЕКС ДАВО ХАЖМИНИ АНИҚЛАШ

Рахимов Нодир Махаммадқулович, Рауфов Фарход Махмудович, Шаханова Шахноза Шавкатовна Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### OPTIMIZATION OF PROGNOSTIC FACTORS OF GERM CELL TESTICULAR CANCER TO SELECT THE SCOPE OF COMPLEX TREATMENT

Rakhimov Nodir Makhammatkulovich, Raufov Farkhod Makhmudovich, Shakhanova Shakhnoza Shavkatovna Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Жинсий хужайралардан келиб чиқадиган мойк ўсмалари ёш эркакларда саратоннинг энг кенг тарқалган шакли ҳисобланади. Сўнгги 4 ўн йилликда дунёда саратоннинг ушбу турлари билан касалланишнинг кўпайиши кузатилди. ЖССТнинг 2004 йилги таснифига кўра, мойклар жинсий хужайрали ўсмалари (МЖХЎ) қўйидаги гистологик типларни ўз ичига олади: - бир хил гистологик типдаги ўсмалар (соф шакллар): семинома, синцитиотрофобластик хужайрали семинома, спермацитар семинома, эмбрионал карцинома, эмбрионал қоп ўсмаси; - трофобластик ўсмалар: хориокарцинома, монофазик хориокарцинома, плацента трофобластик ўсмаси, тератома, дермоид кист, монодермал тератома, соматик турдаги элементлар билан тератома; - аралаш ўсмалар (бир нечта гистологик типлар): аралаш эмбрион карцинома ва тератома, аралаш тератома ва семинома, хориокарцинома ва тератома/эмбрион карцинома. Гистологик вариантни аниқлаш, ўсма белгилари, ўсимтанинг иммуногистокимёвий тузилиши комплекс даволаш миқдорини танлашнинг энг муҳим мезонлари ҳисобланади. Тадқиқот мақсади. Оптимал даволаш схемаларини танлашда прогностик омилларни аниқлаш билан иммуногистокимёвий ва молекуляр биологик таҳлилларни талқин қилиш йўли билан мойк жинсий хужайрали ўсмаларини дифференциал таъхислаш усулларини такомиллаштириши. Материаллар. мойк саратони билан оғриган ва тасдиқланган таъхисга эга бўлган беморлардан олинган иммуногистокимёвий ўсма белгиларини аниқлаш учун гистологик материал (ретроспектив маълумотларга асосланиб), касаллик тарихи, амбулатор карталар, саратон реестри маълумотлари. Хулоса. Кўпгина муаллифларнинг фикрига кўра, МЖХЎ нинг пастки турини аниқлаш учун иммуногистокимёвий таҳлилларни ўтказиш тактика ва даволашни аниқлашда ва умумий омон қолиш даражасини оширишда муҳим рол ўйнайди. Бундан ташқари, ўсма белгиларини аниқлаш касалликнинг қайталаниши ҳақида сезиларли даражада ишончли маълумот бериши мумкин.

**Калит сўзлар:** мойк жинсий хужайрали ўсмалари, тератома, эмбрион карцинома, комплекс даволаш, аралаш ўсмалар.

**Abstract.** Testicular tumors arising from germ cells are the most common form of solid cancer in young men. Over the past 4 decades, the world has seen an increase in the incidence of these types of cancer. According to the 2004 WHO classification, testicular germ cell tumors (GOTs) include the following histological types: – tumors of one histological type (pure forms): seminoma, seminoma with syncytiotrophoblastic cells, spermatocyte seminoma, embryonic carcinoma, yolk sac tumor; - trophoblastic tumors: choriocarcinoma, monophasic choriocarcinoma, placental trophoblastic tumor, teratoma, dermoid cyst, monodermal teratoma, teratoma with malignant elements of the somatic type; – mixed tumors (more than one histological type): mixed embryonic carcinoma and teratoma, mixed teratoma and seminoma, choriocarcinoma and teratoma/embryonic carcinoma. Identification of the histological variant, tumor markers, immunohistochemical structure of the tumor are the most important criteria for choosing the amount of complex treatment. Purpose of the study. Improving the methods of differential diagnosis of malignant testicular germ cell tumors by interpreting immunohistochemical and molecular biological analyzes with the determination of prognostic factors when choosing optimal treatment regimens. Materials. histological material for the determination of immunohistochemical tu-

---

*mor markers (based on retrospective data) obtained from patients with testicular cancer and with a verified diagnosis, case histories, outpatient cards, cancer registry data. Conclusions. According to many authors, conducting immunohistochemical analysis to determine the subtype of testicular germ cell tumor has an important role in determining tactics and treatment and in increasing overall survival. In addition, the determination of tumor markers can provide significantly reliable information about the recurrence of the disease.*

**Keywords:** *Testicular germ cell tumors, teratoma, embryonic carcinoma, complex treatment, mixed tumors.*

---

**Актуальность темы:** Опухоли яичка, возникающие из зародышевых клеток, являются наиболее частой формой солидного рака у молодых мужчин. В течение последних 4 десятилетий в мире отмечен рост заболеваемости этими типами рака. **Семинома** составляет около 50 % всех ГОЯ. У пациентов с этим типом опухоли в яичке выявляется пальпируемое образование, а в сыворотке крови отмечается повышение уровня  $\alpha$ -фетопротеина (AFP) и человеческого хориогонадотропина (HCG), причем значительное повышение уровня HCG связано с плохим клиническим прогнозом течения болезни. Для семиномы не характерно агрессивное поведение, опухоли I и II стадии имеют благоприятный прогноз, а 4-летняя выживаемость при новообразованиях диаметром < 3 см составляет 94 %, 3–6 см – 82 %, и для опухолей > 6 см – 64 %. Семинома может быть представлена как одиночный узел, так и множеством сливающихся между собой узлов серо-розового цвета с желтыми очагами некроза. В отличие от лимфомы менее 10 % семином распространяются на паратестикулярные структуры. При микроскопическом исследовании выявляются солидные поля клеток, разделенные соединительно-тканными перегородками с воспалительной, преимущественно лимфоцитарной, инфильтрацией. Примерно в 10–20 % семином обнаруживают клетки синцитиотрофобласта; появление этих клеток может предшествовать инвазии опухоли за пределы оболочек яичка [1].

**Сперматоцитарная семинома** впервые описана Masson в 1946 г. Опухоль составляет 1–2 % ГОЯ. Ранее сперматоцитарная семинома рассматривалась как вариант семиномы, сегодня она считается самостоятельной нозологической формой со своими морфологическими и клиническими особенностями [2]. В отличие от типичной семиномы и других герминогенных опухолей, она встречается только в яичке, не ассоциирована с крипторхизмом, интратубулярной неоплазией герминогенных клеток, не сочетается с другими типами опухолей. Сперматоцитарные семиномы в 9 % случаев бывают билатеральны. Эти новообразования не связаны с появлением дополнительного материала 12p, но часто имеют дополнительный материал 9p, а клинически характеризуются низким метастатическим потенциалом и благоприятным прогнозом. Опухоль обычно наблюдается у пациентов более старшего возраста, примерно от 52 до 59 лет [3]. Серологические марке-

ры – AFP, HCG, LDH (лактатдегидрогеназа) – обычно бывают негативны. Макроскопически опухоль представляет собой многоузловое миксоидное образование с участками кровоизлияния, иногда наличием кист. При микроскопии чаще выявляются сплошные поля клеток, реже кистозные или псевдожелезистые структуры, участки выраженного отека.

**Эмбриональная карцинома** наблюдается в большинстве смешанных герминогенных опухолей, а в «чистом виде» она встречается лишь в 2–3 % случаев. Большинство случаев выявляется в 30-летнем возрасте. Клинически для эмбриональной карциномы характерно повышение уровня PLAP (плацентарной щелочной фосфатазы), LDH, CA19–9 (ракового антигена) в сыворотке крови. На момент постановки диагноза у 40 % больных уже имеются отдаленные метастазы. Макроскопически эмбриональный рак обычно представлен нечетко очерченным узлом серовато-белого цвета с участками некроза и кровоизлияния. Микроскопически выявляются солидные поля, тубуло-железистые и папиллярные структуры из примитивных анапластических эпителиальных клеток.

**Опухоль желточного мешка** значительно чаще встречается у пациентов препубертатного возраста и составляет около 82 % ГОЯ. В постпубертатном периоде эта опухоль выявляется лишь у 15 % больных и, как правило, как компонент смешанного новообразования [4]. Для опухолей этого типа характерно повышение уровня AFP в сыворотке крови. Прогноз опухоли нередко определяется возрастом, у детей он благоприятный, 5-летняя выживаемость превышает 90 %, и уровень AFP также связан с прогнозом [5].

Макроскопически опухоль желточного мешка у детей представлена солидным одиночным гомогенным узлом, а у взрослых опухоль обычно гетерогенная, с включением кровоизлияний, некрозов и множественных кист. Микроскопическое строение сложное и весьма разнообразное, опухоль может содержать микрокистозную часть, структуры эндодермального синуса, папиллярные, солидные и альвеолярные структуры, макрокисты.

**Тератома** занимает 2-е место по распространенности среди герминогенных опухолей у детей, однако у детей старше 4 лет встречается крайне редко.

У взрослых тератома чаще является компонентом смешанной герминогенной опухоли и со-

ставляет приблизительно 25 % всех несеминомных герминогенных новообразований. Макроскопическое строение тератомы разнообразно, зрелые опухоли, как правило, содержат множественные кисты с муцинозным содержимым, а также серовато-белые узлы различного диаметра. Микроскопически зрелая тератома состоит из разных тканей человека, включая скелетные и гладкие мышцы, нейроглию, хрящ, кость, железы желудочно-кишечного тракта и дыхательной трубки, плоскоэпителиальные кисты. Значительно реже выявляются структуры внутренних органов, печени, почки, поджелудочной железы, простаты, щитовидной железы, головного мозга. Тканевая атипия связана с наличием хромосомных перестроек, особенно анеуплоидии, в зрелых тестикулярных тератомах [6]. Эти участки легко распознаются, если представлены элементами нейроэпителия, бластемы или эмбриональных тубул. Прогноз чистых тестикулярных тератом различен, существуют лишь единичные публикации о развитии метастазов у пациентов препубертатного возраста. Зрелая тератома у пациентов постпубертатного возраста имеет благоприятный прогноз.

**В тератомах с вторичным злокачественным компонентом** могут выявляться карциномы соматического типа: аденокарцинома, плоскоклеточный рак или недифференцированная карцинома. Иногда обнаруживают саркоматозный компонент, чаще рабдомиосаркому с преобладанием примитивных рабдомиобластов, структуры примитивной нейроэктодермальной опухоли и нефробластомоподобный компонент с преобладанием бластемы и примитивных тубул [7]. Клиническое значение тератомы с вторичным злокачественным компонентом неизвестно в связи с отсутствием сведений о метастазах этой опухоли; если опухоль ограничена яичком, она имеет благоприятный прогноз.

**Хориокарцинома** как компонент смешанных герминогенных опухолей составляет 15 %, как изолированная опухоль встречается крайне редко и составляет не более 0,3 % на 6000 зарегистрированных случаев [8]. Большинство пациентов с хориокарциномой имеют метастазы на момент установления диагноза. Типично гематогенное метастазирование с поражением легких, головного мозга, желудочно-кишечного тракта, хотя могут выявляться метастазы и в забрюшинных лимфатических узлах. Описаны единичные случаи метастазов в кожу и поджелудочную железу. У больных отмечается резкое повышение уровня HCG в сыворотке крови.

**Заключение:** По данным многих авторов режим HDPEb не приносит увеличения общей выживаемости и при этом сопровождается высокой токсичностью, в т.ч. и ототоксичностью [38, 85].

## Литература:

1. Algasem, K. et al. Clinico-pathological outcomes of post-primary and salvage chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for mixed germ cell tumors, King Hussein Cancer Center experience // Turkish Journal Of Urology. – 2016. – Vol. 42(4) – P. 256-260.
2. Busch, J. Male extragonadal germ cell tumors of the adult / J. Busch, C. Seidel, F. Zengerling // Oncol. Res. Treat. – 2016. – Vol. 39. – P. 140 – 144.
3. Cebotaru, C.L. et al. Circulating tumor cells in germ cell tumors: are those biomarkers of real prognostic value? A review // Clujul Medical. – 2016. – Vol. 89. – P. 203 – 211.
4. Cost, N.G. et al. Risk stratification of pubertal children and postpubertal adolescents with clinical stage I testicular nonseminomatous germ cell tumors // J. Urol. – 2014. – Vol. 101. – P. 1485-1490.
5. Daugaard, G. et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer: An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974) // Ann. Oncol. – 2011. – Vol. 22. – P. 1054– 1061.
6. Dechaphunkul, A. et al. Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of Patients with Primary Mediastinal Germ Cell Tumors: 10-Years' Experience at a Single Institution with a Bleomycin-Containing Regimen // Oncol Res Treat. – 2016. – Vol. 39. – P. 688-694.
7. Drozynska, E. et al. Characteristics of extracranial malignant germ cell tumours in two age groups of children (0-10 and 10-18 years). Multicentre experiences / E. 134 // Medycyna Wieku Rozwojowego. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 16-24.
8. Fizazi, K. et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poorprognosis germ-cell tumours: results of the GETUG 13 phase III trial // Lancet Oncol. – 2014. – Vol. 15. – P. 1442 – 1450.
9. Frazier, A.L. et al. Revised risk classification for pediatric extracranial germ cell tumors based on 25 years of clinical trial data from the United Kingdom and United States // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 195 – 200.
10. Grimison, P.S. et al. Accelerated BEP for metastatic germ cell tumours: A multicenter phase II trial by the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) // Ann. Oncol. – 2014. – Vol. 25. – P. 143– 148.
11. Hou, J.-Y. et al. Treatment results of extracranial malignant germ cell tumor with regimens of cisplatin, vinblastin, bleomycin or carboplatin, etoposide, and bleomycin with special emphasis on the sites of vagina and testis // Pediatrics and Neonatology. – 2015. – Vol. 56. – P. 301 – 306.

12. Huang, J. et al. Role of post-chemotherapy radiation in the management of children and adolescents with primary advanced malignant mediastinal germ cell tumors // PLOS ONE. – August 16, 2017. - Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183219>.

13. Huddart, R.A. et al. A randomised phase 2 trial of intensive induction chemotherapy (CBOP/BEP) and standard BEP in poor-prognosis germ cell tumours (MRC TE23, CRUK 05/014, ISRCTN 53643604) // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 67. – P. 534–543.

14. Kim, J.S. et al. Prognostic factors in children with extracranial germ cell tumors treated with cisplatin-based chemotherapy // Korean J. Pediatr. – 2015. – Vol. 58. – P. 386–391.

15. Kollmannsberger, C. et al. Pattern of relapse in patients with clinical stage I testicular cancer managed with active surveillance // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 51–57.

16. Kunath, F. et al. Prognostic factors for tumor recurrence in patients with clinical stage I seminoma undergoing surveillance – protocol for a systematic review // Systematic Reviews. – 2015. - Vol. 4. – P. 182-185.

17. Lin, X. et al. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience // Medicine (Baltimore) – 2017. – Vol. 26 – P. 7386. 139

18. Murray, M.J. et al. Biology of childhood germ cell tumours, focusing on the significance of microRNAs // Andrology. – 2014. – Vol. 3. – P. 129–139.

19. Niramis, R. et al. Long-term outcomes of sacrococcygeal germ cell tumors in infancy and childhood. [Electronic resource]. // Surgery Research and Practice. – 2015. – Available at:

20. Ong, W.L. Long-term outcomes following post-operative radiotherapy for stage I/II testicular seminoma – an Australasian single-institution experience / W.L. Ong, L. Nazareth, B. Hindson [et al.] // J. Med. Radiat. Sci. – 2016. – Vol. 63. – P. 161–169.

21. Sanchez, A. Zebrafish germ cell tumors / A. Sanchez, J.F. Amatruda // Adv. Exp. Med. Biol. – 2016. – Vol. 916. – P. 479–494.

22. Wang, W. Evidence of metachronous development of ovarian teratomas: a case report of bilateral mature cystic teratomas of the ovaries and systematic literature review / W. Wang, Y. Lai // J. Ovarian Research. – 2017. – P. 10-17.

23. Zhao, T. Management of bilateral malignant ovarian germ cell tumors: Experience of a single institute / T. Zhao, Y. Liu, H. Jiang [et al.] // Molecular and Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 5. – P. 383–387.

24. Zhu, R. Primary pulmonary choriocarcinoma in a male that was successfully diagnosed and treated: A case report and review of the literature / R. Zhu; C.

Jia; J. Yan; Y. Luo; Z. Huo [et al.] // Medicine (Baltimore) – 2016 – Vol. 52. – P. 5693.

25. Zubizarreta, P. Malignant extra-cranial cell tumors in children and adolescents. Results following the guidelines of SFOP/SFCE 95 protocol / P. Zubizarreta, A. Rossa, M. Bailez [et al.] // Medicina (Buenos Aires). – 2016. - Vol. 76. – P. 265–272.

### **ОПТИМИЗАЦИЯ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧЕК ПРИ ВЫБОРЕ ОБЪЕМА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ**

*Рахимов Н.М., Рауфов Ф.М., Шаханова Ш.Ш.*

**Резюме.** Опухоли яичка, возникающие из зародышевых клеток, являются наиболее частой формой солидного рака у молодых мужчин. В течение последних 4 десятилетий в мире отмечен рост заболеваемости этими типами рака. Согласно классификации, ВОЗ 2004 г. к герминогенным опухолям яичка (ГОЯ) относятся следующие гистологические типы: – опухоли одного гистологического типа (чистые формы): семинома, семинома с синцитиотрофобластическими клетками, сперматоцитарная семинома, эмбриональная карцинома, опухоль желточного мешка; – трофобластические опухоли: хориокарцинома, монофазная хориокарцинома, плацентарная трофобластическая опухоль, тератома, дермоидная киста, монодермальная тератома, тератома со злокачественными элементами соматического типа; – смешанные опухоли (более одного гистологического типа): смешанная эмбриональная карцинома и тератома, смешанная тератома и семинома, хориокарцинома и тератома /эмбриональная карцинома. Выявление гистологического варианта, опухолевых маркеров, иммуногистохимическую структуру опухоли является наиболее важными критериями для выбора объема комплексного лечения. Цель исследования. Совершенствование методов дифференциальной диагностики злокачественных герминогенных опухолей яичка, путем интерпретации иммуногистохимических и молекулярно-биологических анализов с определением прогностических факторов при выборе оптимальных схем лечения. Материалы. гистологический материал для определения иммуногистохимических онкомаркеров (на основе ретроспективных данных), полученных от больных раком яичек и с верифицированным диагнозом, истории болезни, амбулаторные карты, данные канцер-регистра. Выводы. По данным многих авторов проведение иммуно-гистохимического анализа для определения подтипа ГОЯ имеет важную роль для определения тактики и лечение и для увеличения общего выживаемости. Кроме того, определение онкомаркеров может дать значительно достоверную информацию об рецидиве болезни.

**Ключевые слова:** Герминогенные опухоли яичек, тератома, эмбриональная карцинома, комплексный лечение, смешанные опухоли.