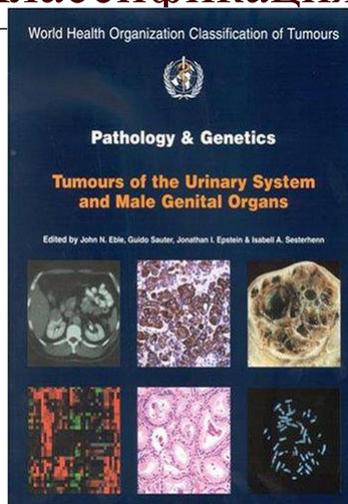


# Вопросы классификации опухолей яичка (герминогенные опухоли)

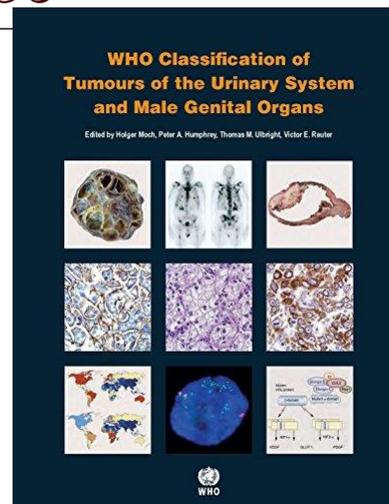
Н.А.Горбань, к.м.н.  
ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко»

*Москва, 29-30 сентября 2017 г.*

## Классификация ВОЗ



2004



2016

## Классификация герминогенных опухолей ВОЗ 2004 г.

- **Герминогенные опухоли**
  - Интратубулярная герминогенная опухоль, неклассифицируемая
  - Другие типы
- **Опухоли одного гистологического типа (чистые формы)**
  - Семинома
    - Семинома с синцитиотрофобластными клетками
- **Сперматоцитарная семинома**
  - Сперматоцитарная семинома с саркомой
- **Эмбриональный рак**
- **Опухоль желточного мешка**
- **Трофобластические опухоли**
  - Хориокарцинома
  - Трофобластические опухоли, отличные от хориокарциномы
    - Монофазная хориокарцинома
    - Трофобластическая опухоль плацентарного места
- **Тератома**
  - Дермоидная киста
  - Монодермальная тератома
  - Тератома со злокачественным компонентом соматического типа
- **Опухоли более одного гистологического типа (смешанные формы)**
- Смешанная эмбриональная карцинома и тератома
- Смешанная тератома и семинома
- Хориокарцинома и тератома/эмбриональная карцинома
- Другие

## Классификация ВОЗ 2016 г.

- **Герминогенные опухоли, происходящие из герминогенной опухоли in situ**
  - Неинвазивные герминогенные опухоли
  - Опухоли одного гистологического типа (чистые опухоли)
  - Несеминозные герминогенные опухоли более чем одного гистологического типа
  - Герминогенные опухоли неизвестного типа
- **Герминогенные опухоли, не родственные герминогенной опухоли in situ**
  - Сперматоцитарная опухоль
  - Тератома, препубертатный тип
  - Смешанная тератома и опухоль желточного мешка, препубертатный тип
  - Опухоль желточного мешка, препубертатный тип

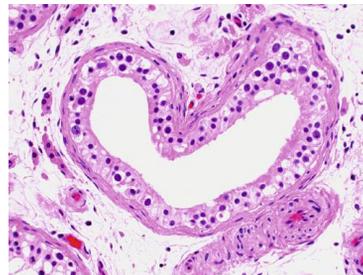
## Неинвазивная герминогенная опухоль

Герминогенная опухоль *in situ*  
 Специфические варианты интратубулярной герминогенной опухоли

### *Герминогенная опухоль in situ*

**Определение.** Герминогенная опухоль *in situ* состоит из гоноцитоподобных герминогенных клеток с обильной светлой цитоплазмой и крупным (10-11мкм) угловатыми ядрами с комковатым грубым хроматином, которые локализуются вдоль основания семенных трубочек и экспрессируют эмбриональные герминогенные клеточные маркеры.

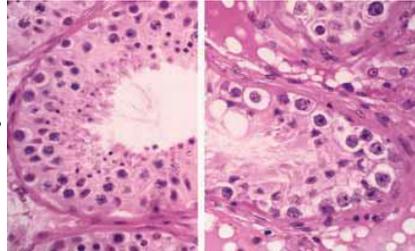
В зависимости от возраста пациента, GCNIS должны быть дифференцированы от интратубулярной семиномы, интратубулярной несеминомы, задержки сперматогенеза на стадии сперматогония, пре- GCNIS и задержки созревания гоноцитов, персистирующей после плодно/инфантильного периода.



## Герминогенная опухоль *in situ*

### Локализация

Опухолевые клетки локализуются внутри семенных канальцев, между базальной мембраной и клетками Сертоли в сперматогонимальных нишах, некоторые клетки могут находиться за базальной мембраной.



### □ Клиническая картина.

Обычно симптомов нет, при пальпации не выявляется, но некоторые мужчины чувствуют слабую боль. Яички часто относительно мелкие (6-12 мл), около 80 % случаев негомогенная УЗИ картина, в некоторых случаях из-за микролитиаза.

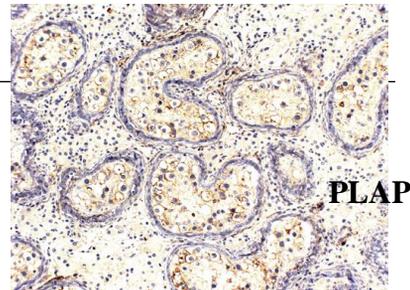
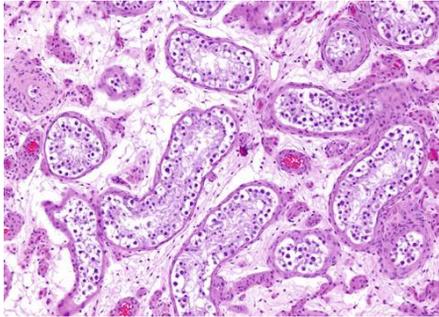
**При подозрении на GCNIS золотой стандарт диагностики - биопсия.**

В некоторых случаях GCNIS клетки могут быть обнаружены в эякуляте при ИГХ.

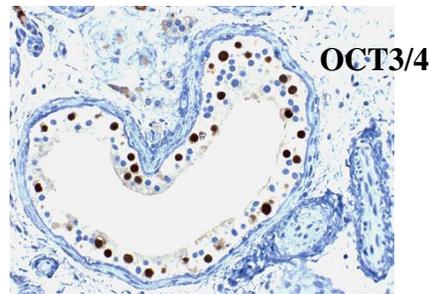
## Морфологическая картина

- GCNIS имеет тенденцию распространяться очагами по всей площади яичка, хотя количество пораженных семенных канальцев может быть различным от небольшого количества до 100%.
- При типичном строении GCNIS клетки локализуются в нишах сперматогония в 1 слой, сперматогенез отсутствует.
- Ядра часто в виде цепочки четок, отделенной от просвета линейно расположенными моноформными ядрами клеток Сертоли. Позднее GCNIS клетки располагаются в несколько слоев и появляются в просвете. GCNIS клетки могут распространяться по педжетоидному типу вдоль базальной мембраны внутри канальцев со сперматогенезом, **а также в сеть яичка.**
- Ткань яичка рядом с GCNIS может быть нормальной, но часто с признаками дисгенеза, включая кластеры плохо развитых канальцев с недифференцированными клетками Сертоли, внутриканальцевые микролиты, и (редко) разветвленные канальцы.
- В ткани рядом с семиномой атрофические канальцы с GCNIS могут окружать инфильтраты лимфоцитов, рядом с семиномой с трофобластическими гигантскими клетками канальцы с GCNIS могут содержать трофобластические гигантские клетки.

- Иммунофенотип GCNIS клеток в значительной степени похож на фенотип эмбриональных герминогенных клеток и семиному.



PLAP



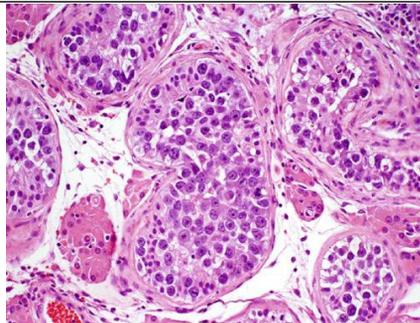
OCT3/4

- Маркеры, наиболее применимые в клинической практике (благодаря их отсутствию в нормальном сперматогонии), включают PLAP, OCT3/4, AP-2у, NAGOG и подопланин

## ***Специфические формы интратубулярной герминогенной опухоли***

- ***Интратубулярная семинома***

- Увеличенные канальцы полностью заполнены неопластическими клетками, морфологически идентичными клеткам GCNIS и семиномы, часто содержат лимфоциты, которые также могут окружать их.

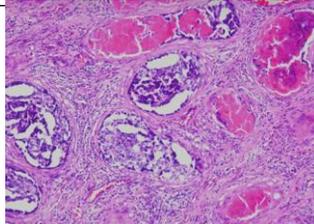


Интратубулярная семинома обнаруживается рядом около 30% семином и 15% несемином. Клетки имеют иммунофенотип семиномы.

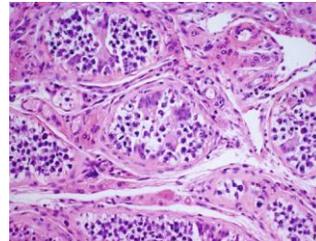
## Специфические формы интратубулярной герминогенной опухоли

### □ Интратубулярная несеминома

- Состоит почти исключительно из эмбрионального рака. Неправильной формы канальцы сильно увеличены, часто с некрозами и кальцификатами, напоминают DCIS HG молочной железы. Опухолевые клетки более плеоморфные, чем клетки GCNIS, с напластованиями, как в эмбриональном раке.
- Интратубулярная несеминома видна только по соседству с несеминомой (около 15% случаев), обычно с мелкими опухолями.
- Синцитиотрофобластные гигантские клетки и GCNIS иногда видны внутри семенных канальцев в связи с семиномами, особенно с содержанием синцитиотрофобластных клеток в инвазивном компоненте.
- ИГХ: клетки позитивны к ОКТ3/4 и CD30 и негативны к CD117.



Интратубулярный эмбриональный рак



Интратубулярная семинома с синцитиотрофобластом



Интратубулярная опухоль желточного мешка и интратубулярная тератома встречаются исключительно редко!

## Прогностические и предиктивные факторы

- Около 50% GCNIS случаев прогрессируют в инвазивную герминогенную опухоль яичка в течение 5 лет, и 70% в течение 7 лет.
- В некоторых случаях этот интервал может быть длиннее, более 15-20 лет,
- Предположительно, все GCNIS прогрессируют в инвазивную опухоль.
- Пока нет известных предикторов прогрессии в семиному или несеминому.

## Опухоли одного гистологического типа (чистые формы)

### Семинома

#### Несеминозные герминогенные опухоли

эмбриональный рак

опухоль желточного мешка, постпубертатный тип

трофобластические опухоли

тератома, постпубертатный тип

## *Семинома*

**Определение.** Семинома – злокачественная герминогенная опухоль, клетки которой считаются опухолевыми аналогами примордиальной герминогенной клетки/гоноцита, присутствующей на раннем этапе эмбрионального развития.

### Клиническая картина

Семинома – наиболее частая герминогенная опухоль яичка, составляет около 50% всех герминогенных опухолей.

Наиболее часто у пациентов в возрасте 30-49 лет со средним возрастом 37-41 г. Не встречаются у детей, за исключением детей с нарушением полового развития, и редко у мужчин старше 70 лет.

Высокая частота семином у пациентов с крипторхизмом или иммунодефицитными болезнями.

## Клиническая картина

- У большинства пациентов образование яичка, иногда болезненное.
- Около 3% пациентов имеют метастазы в ретроперитонеальные лимфоузлы, проявляющиеся болью в нижней части спины.
- **Пациенты с метастазами часто имеют маленькую опухоль в яичке: несоответствие между размером первичной опухоли яичка и метастатической.**
- Может быть паранеопластический синдром (гиперкальциемия, полицитемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, экзофтальм, лимбическая и стволовая энцефалопатия, и мембранозный гломерулонефрит).
- **Маркеры:**
  - АФР значительно не повышается.
  - ХГЧ увеличен в 10-20% опухолей с синцитиотрофобластическими клетками (обычно не более 1000mIU/mL).
  - ЛДГ увеличена в у 80% пациентов с распространенной стадией заболевания.

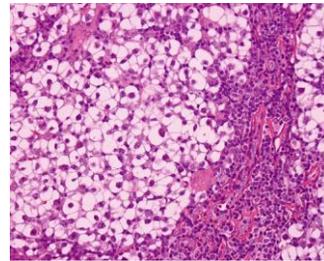
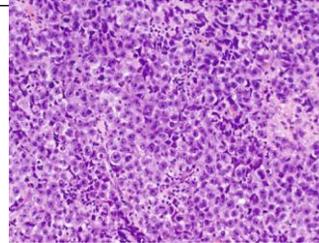
## Макроскопия

- Большинство семином солидные, относительно гомогенные, часто дольчатые, кремоватого цвета до коричневого или бледно-желтого цвета нодули, на срезах выпуклые над окружающей паренхимой. Фокусы некроза и кровоизлияния могут присутствовать, но обычно не экстенсивные. Большинство семином имеют мягкую текстуру. Мелкие опухоли могут быть не видны из-за тестикулярного рубца в некоторых из них.



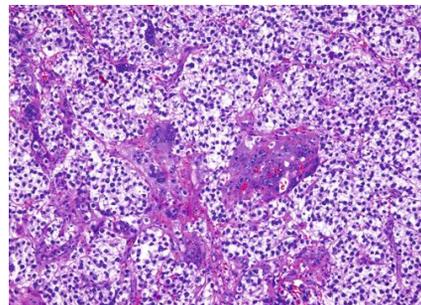
## Микроскопия

- Сплошные пласты бледных клеток прерываются фиброваскулярными перегородками с лимфоцитами. Часто преобладает интертубулярный рост, особенно по периферии опухоли.
- Опухолевые клетки имеют бледную или светлую цитоплазму, с четкими цитоплазматическими мембранами и полигональными ядрами с тонким гранулярным хроматином и часто сплюснутыми краями. Одно или более крупных, центрально расположенных ядрышек.
- Обильная цитоплазма – результат относительно ровно расположенных, без напластаваний ядер. Прозрачность цитоплазмы – обильным частицам гликогена, что демонстрируется при ШИК-окрашивании. Менее часто цитоплазма плотная и ядра могут быть толстящиеся (плазмацитоидные проявления).



## Семинома с синцитиотрофобластическими клетками

- Около 10-20% семином содержат синцитиотрофобластические клетки, которые могут быть от широко разбросанных до заметных скоплений.
- Когда клетки сгруппированы, часты мелкие фокусы кровоизлияний.
- Эти клетки могут быть легко распознаются при ИГХ с ХГЧ или цитокератином.



**Такую опухоль не следует относить к смешанным!**

## *Дифференциальный диагноз*

---

- Эмбриональный рак солидного строения.
- Сolidная опухоль желточного мешка.
- Хориокарцинома
  - синцитиотрофобластические клетки могут быть заметными в некоторых семиномах не ассоциированы с моноклеарным трофобластом, но с семиночными клетками.
- Сперматоцитная опухоль.
- Злокачественная опухоль их клеток Сертоли.
- ДБКЛ
  - наиболее частая лимфома в яичке, может напоминать семиному.

## *Прогностические и предиктивные факторы*

---

- Общий прогноз прекрасный, но зависит от стадии. 5-летняя выживаемость при клинической стадии I, после терапии достигает 95-98%
- При клинической стадией I около 80% пациентов не нуждаются в дополнительном лечении после орхэктомии.
- Предикторами рецидива являются
  - размер первичной опухоли более 4 см,
  - вовлечение сети яичка и эпидидимуса,
  - и возможно васкулярная инвазия.
- Для пациентов с распространенной стадией (IIС-IIIС) канцер-специфическая выживаемость при ХТ на основе цисплатины 83%.
  - Неблагоприятный прогностический признак - нелегочные висцеральные метастазы.
  - Возраст пациентов  $\geq 40$  лет также может рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор.

## *Несеминозные герминогенные опухоли*

- Эмбриональный рак
- Опухоль желточного мешка, постпубертатный тип
- Трофобластические опухоли
  - Хориокарцинома
  - Нехориокарциномные трофобластические опухоли
  - Другие
- Тератома, постпубертатный тип
- Тератома со злокачественным компонентом соматического типа

## *Эмбриональный рак*

□ **Определение.** Эмбриональный рак – злокачественная герминогенная опухоль, состоящая из опухолевых клеток, напоминающих эмбриональные стволовые клетки с яйцевидным до столбчатого профилем, светлой, гранулярной или амфифильной цитоплазмой и выраженными полиморфными ядрами, которые складываются в разнообразные морфологические структуры.

- **Клиническая картина**
- ЭР наиболее частая герминогенная опухоль яичка после семиномы (40% всех герминогенных опухолей и 87% несеминозных). Только 2,3-16% опухолей являются чистым ЭР.
- Средний возраст пациентов 25-32 г (моложе, чем при сеиноме).
- Опухоль с быстрым ростом. У 10% пациентов болезнь манифестирует метастазами. Наиболее часто вовлекаются ретроперитонеальные лимфатические узлы. У 20% пациентов выявляется вовлечение наддиафрагмальных лимфоузлов.
- В чистом ЭР сывороточный уровень **ХГЧ** не увеличен, если только не ассоциирован с синтициотрофобластами. ЛДГ, **PLAP** и **CA19-9** могут быть повышены. Оценка **AFP** и **ХГЧ** необходимо для исключения элементов другой герминогенной опухоли.

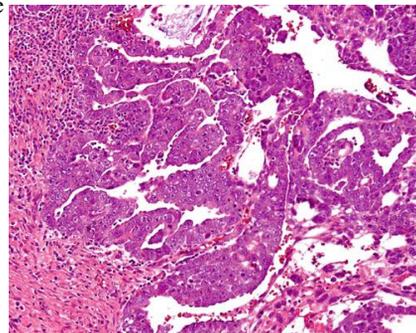
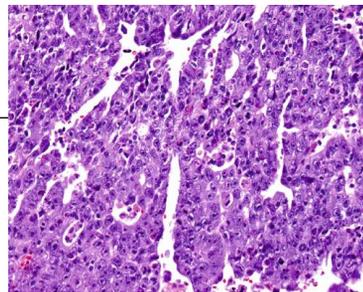
## Макроскопия

Яичко увеличено, на срезах пестрая опухоль с полями зернистыми, солидными, от белого до коричневого цвета, смешанные с кровоизлияниями, некрозами и кистами. Можно увидеть распространение в придатки яичка и семенной канатик.



## Гистология

- **Классические цитоморфологические признаки ЭР**
  - клетки с крупными плеоморфными везикулярными ядрами
  - одно или множество макроядрышек
  - плотная амфифильная цитоплазма
  - плохо различимые цитоплазматические мембраны
  - высокая митотическая активность (включая патологические митозы) и большое количество апоптотических телец
  - Ядра скученные, с напластованиями и выраженным полиморфизмом.



## *Варианты эмбрионального рака*

- Наиболее частые варианты:
  - солидный
  - железистый
  - папиллярный
- Менее частые
  - гнездный
  - микропапиллярный (отсутствие фиброваскулярного основания)
  - анастомозирующий/железистый
  - псевдопапиллярный,
  - решетчатый железистый
  - бластоцитоподобный.
- Наиболее часто – комбинация двух или более типов.
- Редкие типы:
  - полиэмбрионоподобный и
  - диффузный эмбрионоподобный (так называемый ожерельный).



Наличие полиэмбрионоподобного и диффузного эмбрионоподобного типов – четкий признак комбинации с опухолью желточного мешка

## *ИГХ исследование*

- CD30 один из наиболее частых полезных маркеров, но иммунореактивность может быть потеряна после ХТ в метастазах.
- OCT3/4, SOX2 позитивны.
- SALL4 и AE1/AE3 обычно позитивны, и позволяют распознать ЭР в метастазах.
- SOX17, глипикан -3, ЭМА, подопланин и виментин негативны.
- P53 строго позитивен в 50% случаев ЭР

## *Опухоль желточного мешка, постпубертатный тип*

**Определение.** Опухоль желточного мешка постпубертатного типа - злокачественная герминогенная опухоль, дифференцировка которой напоминает экстраэмбриональные структуры, включая желточный мешок, аллантоис и экстраэмбриональную мезенхиму.

- **Клиническая картина**
- ОЖМ связана с GCNIS и почти всегда как один из компонентов смешанной герминогенной опухоли, при 44% несеменных опухолей в этой возрастной группе. Чистая ОЖМ составляет около 0,6% герминогенных опухолей. Большинство пациентов 15-40 лет, но в редких случаях может быть и старше, описан случай у 86-летнего пациента.
- У большинства пациентов присутствует болезненная опухоль. В основном, пациенты с клинической стадией I.
- Строгая корреляция между наличием ОЖМ и повышенным уровнем сывороточного ХГЧ (присутствует в 98% случаев), обычно более 1000нг/мл.

## *Макроскопия*

- Эти опухоли солидные, частично кистозные, обычно с поверхностью среза от серовато-белого до коричневого цвета, которая может иметь миксоидный вид. В крупных опухолях могут быть фокусы некроза и кровоизлияния.

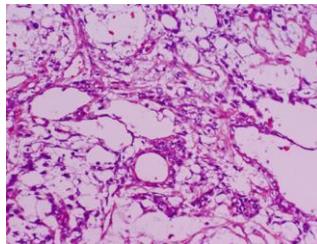
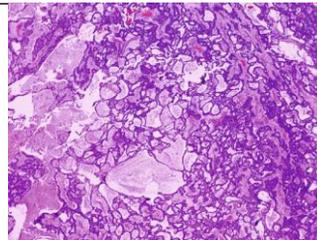


## *Гистология*

- Можно увидеть различные варианты строения, которые обычно комбинируются. Наиболее частые признаки во многих вариантах:
  - наличие интрацитоплазматических и внеклеточных гиалиновых глобул с эозинофильным преломлением и
  - неправильные, лентовидные межклеточные депозиты базальной мембраны, называемые парietальной дифференциацией.

## *Варианты опухоли желточного мешка*

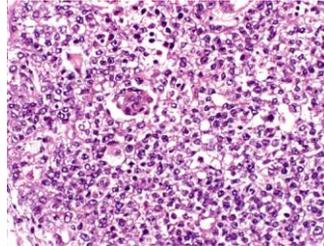
- **Микрокистозный/ретикулярный тип**
  - Сотовидная сеть из вакуолизированных опухолевых клеток или кольцевые замкнутые пространства из уплощенных опухолевых клеток, часто содержат мукоидный материал. Клетки могут отпочковываться из кольцевидных структур и рассеиваться в миксоидной строме.
- **Миксоматозный тип**
  - Крупные, неправильные пространства развиваются как проявление результата слияния микрокист или в некоторых случаях, благодаря периваскулярному отеку. Окружающий паттерн, однако, чаще микрокистозный.
- **Макрокистозный тип**
  - Крупные кисты



## Варианты опухоли желточного мешка

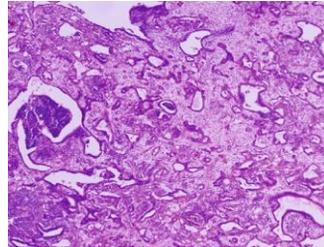
### □ **Солидный тип**

- Пласты полигональных опухолевых клеток с обильной бледной или светлой цитоплазмой формируют нодули. Клетки часто имеют четкую мембрану, подобно семиномам, но отсутствует лимфоцитарная инфильтрация и фиброзные перегородки, ядра обычно более полиморфные чем при семиноме. Иногда клетки со скудной цитоплазмой и плотным ядром, напоминающие бластему.



### □ **Железистый/альвеолярный тип**

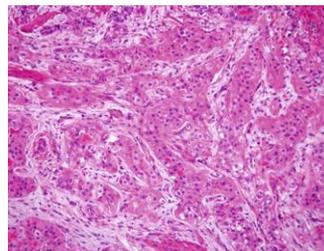
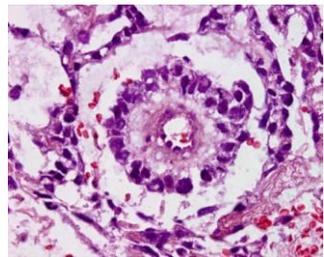
- Железы отличаются от простых тубулярных структур, комплексуется и соединяются друг с другом. Иногда они клетки имеют субнуклеарные вакуоли, что похоже на секреторный эндометрий. Часто энтерические ИГХ и ультраструктурные признаки, в отличие от тератомных желез не имеют гладкомышечное окружение.



## Варианты опухоли желточного мешка

### □ **Эндодермальный синус/периваскулярный тип**

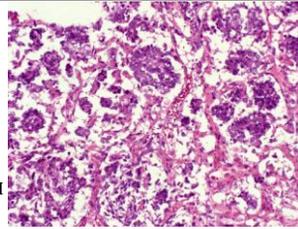
- Гомолог структур этого типа - плаценты грызунов. Соединительнотканное основание с одним центральным сосудом и периферической мантией из кубических опухолевых клеток внутри кистозных пространств, называются тельца Шиллера-Дюваля или гломерулоидные тельца. **Гепатоидный тип**
- Полигональные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и везикулярными ядрами с крупными ядрышками, напоминающие гепатоциты имеются в около 20% случаев. Они формируют трабекулы и солидные гнезда, редко продуцируют желчь. Гепатоидный тип может преобладать. Эти опухоли строго позитивны для AFP и других гепатоцеллюлярных маркеров.



## *Варианты опухоли желточного мешка*

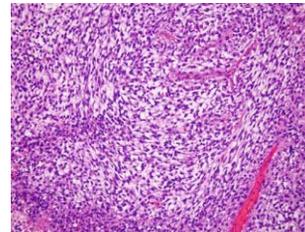
### □ Папиллярный тип

- Тонкие фиброваскулярные сосочки с одним слоем опухолевых клеток, которые часто в виде «сапожных гвоздей» и выдаются в тканевые пространства.



### ■ Саркоматоидный/веретенноклеточный тип

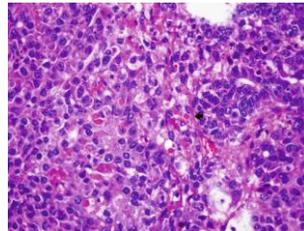
- Этот вариант обычно является прогрессией миксоматозного типа, в котором веретенновидные/звездчатые клетки разбросаны в строме, увеличены в размере и плотности. Рядом часто видны миксоматозный и микрокистозный варианты.



## *Варианты опухоли желточного мешка*

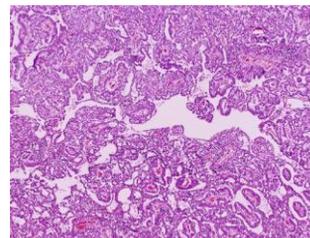
### □ Parietalный тип

- Наиболее узнаваемый признак – большое количество плотных эозинофильных базальных мембранных депозитов, которые окружают отдельные клетки или мелкие группы клеток.



### □ Поливезикулярный желточный тип

- Этот тип неизменно имеет место с другими и характерно содержит везикулы, иногда со скручиванием, (сужением, перетяжками), выстланные уплощенными до цилиндрических столбчатых клеток в миксоидной до фиброзной стромы.



## *Иммунофенотип*

---

- 80% позитивны (цитоплазма) с AFP, но может только фокально.
- Глипикан-3 более чувствительный, окрашивает почти все случаи.
- CD117 варьибельно позитивен и виден в 60% солидных ОЖМ,
- SALL4 позитивен, как и панцитокератин,
- но OCT3/4 и CD30 негативны.
- ЭМА и СК7 обычно негативны, но могут быть очагово позитивны.

## *Прогностические и предиктивные факторы*

---

- Трудно определить прогностическое значение постпубертатного типа ОЖМ, потому что чистый тип встречается редко.

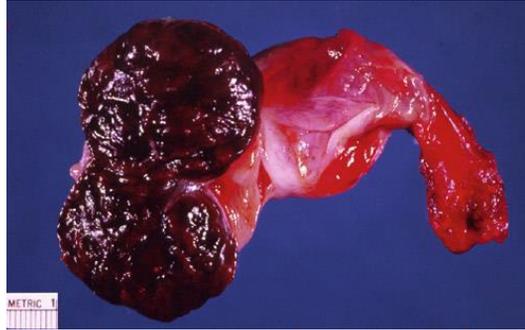
# Трофобластические опухоли

## Хориокарцинома

- **Определение.** Хориокарцинома – злокачественная герминогенная опухоль, дифференцировка которой напоминает трофобластические клетки экстраэмбрионального хориона, включая цитотрофобласт, промежуточный трофобласт и синцитиотрофобласт.
- **Клиническая картина**
- Хориокарцинома 6,4-17,8% смешанных герминогенных опухолей, чистый вариант 0,3%. Большинство пациентов 3-4 десятилетия жизни
- Диагностика чаще всего в связи с характерными для отдаленных метастазов симптомами, такими как гемоптизис, абдоминальные массы, неврологические дисфункции, анемия, гипотензия или редко кожные нодули.
- **ХГЧ** без исключений увеличен и часто более 50 000IU/L.
- Благодаря структурной схожести ХГЧ с лутеинизирующим гормоном и тиротропным гормоном, высокий уровень может быть причиной гинекомастии (около 10%) и тиротоксикоза ( менее часто).
- У некоторых пациентов может развиваться хориокарциномный синдром: быстрая прогрессия мультиорганных геморрагических метастазов, связанных с высоким уровнем ХГЧ.

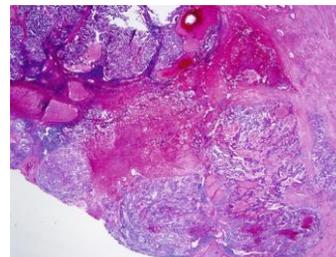
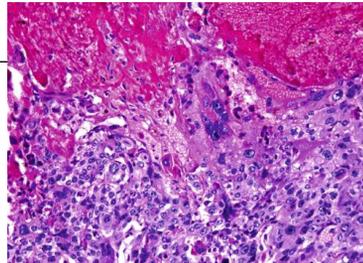
## Макроскопия

- Большинство хориокарцином представляют собой геморрагические нодулы, содержащие фокусы (иногда как кольцо по периферии) солидной, серовато-коричневой опухоли.



## Гистология

- Хориокарцинома имеет четкое бифазное строение: в основном мононуклеарные трофобласты (цитотрофобласт и промежуточный трофобласт) и многоядерные синцитиотрофобласты, почти всегда с кровоизлиянием.
- Слои мононуклеарных трофобластов покрыты синцитиотрофобластами, формирующими плексиформные агрегаты и выпячивания, напоминающие рост ранних плацентарных ворсин без стромальных оснований.



## *ИГХ фенотип*

---

- Ассоциированные с трофобластом маркеры, такие как ХГЧ, человеческий плацентарный лактоген экспрессируются главным образом синцитиотрофобластом.
- Синцитиотрофобласт также экспрессирует ингибин и глипикан-3.
- Цитотрофобласт экспрессирует SALL4, GDF3, p63 и GANA3.
- Промежуточный трофобласт очагово экспрессирует ЧПЛ.

## *Прогностические и предиктивные факторы*

---

- Хориокарцинома наиболее агрессивная форма герминогенной опухоли со склонностью к раннему гематогенному распространению, высокой стадии на момент диагностики и геморрагическими осложнениями.
- Наиболее частые места отдаленных метастазов – легкие, печень, ЖКТ, головной мозг, селезенка и надпочечники.
- ХГЧ более 50 000 предиктор неблагоприятного ответа на терапию. Чистая хориокарцинома или ее преобладание (более 50%) имеют сходный неблагоприятный исход.
- При лечении комбинированной ХТ 3-летняя выживаемость только 21%. Исход может быть не фатальным при стандартной ХТ для отдаленных метастазов в легких с последующей резекцией резидуальной опухоли и с высокодозной ХТ с поддержкой стволовых клеток.

## Нехориокарциноматозные трофобластические опухоли

**Определение.** Нехориокарциноматозные трофобластические опухоли – герминогенные опухоли, показывающие трофобластическую дифференцировку другую, чем хориокарцинома и нетрофобластическую гистологию, что содержит синцитиотрофобласт.

- Описано только 4 случая.

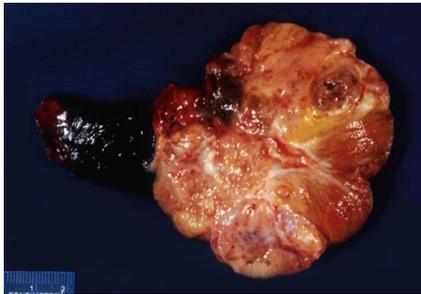
## *Тератома, постпубертатный тип*

**Определение.** Тератома постпубертатного типа – злокачественная герминогенная опухоль, состоящая из нескольких типов ткани представляющих один или более зародышевых листков (энтодерму, мезодерму и эктодерму). Она может быть представлена исключительно хорошо дифференцированной зрелой тканью или иметь незрелую ткань эмбрионального типа. Тератома может содержать синцитиотрофобластические гигантские клетки.

- **Клиническая картина**
- Встречается у молодых взрослых, чистая – в 2,7-7% всех герминогенных опухолей, как компонент – 47-50%. У большинства пациентов выявляется опухолевая массы или метастазы.
- Тератома в основном четко отграниченная опухоль, хрящ, кальцификаты, фиброз, формирование рубца.

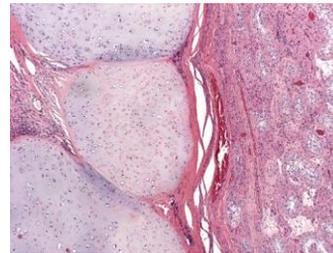
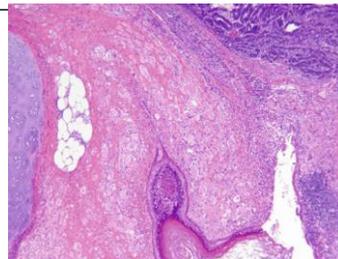
## Макроскопия

- Опухоль нодулярная и плотная. Поверхность среза гетерогенная с солидными и кистозными участками, хрящ, кость, пигментированные поля можно увидеть.

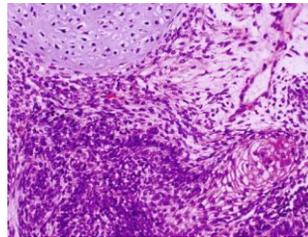
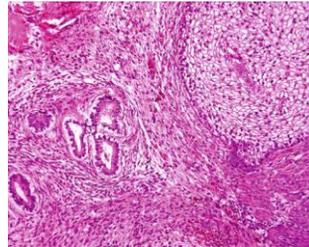


## Гистология

- Можно увидеть любой тип эпителиальной и мезенхимальной ткани, а также нервную ткань.
- Органоидные образования могут представлять кожу, респираторный тракт, ЖКТ, генитоуринарный тракт, но в меньшей пропорции, чем в препубертатной тератоме. Зрелые железистые структуры могут показывать картину высокой дисплазии или карциномы *in situ*, хрящ может напоминать хондросаркому, частая находка в тератоме – примитивная митотически активная клеточная строма, окружающая железы. Может быть видна фетальная или эмбрионо-подобная ткань, состоящая из эндо-, экто- и мезодермальной ткани. Незрелые нейроэктодермальные структуры напоминающие раннее развитие эмбриональной нервной системе особенно часты.



В противоположность эпидермоидным кистам, которые в препубертатной тератоме, постпубертатная тератома часто содержит кисты, выстланные железистым или плоским эпителием, нейроэктодермальную ткань, некистозные железы, и мезенхимальную ткань, такую как жировая и хрящ.



- Тератома может инвазировать в паратестикулярную ткань и интра- и экстраэпидидимарную васкулярную инвазия. Подобно другим злокачественным герминогенным опухолям при тератоме тестикулярная атрофия с нарушенным сперматогенезом в окружающей ткани яичка.
- Непричастное яичко может быть с микролитиазом и почти в 90% случаев иметь герминогенную неоплазию *in situ*.
- В смешанных герминогенных опухолях тератома часто сочетается с ОЖМ и ЭР. В случаях, когда первичная опухоль имеет тератомный компонент, в метастатических лимфоузлах после ХТ также содержится тератома. В обоих, первичной опухоли яичника и постХТ лимфоузлах стромальные клетки по соседству с тератомой часто имеют генетические альтерации как и в тератоме.

## *Иммунофенотип*

- Дифференцированные элементы имеют фенотип, соответствующий их специфическому типу.
- Железистые элементы тератомы позитивны к ЭМА, PLAP
  - Это важно в дифдиагностике пост – и препубертатной тератом, потому что последние иногда могут быть у постпубертатных пациентов.

## *Прогностические и предиктивные факторы*

- Тератома манифестирует метастазами в 22-37% случаев. У пациентов с клинической стадией I риск метастазов в ретроперитонеальные узлы 16,7%. Около 37% с чистой тератомой имеют распространенную болезнь.
- Тератома - наиболее частый компонент в метастазах после ХТ. Прогноз при наличие только тератомного компонента после ХТ преимущественно благоприятный, в отличие от опухолей с остатками нетератомного компонента. Для тератом, ассоциированных с рубцом (т.н. регрессированных, выгоревших) метастатический индекс 66%.
- Тератомы, даже чистые, могут быть ассоциированы с метастазами всего спектра герминогенных опухолей. Поздние рецидивы ( $\geq 2$  года после полного ответа на ХТ) наиболее часто тератомы, и имеют лучший прогноз, чем рецидивы другими формами герминогенной опухоли.
- Наличие в пост-ХТ лимфоузлах зрелых рабдомиоцитов с обильной эозинофильной цитоплазмой связано с благоприятным прогнозом и должны быть дифференцированы от метастаза рабдомиосаркомы как компонента соматической злокачественности, исходящей из тератомы.

Хотя тератома состоит из эпителия и мезенхимального элементов с цитологической атипией или незрелостью не имеет прогностического значения.

## ***Тератома со злокачественным компонентом соматического типа***

**Определение.** Тератома со злокачественностью соматического типа – тератома, с наличием четкого вторичного компонента, который напоминает злокачественные опухоли соматического типа, которые видны в органах и тканях (саркомы и карциномы).

- Эти опухоли могут развиваться в яичке, более часто в метастазах, часто после начала ХТ на основе цисплатины. Наиболее частая локализация – ретроперитонеальный лимфоузлы.
- **Клиническая картина**
- Злокачественный компонент соматического типа имеет место в 3-6% герминогенных опухолей яичка, в возраст от 15 до 68 лет. Большинство пациентов имеют тератоматозную герминогенную опухоль. Иногда, злокачественный компонент соматического типа развивается в нетератомных опухолях (ОЖМ и сперматоцитная опухоль).
- Интервал от диагноза герминогенной опухоли до выявления злокачественного компонента соматического типа широко варьирует: в некоторых случаях уже в первичной опухоли, в других – более чем через 30 лет. Средний интервал для карцином 108 мес, для сарком – 20 месяцев.

### □ **Макроскопия**

- нет признаков, характерных для этой опухоли.

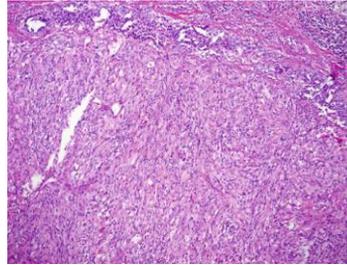
### □ **Гистология**

- Обычно опухоль состоит из чистой популяции атипических мезенхимальных или эпителиальных клеток и занимает как минимум одно поле зрения на малом увеличении (x4, д 5мм)..

### □ **ИГХ**

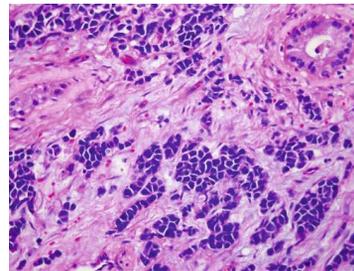
- теряется PLAP, AFP, OCT3/4, но в разной степени может быть сохранен SALL-4.

- Саркомы – наиболее часты гистологический тип и более чем в половине случаев – это рабдомиосаркома. Лейомиосаркома, ангиосаркома и другие типы саркомы могут быть.



- ! Однако, некоторые постХТ саркомоподобные опухоли могут быть саркоматоидным вариантом опухоли желточного мешка.

- Большинство карцином – аденокарциномы, обычно неспецифического типа. Плоскоклеточный рак, нейроэндокринный рак и низкодифференцированная карцинома могут быть.
- ПНЕО – другая относительно частая злокачественная опухоль соматического типа. Большинство ПНЕО напоминают ПНЕО ЦНС и отсутствует транслокация 22 хромосомы, как в периферической ПНЕО.
- Иногда может развиваться нефробластома в тератоме или в чистом виде.
- Редко может быть два типа злокачественной опухоли соматического типа.



## *Прогностические и предиктивные факторы*

- При наличии опухоли соматического типа в яичке прогноз неэффективен.
- Однако развитие соматической злокачественности в метастазе увеличивает риск смерти.
- Если опухоль локализован, то методом выбора является хирургическая резекция. Пациенты обычно плохо отвечают на ХТ на основе цисплатны. В некоторых случаях эффективна специфическая ХТ для определенных типов органных опухолей

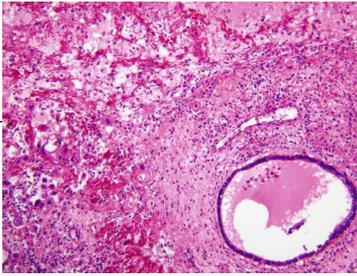
## *Несеминозные герминогенные опухоли более чем одного гистологического типа (смешанные герминогенные опухоли)*

**Определение.** Смешанные герминогенные опухоли – злокачественные опухоли с более чем одним герминогенным компонентом, все клинически относятся к несеминомам, независимо от наличия или отсутствия компонента, представленного семиномой.

### **Клиническая картина**

- Смешанные опухоли составляют большинство (69% и более) всех несеминозных опухолей. Наиболее часто комбинация следующих компонентов: ЭР с тератомой, семиномой или ОЖМ, но можно увидеть любые комбинации, и часто более 2 типов.
- Средний возраст пациентов – 30 лет. Средний возраст пациентов с преобладанием ЭР моложе, чем с преобладанием семиномы. (28 против 33). Смешанные опухоли у препубертатных пациентов исключительно редки. Сывороточный уровень маркеров отражает компоненты опухоли (AFP – ОЖМ, ХГТ – хориокарциному). Отсутствие этих компонентов в первичной опухоли при тщательном поиске указывает на наличие их в метастазах.

- **Макроскопия**
  - Нет специфической картины.
- **Гистология.**
  - Комбинация различных компонентов в разной пропорции. Тесно связанные компоненты – ЭР и ОЖМ, где ОЖМ часто теряется.
  - Разграничение фокусов хориокарциномы от синцитиотрофобластических клеток, связанных с семиномой очень важно, потому что отличаются лечение и прогноз.
- Два особых типа смешанной герминогенной опухоли : полиэмбриома и диффузная эмбриома.



## Полиэмбриома

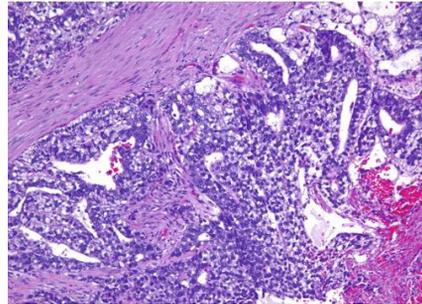
---

- Четкий тип смешанной герминогенной опухоли, состоящий из ЭР и ОЖМ, которые формируют структуры, напоминающие ранний пресоматический эмбрион.
- Большое количество эмбрионо-подобных телец, с центральной пластиной кубических или цилиндрических клеток ЭР, дорсально амнионоподобные полости, выстланные плоским эпителием и вентрально – везикулы, подобные желточному мешку, состоящие из ретикулярного и миксоматозного типов ОЖМ. Эти тельца окружены миксоидной мезенхимой эмбрионального типа. Фокусы полиэмбриомы всегда часть смешанной герминогенной опухоли, и не описано чистой формы.



## *Диффузная эмбриома*

- Опухоль характеризуется смешением ЭР и ОЖМ в приблизительно равной пропорции, другие типы в значительно меньшей пропорции, включают трофобласт и тератомные элементы, могут быть.
- Элементы ОЖМ обычно как гирлянда, фокусы ЭР как параллельные слои, выстланные уплощенным эпителием (ожерелье). Уплотненный клеточный слой в таких случаях в основном позитивен с глипиканом-3 и AFP, что свидетельствует о природе их как ОЖМ.
- Диффузная эмбриома как компонент смешанной герминогенной опухоли.



## *Прогностические и предиктивные факторы*

- Наличие и пропорция ЭР, сосудистой инвазии и инвазии в сеть яичка коррелирует с высоким риском метастазов при клинической стадии I, хотя наличие ОЖМ и тератомы связано с низким риском метастазов.
- Инвазия в сеть яичка и мягкие ткани ворот коррелирует со стадией II и III.
- Тератомный компонент связан с высокой вероятностью выявления в метастатических лимфоузлах после ХТ тератомы.
- Преобладание хориокарциномы связано с высокой стадией и агрессивным поведением.

## *Герминогенные опухоли неизвестного типа*

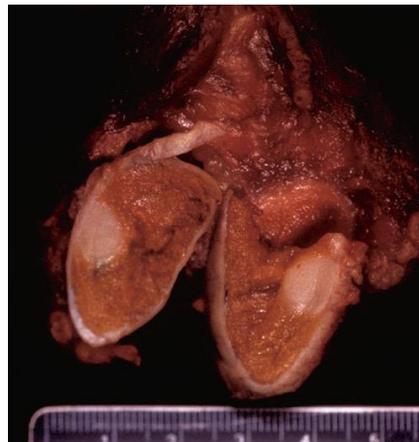
Регрессированная герминогенная опухоль

Определение. Регрессированная герминогенная опухоль – герминогенная опухоль, которая претерпела частичную или полную регрессию, представляющая после в основном хорошо отграниченные нодулярный фокусы рубца/фиброза в яичке.

- Менее чем 5% опухолей яичка подлежат полной или частичной спонтанной регрессии.
- Клиническая картина.**
- Часто первые признаки связаны с метастазами, с повышением герминогенных маркеров. Менее часто - увеличение яичка, повышение уровня маркеров и боль в яичке.
  - Ретроспективно много регрессированных опухолей яичек с ретроперитонеальными метастазами были оценены как первичные экстрастестикулярные опухоли. Важно определить яичко ли является местом первичной опухоли, потому что ХТ менее эффективна при опухоли яичка, чем в метастазах, поэтому может быть рецидив в яичке, если не выполнить орхэктомиию.
  - Если первичная опухоль полностью регрессировала, наиболее важный и клинически значимый дифдиагноз с неопухолевым рубцом. Даже если микроскопическая картина не убедительная, пациенты подлежат клиническому наблюдению.

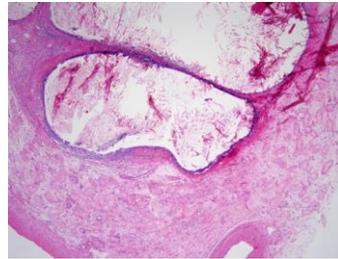
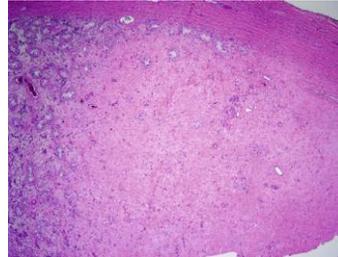
## *Макроскопия*

- В небольшом количестве случаев может быть увеличено яичко, что связано со значительной регрессированной опухолью. В большинстве случаев на срезе четко отграниченный от белого до коричневого солитарный или множественные нодули. Менее часто рубцово-, лентовидно или звездчатоподобные или линейные фокусы можно увидеть. Рубец может быть очень маленьким. Иногда можно даже при тщательном поиске не обнаружить узла.



## Гистология

- Во всех случаях четко ограниченный фиброзный рубец. Признаки в рубце, поддерживающие регрессированную опухоль:
  - лимфоплазматическую инфильтрацию (около 90% случаев)
  - гиалинизированные тубулярные призраки (около 70%) и сидерофаги (около 44%).
- Патогномоничные признаки:
  - грубые похожие на черепки (куски) кальцинаты внутри расширенных тубулярный профилей в рубце (15%) соответствуют регрессированному внутритубулярному эмбриональному раку с полным комедонекрозом и вторичными дистрофическими кальцинатами.
- Дополнительные признаки по периферии рубца:
  - атрофия и склероз семенных канальцев (100%)
  - герминогенноклеточная опухоль in situ (50%),
  - кластеры клеток Лейдига, превышающие нормальный тубулярный диаметр (около 45%),
  - интратубулярный литиаз/псаммоматозный тип кальцификатов (около 30%).



## Прогностические и предиктивные факторы

- Ипсилатеральная радикальная орхэктомия стандартный подход при выявлении ретроперитонеальной герминогенной опухоли при наличии пальпируемого или непальпируемого образования яичка. Регрессированная опухоль, как правило, диагностируется на высоких стадиях из-за латентной природы.
- Разницы между регрессированной и обычной опухолью нет.

## *Герминогенные опухоли, неродственные герминогенной опухоли in situ*

Сперматоцитная опухоль

Тератома, препубертатный тип

дермоидная киста

эпидермоидная киста

высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль  
(монодермальная тератома)

Смешанная тератома и опухоль желточного мешка

Опухоль желточного мешка, препубертатный тип

## *Сперматоцитная опухоль*

**Определение.** Сперматоцитная опухоль – герминогенная опухоль, происходящая от постпубертатного типа герминальных клеток. Эти клетки напоминают сперматогенные клетки, наиболее часто сперматогонии или ранние первичные сперматоциты

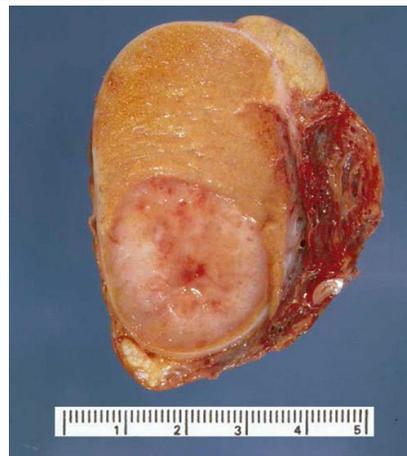
- Термины сперматоцитная семинома и сперматоцитомы не рекомендованы.
- Сперматоцитная опухоль составляет около 1% герминогенных опухолей. Средний возраст пациентов 52-59 лет, значительно старше, чем у пациентов с опухолями, происходящими из герминогенной опухоли in situ.
- Нет связи с крипторхизмом, расовой или этнической предрасположенностью. Эти опухоли встречаются исключительно в яичках, нет аналога в яичниках или других местах.

## *Клиническая картина*

- Опухоль встречается в широком возрастном диапазоне (19-92г), но пик заболеваемости на 6 десятке жизни.
- У большинства пациентов безболезненное образование в яичке, хотя у некоторых может быть боль.
- В 9% случаев опухоль билатеральная, чаще метахронная, чем синхронная. Уровни маркеров не увеличены.
- Сперматоцитная опухоль метастазирует редко, пока не дедифференцируется до саркомы, тогда метастазы в 50%.
- Пациенты с саркоматоидной сперматоцитной опухолью имеют длительную историю медленно растущей опухоли яичка, с настоящим внезапным увеличением в размере.

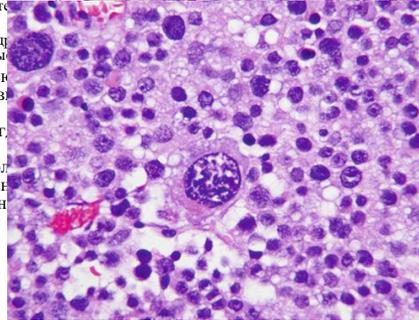
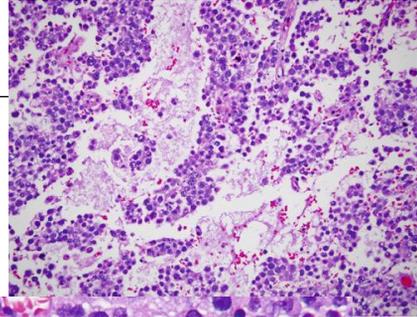
## *Макроскопия*

- Опухоль обычно 3-5 см (но может быть и больше), лобулярная или многоузловая. Поверхность среза варьирует от серовато-белого до геморрагического, и от мясистой до миксоидного. Иногда могут быть кисты, рост в эпидидимус и фокусы некроза. Саркоматоидные фокусы могут выглядеть мясистыми, иногда окружают очаги некроза.



## Гистология

- Опухоль солидная, многоузловая, с заметными очагами отека, который иногда производит псевдоглангулярное проявление когда жидкость собирается в центре округлых опухолевых гнезд. Часто кистозные изменения.
- Узнаваемый признак – полиморфная популяция опухолевых клеток, часто описываемый как тройственный (состоящий из трех частей):
  - мелкие клетки с округлыми мономорфно плотными ядрами и скудной цитоплазмой;
  - клетки промежуточного размера с округлыми ядрами, имеющими тонкий зернистый до филаментного ните хроматин и переменные заметные ядрышки, и
  - гигантские клетки с одним или множественными яд имеющими такие же признака, как и промежуточные
- Промежуточные и гигантские клетки обычно имеют плотную эозинофильную, амфотильную цитоплазму она может быть бледной в некоторых случаях. Цитоплазматическая мембрана обычно (но не всегда) определяется плохо. Митотические фигуры, в т.ч. атипические обычно часты, как и большое количество апоптозов. Строма обычно скудная, тонкофиброзная. Лимфоидная инфильтрация отсутствует или скудная гранулематозная реакция очень редко.



- В редких случаях выраженный полиморфизм популяции отсутствует, имеются только мелкие и промежуточные клетки. Эта морфология – анапластическая сперматоцитная опухоль, но нет доказательств, что биология опухоли другая, поэтому не выделяют этот вариант. Признаки, которые позволяют различить сперматоцитную опухоль и семиному.
- ИГХ: негативны OCN3/4, PLAP, AFP, ХГЧ, CD30), позитивны CD117, SALL-4 .

## *Прогностические и предиктивные факторы*

- Так как сперматоцитная опухоль метастазирует очень редко, прогноз благоприятный. В 3 из 4 случаев с метастазами была сосудистая инвазия. Важный признак – наличие саркоматоидный компонент.

## *Тератома, постпубертатный тип*

**Определение.** Препубертатная тератома – герминогенная опухоль, обычно видна в препубертатных яичках, состоящая из элементов, напоминающих соматическую ткань, происходящую из одного или более зародышевых листков (эндо-, экто- и мезодерма). Препубертатный тип тератомы показывает отсутствие связи с герминогенной опухолью *in situ*, дисгенетическими паренхиматозными изменениями, рубцеванием, или амплификацией 12р хромосомы. У постпубертатных пациентов иногда называют доброкачественные постпубертатные тератомы, но распознавание препубертатного типа тератомы охватывает случаи во всех возрастных группах.

- Синонимы: дермоидная киста, тип I герминогенной опухоли

- Тератомы, которые имеют место перед пубертатом широко отличаются от тех, которые имеют место у возрастных пациентов, и патогенезом и клиническим поведением.
- Однако, полностью аналогичные опухоли иногда могут быть у постпубертатных пациентов: они не имеют признаков цитологической атипии и не связаны с герминогенной опухолью *in situ*, нормальное окружение семенных канальцев, не рецидивируют и не метастазируют.
- Наиболее часто являются доброкачественными кистозными тератомами, которые видны в яичниках. Типичный возраст – 6 лет, но могут быть и в более старшем возрасте, наиболее старый описанный пациент – 59 лет. Можно предположить, что тератомы, обнаруженные у взрослых, могли быть не диагностированы в детском возрасте. Этнических, географических различий нет.
- **Клиническая картина.**
  - Большинство этих опухолей присутствует как комок, обнаруженный пациентом или родителями, или при обследовании. Большинство кистозные, но могут быть и солидными.

- **Макроскопия.**
- Опухоль может быть солидной или иметь разной степени выраженность кистозный компонент заполненный роговыми массами или мукоидным материалом. Согут быть кальцификаты, формирование костной ткани. В дермоидном подтипе могут быть растущие волосы, чего никогда не бывает в тератомах яичек постпубертатного типа.
- **Гистология.**
- Эти опухоли четко отличаются от тератом постпубертатного типа. Кальцификаты и волосные фолликулы, другие эктодермальные, энтодермальные и мезодермальные ткани, включая железистый и плоский эпителий, менинготели, жир, хрящ, кость, скелетные мышцы.
- Реснитчатый эпителий, плоскоклеточный кисты, и гладкие мышцы имеют тенденцию быть особенно заметными и часто строят органоидные структуры, где гладкие мышцы окружают кисты, выстланные реснитчатым эпителием, и иногда разделен на четкие слои, похоже на мускулярис мукоза собственной пластинки слизистой оболочки, с промежуточным накоплением соединительной ткани, напоминающей подслизистую. Дольковая группировка желез напоминает слюнные или панкреатические ацинусы. Виртуально все элементы без цитологической атипии.
- В отличие от тератом постпубертатного типа, нет *in situ*. Для этого, должна быть исследована паренхима во всех случаях, особенно в постпубертатных опухолях, где важно исключить возможность происхождения тератомы из герминогенной опухоли *in situ*, особенно при регрессирующем варианте. Не должно быть атрофии семенных канальцев, паренхиматозных рубцов, микролитиаза, некроза, или угнетенного сперматогенеза, хотя описан случай препубертатной тератомы с угнетением сперматогенеза.
- В сложных случаях исследование на 12p хромосомные нарушения.

## Типы препубертатной тератомы

- **Дермоидная киста**
  - Специализированный вариант препубертатной тератомы, который имеет структуры кожи и ее придатков.
- **Эпидермоидная киста**
  - Унилокулярная киста, выстланная плоским эпителием, но без придатков кожи или других элементов.
- **Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (монодермальная тератома) чистая или с другими элементами.**
  - 1% всех опухолей яичка. У детей и взрослых. Проблема диагностики с метастазом нейроэндокринной опухоли, особенно илеума.
  - Может быть атипичный карциноид, который метастазирует.



## Смешанная тератома и ОЖМ, препубертатный тип

**Определение.** Смешанная тератома и ОЖМ, препубертатный тип – герминогенная опухоль, не связанная с герминогенной опухолью *in situ* или 12p амплификацией, обычно в препубертатном яичке. Опухоль представляет собой комбинацию из тератомы и ОЖМ препубертатного типа.

- Встречается редко.
- Причина неизвестна. Думается, что ОЖМ развивается из тератомы через опухолевую прогрессию. Эта гипотеза поддерживается цитогенетическими данными: тератома диплоидна, ОЖМ анэуплоидна.
- Прогноз благоприятный.

## *ОЖМ препубертатного типа*

**Определение.** ОЖМ препубертатного типа – герминогенная опухоль, дифференцировка которой напоминает экстраэмбриональные структуры, включая желточный мешок, аллантаоис, экстраэмбриональную мезенхиму. Не связана с герминогенной опухолью *in situ*.

- Встречается редко. У детей 16-20 мес (от 3 мес до 8 лет)
- Морфология похожа на ОЖМ постпубертатного типа. 2 различия – отсутствие CIS и регрессивных изменений в окружающей ткани яичка

