

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

DOI 10.31718/2077-1096.23.2.2.3

УДК 616.681-006-092

**Бабенко В.І., Ніколенко Д.Є., Филенко Б.М.**

### **ДЕЯКІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИН ЯЄЧКА**

Полтавський державний медичний університет

*Метою дослідження було визначити основні індивідуальні клініко-морфологічні особливості герміногенних пухлин яєчка, ґрунтуючись на детальній патоморфологічній аналізі біопсійного та післяопераційного матеріалу. Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було проведено вивчення, аналіз та детальне дослідження архівного біопсійного та післяопераційного матеріалу випадків раку яєчка в Полтаві та Полтавській області на базі Полтавського обласного патологоанатомічного бюро (ПОПАБ) за 2018-2022 роки. Гістологічні препарати виготовляли за стандартною методикою із забарвленням гематоксиліном і еозином та подальшим мікроскопічним дослідженням. Результати. З 2018 по 2022 роки у ПОПАБ було зареєстровано 22 випадки раку яєчка. Середній вік чоловіків, у яких були діагностовані вищезазначені пухлини, складав  $43,6 \pm 14,9$  років. Серед досліджуваного матеріалу визначались наступні види герміногенних пухлин яєчка: типова семінома, сперматоцитарна семінома, ембріональний рак, змішані гермінативні пухлини (поєднання сперматоцитарної семіноми, ембріонального раку і тератоми; поєднання типової семіноми та ембріонального раку; поєднання ембріонального раку з тератомою). За результатами мікроскопічного дослідження було виявлено гістологічні особливості кожної з цих пухлин. Висновки. Серед герміногенних пухлин яєчка за останні 5 років у Полтавській області найчастіше виявляється типова семінома, середній вік чоловіків з даною нозологією яких становить 50 років. У наймолодшого пацієнта, вік якого становив 21 рік, виявлено ембріональний рак. Пухлини яєчка із зародкових клітин мають досить гетерогенну будову, що зумовлює певні труднощі при постановці патоморфологічного діагнозу. За допомогою детального мікроскопічного дослідження можна верифікувати гістологічний тип пухлини, з виявленням індивідуальних особливостей герміногенних неоплазій.*

Ключові слова: рак яєчка, герміногенні пухлини, ембріональний рак, семінома.

*Це дослідження є частиною науково-дослідної роботи «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», номер державної реєстрації 0118U004457*

За останні десятиліття захворюваність на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ), що трапляються приблизно у 6 осіб на 100 тис. чоловічого населення, зросла у всьому світі [1,2]. У віковій групі від 15 до 34 років, що становить перший пік захворюваності, дана нозологія є однією із найпоширеніших серед чоловіків, і знаходиться на 2-му місці за частотою в структурі онкологічної захворюваності. Другий пік захворюваності – у чоловіків віком 60-75 років [1,3,4]. В Україні рівень захворюваності також продовжує зростати і у 2017 році становила 2,6, а у чоловіків віком від 25 до 44 років – 4,6 випадків на 100 тис. чоловічого населення [5].

Опираючись на дані світових науковців, близько 95 % пухлин яєчка припадає на герміногенні пухлини (семіноми і несеміноми), 4% – лімфоми, 1% становлять неоплазії яєчка з рідкісною гістологічною будовою [4].

Причини новоутворення яєчка вивчено недостатньо. Характерно, що частота випадків більша серед осіб зі світлою шкірою, у порівнянні з темношкірими, і відмічається тенденція до під-

вищення захворюваності у європеїдній раси [6]. Крипторхізм, інтерсекс-синдроми, у тому числі синдром нечутливості до андрогенів і дисгенезія статевих залоз, у 3-5 разів підвищують ризик розвитку пухлини. Важливо також враховувати сімейний анамнез, оскільки у братів чоловіків ризик зростає у 8-10 разів, імовірніше унаслідок дії генетичних чинників. Також розвиток раку в одному яєчку підвищує ризик новоутворення в іншому яєчку [7].

Новоутворення яєчка неоднорідні й включають пухлини із зародкових клітин, пухлини із статевих клітин, пухлини із клітин строми сім'яних каналців. Наша увага буде приділена саме пухлинам яєчка із зародкових клітин.

Більшість пухлин яєчок у постпубертатний період виникають на тлі неоплазій зародкових клітин *in situ* і часто розвивається в інтактному яєчку, яке межує із розвинутою герміногенною пухлиною. Зародкові пухлини можуть бути «чистими» або мати змішану структуру. До найпоширеніших гістологічних типів пухлин із зародкових клітин належать семінома, ембріональний рак,

пухлина жовткового мішка, хоріокарцинома й тератома. Змішані новоутворення містять більше ніж один пухлинний компонент [8].

Поєднання зростання захворюваності з переважно молодим віком пацієнтів надає даній проблемі як медичну, так і соціальну значимість. Таким чином, є необхідність у вивченні індивідуальних властивостей даних пухлин та їх біологічної агресивності.

#### Мета дослідження

Визначити основні індивідуальні клініко-морфологічні особливості герміногенних пухлин яєчка, ґрунтуючись на детальний патоморфологічний аналіз біопсійного та післяопераційного матеріалу.

#### Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети було проведено вивчення, аналіз та детальне дослідження архівного біопсійного та післяопераційного матеріалу випадків раку яєчка в Полтаві та Полтавській області на базі Полтавського обласного патологоанатомічного бюро (ПОПАБ) за 2018-2022 роки. Гістологічні препарати виготовляли за стандартною методикою із забарвленням гематоксиліном і еозином. Мікроскопічне вивчення забарвлених гістологічних препаратів проводилось на світловому мікроскопі «MICROmed XS-3320» фірми «Ningero Shengheng Optics and Electronics Co.» з використанням окуляру  $\times 10$  та об'єктивів  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ . Фотозйомка проводилась за допомогою цифрової фотокамери «Camera EyeRise Ver1.3» з ліцензійним програмним забезпеченням. Досліджувані гістологічні препарати були зафіксовані, як цифрові зображення формату JPEG при однакових умовах освітлення (ручний режим фотографування) зі збільшенням  $\times 100$ ;  $\times 200$ ;  $\times 400$  світлового мікроскопа.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що з 2018 по 2022 роки у ПОПАБ було зареєстровано 22 випадки раку яєчка. Серед досліджуваного матеріалу визначались наступні види герміногенних пухлин яєчка:

- типова семінома, яка мала місце в 13 випадках, що становить 59,2% всіх випадків;
- сперматоцитарна семінома – 3 випадки, що становить 13,6 %;
- ембріональний рак – 3 випадки, відповідно 13,6 %;
- змішані гермінативні пухлини зустрілися у 3 (13,6 %) випадках і мали наступні варіації:
  - поєднання сперматоцитарної семіноми, ембріонального раку і тератоми – 1;
  - поєднання типової семіноми та ембріонального раку – 1;
  - поєднання ембріонального раку з тератомою – 1.

При визначення вікових груп отримали наступні результати. Середній вік чоловіків, у яких бу-

ли діагностовані вищезазначені пухлини, склав  $43,6 \pm 14,9$  років. При цьому середній вік у групі пацієнтів з типовою семіномою складає 49 років, у групі із сперматоцитарною семіномою – 50 років, у групі із ембріональним раком – 27 років, і у групі із змішаними пухлинами – 28,6 років.

У ході детального вивчення гістологічного матеріалу ми спостерігали інвазію пухлин в білкову оболонку яєчка та в судини, в деяких випадках з утворенням тканинних емболів. Інвазія в білкову оболонку яєчка зустрічалась у 13 випадках, інвазія у судини – 10 випадків, інвазія в білкову оболонку та у судини одночасно – 9 випадків. У 7 випадках інвазія була відсутня. Далі ми детально розглянемо патоморфологічні особливості кожного виду неоплазій.

**Типова семінома.** За архівними даними ПОПАБ, макроскопічно пухлина найчастіше була представлена чітко відмежованим одиничним вузлом сіро-білого кольору, розміром від 3 до 9 см в діаметрі, що вибухає над навколишньою паренхімою органа, має м'яку консистенцію та інколи дрібні крововиливи.

При оглядовому ( $\times 100$ ) дослідженні гістологічних препаратів пухлини виявляються переважно солідні пласти пухлинної тканини без чітких меж, що оточені фіброзною тканиною, з явищами гіалінозу, як волокнистих структур, так і стінок артеріол. Привертає на себе увагу наявність набряку на межі пухлинних комплексів та сполучної тканини. Остання має запальну інфільтрацію, що складається переважно з клітин лімфоцитарного ряду, локалізованих дифузно та периваскулярно, а також дрібних ланцюгоподібних комплексів атипичних клітин пухлини. Строма багата на судини капілярного типу, що потенціують ризик метастатичного розповсюдження. У деяких артеріолах стінка потовщена, блідо-еозинофільна, вистелена набряклим ендотелієм. Також визнаються повнокровні судини капілярного типу з периваскулярним набряком (Рис. 1).

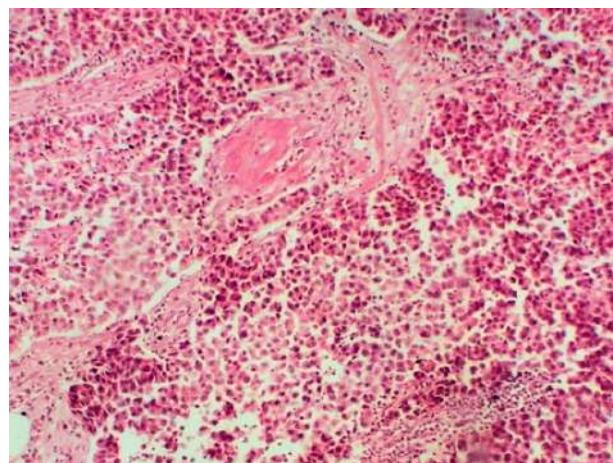


Рис.1. Типова семінома. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.:  $\times 100$ .

При збільшенні в  $\times 400$  разів виявили морфологічні особливості клітинної складової частини пухлини, яка представлена поліморфним епіте-

лієм, що має хаотичне розташування. Контури клітин полігональні, цитоплазматична мембрана має звивистий хід, цитоплазма бліда еозинофільна, інколи з включенням зернистих структур або оптично порожніх вакуолей різних розмірів. Ядра клітин різного діаметру, округлої або видовженої форми з неправильним контуром та базифільною облямівкою, містять базифільні глибки гетерохроматину та одне або два гіпертрофованих ядерця. Звертаємо увагу на наявність серед атипової клітинної популяції таких, що мають кутоподібний вигляд, цитоплазма відростачого характеру, та велике або дрібне темно-базифільне ядро, неправильної форми. Також візуалізуються острівці дрібних клітин з чітко контурованою цитоплазмою, що містить оптично порожні вакуолі та світлобазифільні ядра з переважанням еухроматину та одним ядерцем. Дані клітини тісно прилеглі один до одного, утворюючи симпласти. Проліферативна активність пухлинних комплексів представлена численними мітозами переважно в період метафази, інколи атипового характеру. Також в більшості зразках досліджуваного матеріалу спостерігаємо інвазію семіноми в білкову оболонку яєчка.

Семінома являється найбільш розповсюдженим варіантом неоплазій яєчок, яка зустрічається у молодому та переважно зрілому віці [9].

#### **Сперматоцитома**

Макроскопічно пухлина представлена багатовузловим міксоїдним утворенням з ділянками крововиливів, інколи з утворенням кіст.

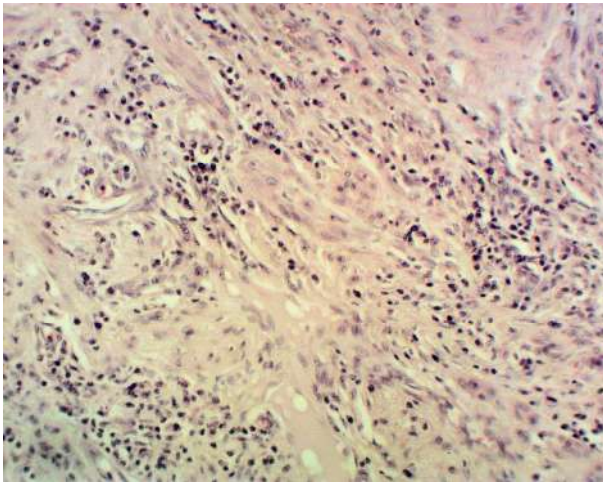


Рис.2 Сперматоцитома. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: x100.

Патоморфологічною особливістю клінічно верифікованої сперматоцитомою є поліморфність популяції клітин. Так, визначаються лімфоцитоподібні клітини, які мають округле гіперхромне ядро, що оточене вузьким обідком еозинофільної цитоплазми. Також виявляються гігантські клітини з великим округлим просвітленим ядром за рахунок переважання еухроматину та містять ядерця. Їх цитоплазма світла еозинофільна з вогнищами просвітлень. Дані клітини інколи містять два ядра з ядерцями. Третій варіант клітин

пухлини представлений клітинами середніх розмірів із ядрами неправильної форми, що містять глибки гетерохроматину, з помірно вираженою еозинофільною цитоплазмою. Перелічені варіанти клітин хаотично розташовані в проміжній речовині міксоїдного типу. Лімфоцитарні інфільтрати в пухлині відсутні, що є однією із характерних ознак відмінності сперматоцитомою від типової семіноми (Рис.2). В усіх зразках досліджуваного матеріалу відсутня інвазія пухлини в кровеносні та лімфатичні судини, що підтверджує літературні дані про її нехарактерність до метастазування [6].

#### **Ембріональний рак**

Зустрічається у нашому дослідженні як у «чистому» вигляді, так і в змішаній герміногенній пухлині.

Макроскопічно в основному представлена нечітко окресленим вузлом сіро-білого кольору з ділянками некрозів та крововиливами.

Верифіковано гістологічно ембріональний тип герміногенної пухлини яєчка, що представлений полями атипового епітелію без чітких меж з утворенням вторинних просвітів, неправильної форми та різного діаметру. Слід відмітити наявність гігантських клітин, що містять декілька ядер та нагадують клітини синцитіотрофобласту, а також тонкостінні повнокровні судини капілярного типу. Пухлинні комплекси розділені тонкими прошарками сполучної тканини. Зустрічаються вогнища коагуляційного некрозу та вогнища крововиливів. При великому збільшенні атипова клітинна популяція здебільшого представлена клітинами, що мають світле базифільне ядро, мембрана якого з вираженим звивистим ходом, та містять переважно еухроматин і одне еозинофільне ядро. Цитоплазма клітин добре розвинена, світла, еозинофільна, «брильчатої» текстури. Клітини неоплазії разом із втратою зв'язку зі стінкою сім'яного каналця, втрачають і свою полярність, набуваючи хаотичного розташування. Вторинні просвіти пухлини мають неправильну форму, містять пластинчасті еозинофільні включення. Вистилка утворена епітелієм кубічної форми, що має світле базифільне ядро, одне або декілька ядерць, апікальна частина якого має еозинофільні нашарування. Серед пухлинної маси зустрічаються і клітини, що нагадують плазмоцити, вони мають темнобазифільне ядро, з переважанням конденсованого хроматину та зміщене на периферійний відділ цитоплазми. Остання світло – базифільна. Пухлина багата на гемокапіляри з явищами діapedезу еритроцитів. Також зустрічаються багатоядерні клітини – симпласти епітелію зі світло базифільним ядром неправильної форми, переважно крайовим розташуванням гетерохроматину та одним або декількома великими ядерцями. Цитоплазма еозинофільна, здебільше гомогенного вигляду та інколи має базифільні включення.

В складі пухлинних комплексів виявлені і клітини фібробластичного ряду зі світло-

базофільним ядром видовженої форми. Іншою морфологічною структурою, що характеризує ембріональний рак, є вторинні просвіти пухлини з вегетацією папілярних структур на їх умовній стінці. В базальних відділах вегетацій – тонкостінний гемокапіляр, що обумовлює трофічну функцію проліферуючого неопластичного епітелію.

Строма навколо комплексів ембріонального раку багата на кровonosні судини, має вогнищеві крововиливи, явища гіалінозу колагенових волокон. Зустрічаються ланцюжки атипових клітин та інвазія пухлини в стінку кровonosної судини з утворенням тканинних емболів пухлини. Також наявні дрібні осередки атипових пухлинних комплексів з набряком по периферії. Навколо пухлинних комплексів наявна запальна інфільтрація, яка представлена клітинами лімфоцитарного ряду (Рис. 3).

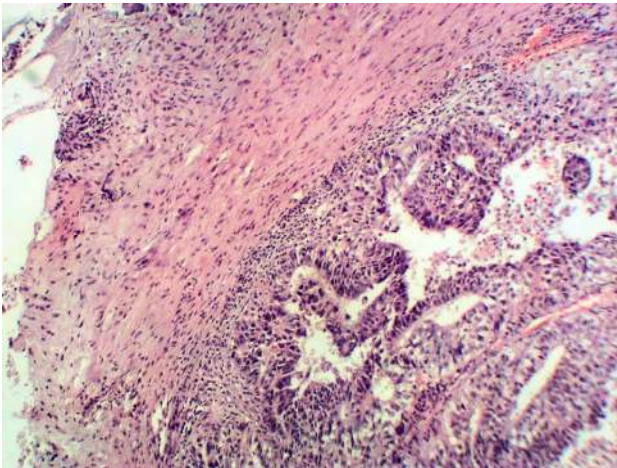


Рис.3 Інвазія ембріонального раку в білкову оболонку яєчка. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: x100.

З вище описаного можемо побачити, що ембріональному типу раку притаманна варіабельна морфологічна будова з утворенням солідних, залозистоподібних та папілярних структур. В неоплазії відбуваються процеси як ангиогенезу з утворенням судин капілярного типу, так і фібрилогенезу з утворення молоді сполучної тканини. Останні сприяють структуроутворюючій функції пухлини та її тенденції до диференціювання.

#### Тератома

У досліджуваному матеріалі тератома зустрічається як компонент змішаної герміногенної пухлини. Незважаючи на те, що тератоми здебільшого зустрічаються у дітей до 4 років [10, 11], така гістологічна будова тератом яєчка є характерною саме для дорослого віку.

Макроскопічна будова тератоми дуже різноманітна, зрілі пухлини, як правило, мають множинні кісти з муцинозним вмістом. В злоякісному компоненті пухлини досить часто спостерігаються вогнища некрозу та крововиливів.

Патогістологічне дослідження пухлини, ідентифікованої як тератома, виявило наступні її морфологічні особливості. В пухлині переважає

стромальний компонент, представлений пучками різнонаправлених колагенових волокон звивистої форми. Визначаються вогнища гіалінозу, метахроматичної зміни тканини, що забарвлюється гематоксиліном та еозином від рожевого до блідо-синього кольору. Численні тонкостінні капіляри, місцями гіперемовані, кавернозно розширені та мають периваскулярний набряк, іноді діапедезні крововиливи. Строма пухлини інфільтрована клітинами лімфоїдного ряду з темно-базофільними ядрами, що розташовані за ходом колагенових волокон. В будові пухлини визначаються кістоподібні утворення заповнені пластами рогової речовини – кератогіаліну, та вистелені потоншеним шаром багатошарового плоского епітелію з дистрофічними змінами та гіперкератозом. Чітко візуалізуються камбіальні клітини з гіперхромним базофільним ядром, розташовані на уявній мембрані (Рис. 4).

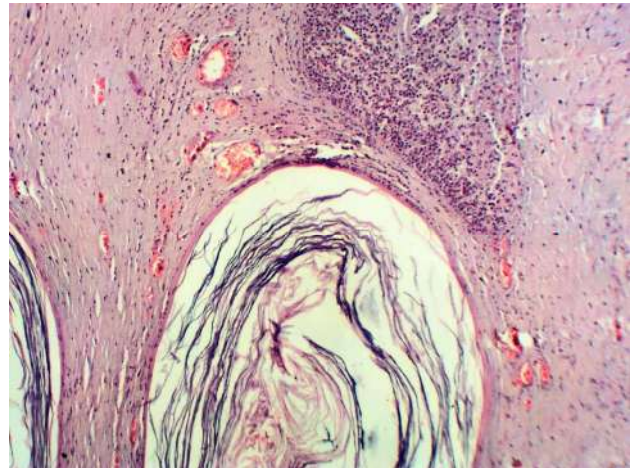


Рис.4 Змішана герміногенна пухлина (тератома та ембріональний рак). Забарвлення: гематоксилін і еозин. Зб.: x100.

Морфологічна будова даного утворення нагадує епідермоїдну кісту, що виявляє спорідненість тканини пухлини з похідними ектодерми. Інший за гістогенезом компонент пухлини мезенхімального походження представлений хрящовою тканиною з чітко окресленими межами. Сполучна тканина, що її оточує ущільнена, багата на судини капілярного типу. Основна речовина пухлин різного ступеня розвитку характеризується нерівномірним розподілом хондроцитів у вигляді осередкованих скупчень. Хондроцити мають одне або два дрібних ядра та просвітлену цитоплазму. Вищезазначені морфологічні особливості характеризують дану пухлину як доброякісну. Поряд з цим визначаються і злоякісні варіанти даного компоненту пухлини, що нагадують хондросаркому – складаються з комплексів атипових хондроцитів з гіперхромним неправильної форми ядром, оточені просвітленою цитоплазмою. Атипові клітини розташовані поодинокі в гомогенній основній речовині пухлини, та відокремлені від угруповувань хондроцитів з більшим ступенем зрілості. Даний компонент пухлини нечітко відокремлений від навколишньої тканини та має ознаки інфільтративного росту.

**Висновки**

Серед герміногенних пухлин яєчка за останні 5 років у Полтавській області найчастіше виявляється типова семінома, середній вік чоловіків з даною нозологією яких становить 50 років. У наймолодшого пацієнта, вік якого становив 21 рік, виявлено ембріональний рак. Пухлини яєчка із зародкових клітин мають досить гетерогенну будову, що зумовлює певні труднощі при постановці патоморфологічного діагнозу. За допомогою детального мікроскопічного дослідження можна верифікувати гістологічний тип пухлини, з виявленням індивідуальних особливостей герміногенних неоплазій.

Перспективи подальших досліджень – імуногістохімічна верифікація клітинних елементів неоплазії яєчка для встановлення гістогенезу пухлини, з прогностичною метою та для удосконалення лікувальної тактики.

**References**

1. Potapov S, Galata D, Plyten O. Immunogistokhimichna otsinka proliferativno-apoptotichnykh protsesiv v embrionalnomu raku yayechka [Immunohistochemical assessment of proliferative-apoptotic processes in embryonal testicular cancer]. *Ukrayinsky zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*. 2020;1(23):72-78. (Ukrainian)
2. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and*

- Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004. 359 p.
3. Etter JL, Eng K, Cannioto R, et al. Hereditary association between testicular cancer and familial ovarian cancer: A Familial Ovarian Cancer Registry study. *Cancer Epidemiology*. 2018;53:184-186.
4. Maroto P, García del Muro X, Valverde C, et al. Incidence and clinical pattern of contralateral synchronous and metachronous germ cell testicular cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2021; 39(2):135.e17-135.e23.
5. Fedorenko Z, Michailovich Y, Goulak L, et al. Bulletin of national cancer registry of Ukraine 2017–2018. Kyiv. 2019; 20. [Internet]. Available from: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index_e.htm)
6. Park JS, Kim J, Elghiaty A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(37):e12390.
7. Lobo J, Costa AL, Vilela-Salgueiro B, et al. Testicular germ cell tumors: revisiting a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, focusing on challenges for pathologists. *Hum Pathol*. 2018 Dec; 82:113–124.
8. Mustafa SA, Mitta V, Banday SZ, Kuchay S. Profile of Testicular Germ Cell Tumors in Kashmir: A Retrospective Analysis. *International J. of Scientific Study*. 2017;5(4):183-6
9. Fukawa T, Kanayama HO. Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. *Int. J. Urol*. 2018;25: 337–344.
10. Andreeva Y, Frank G, Danilova N, et al. Opukholy mochevydelytelnoy systemy y muzhskyykh polovykh organov. Morfoloicheseskaya dyagnostyka y genetyka [Tumors of the urinary system and male genital organs. Morphological diagnostics and genetics]. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Moskva; 2014. 218 p. (Russian)
11. Sovgirya S, Starchenko I, Vynnyk N, et al. Suprasellar intracranial mature teratoma in an adolescent: a case report. *Azerbaijan Medical Journal*. 2021;2:118–123.

**Summary**

SOME PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES OF GERM CELL TUMORS OF TESTICLE

Babenko V.I., Nikolenko D.Ye., Fylenko B.M.

Key words: testicular cancer, germ cell tumours, embryonic cancer, seminoma

**Objective:** This study aims at identifying the main individual clinical and morphological features of germ cell testicular tumours through a detailed pathomorphological analysis of biopsy and postoperative material.

**Materials and Methods:** The study involved the examination and analysis of archival biopsy and postoperative material of testicular cancer cases in Poltava and the Poltava region between 2018 and 2022. The samples were obtained from the Poltava Regional Pathology Bureau. Histological preparations were made using standard methods, stained with haematoxylin and eosin, and subjected to microscopic examination.

**Results:** A total of 22 cases of testicular cancer were registered in the Poltava Regional Pathology Bureau between 2018 and 2022. The average age of men diagnosed with these tumours was 43.6±14.9 years. The study identified different types of germ cell testicular tumours, including typical seminoma, spermatocytic seminoma, embryonal cancer, and mixed germinative tumours (combinations of spermatocytic seminoma, embryonal cancer, and teratoma; combinations of typical seminoma and embryonal cancer; combinations of embryonal cancer and teratoma). Microscopic examination revealed histological features specific to each of these tumour types.

**Conclusions:** Among germ cell tumours of the testicles in the Poltava region over the past 5 years, typical seminoma was the most frequently detected type, an average age of patients with the diagnosis is 50 years. The youngest patient diagnosed with testicular cancer was 21 years old, who had embryonal cancer. Germ cell testicular tumours have a heterogeneous structure, posing challenges in making pathomorphological diagnoses. However, detailed microscopic examination enables the verification of the histological type of the tumour and identification of individual features of germinogenic neoplasias.