

УДК 616.681-006.6-091.8-02-036.22:577.21

С.М. Потапов¹, Н.І. Горголь¹, О.М. Плітень¹, Д.І. Галата¹, О.А. Снітко²

¹Харківський національний медичний університет

²Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків

ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ ЯЄЧОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті розглянуто проблеми, що постають перед патоморфологом, який має справу з герміногенними пухлинами яєчок, з точки зору епідеміології, етіології, молекулярно-генетичних особливостей даних пухлин і їх сучасної номенклатури.

Ключові слова: герміногенні пухлини яєчок, епідеміологія, етіологія, класифікація, молекулярна біологія.

Вступ

До герміногенних пухлин яєчок (ГПЯ) відносять гетерогенну групу новоутворень, що розвиваються з так званих «зародкових» клітин (germ cells), тобто клітин, що беруть участь у формуванні статевих залоз і процесах гаметогенезу. Герміногенні клітини є плюрипотентними, тобто можуть виступати в ролі попередників не тільки епітеліальних, а й інших тканинних паростків. Відображенням цієї властивості є виняткова гістологічна різноманітність пухлин яєчка (ПЯ).

Епідеміологія ГПЯ. ГПЯ складають лише 1% від усіх злоякісних пухлин у чоловіків у всьому світі, але вони є найбільш поширеними видами раку серед білих чоловіків у промислово розвинених країнах у періоді від статевого дозрівання до 40 років [1].

В останні десятиліття загальна захворюваність на ГПЯ збільшилася у всьому світі і на сьогодні складає 1,5 випадку на 100 тис. чоловік (0,5–0,9 в Африці, Азії та Індії; 8,5–12,0 в Данії, Норвегії і Швейцарії) [2, 3]. В країнах Північної і Південної Америки захворюваність на ГПЯ збільшилась більш ніж у два рази. В США вона становить 6,6 випадку на 100 тис. чоловік серед білого населення [4]. А в регіонах, де захворюваність традиційно була низькою (Фінляндія, Іспанія, Словенія, Чилі і Австралія), темпи її зростання в останні роки наближаються до показників регіонів з високою захворюваністю [5].

У той же час деякі епідеміологічні дослідження в країнах з найвищим рівнем захво-

рюваності на ГПЯ свідчать про стабілізацію її показників [6].

Расовий фактор значною мірою модулює ймовірність виникнення ГПЯ: у представників білої раси вона приблизно в 10 разів вище, ніж в осіб африканської й азіатської рас [4, 7].

Відмінності в захворюваності на ГПЯ, що спостерігаються серед етнічних груп у рамках одного суспільства [4], підтверджують важливість генетичної схильності, у той час як географічні відмінності і зміни в популяціях іммігрантів вказують на причинне значення факторів навколишнього середовища, зокрема пов'язаних з індустріалізацією [8, 9], які, ймовірно, сприяють неповній вірилізації під час розвитку ембріона чоловічої статі [10].

Етіологія ГПЯ. Незважаючи на велику кількість досліджень у цій галузі, етіологія ГПЯ досі залишається неясною. Так само залишається невизначеною і причина збільшення захворюваності на них в останні десятиліття. На підставі численних досліджень можна виділити декілька основних груп факторів ризику розвитку ГПЯ.

Серед факторів ризику для ГПЯ велике значення має родинний анамнез. Так, вірогідність захворіти на ГПЯ для батьків і синів хворих на ГПЯ у 2–4 рази, а для братів пацієнтів приблизно у 8–10 разів вища, ніж у звичайній чоловічій популяції [11–16]. Цікаво, що родинні випадки маніфестують двома-трьома роками раніше в порівнянні з середнім віком хворих на ГПЯ [17].

© С.М. Потапов, Н.І. Горголь, О.М. Плітень та ін., 2018

Вивчення родинних випадків ГПЯ підтверджують значення генетичних факторів в етіології даного захворювання, які за оцінками приблизно у 25% спостережень є спадковими [18]. Наявність генетичних порушень становить близько 15% сімейного ризику для братів і 22% для синівського ризику [19]. Доказом значення генетичних факторів є те, що у монозиготних близнюків ризик розвитку ГПЯ вище в порівнянні з дизиготними [20, 21].

При аналізі груп зчеплення в родинах з ГПЯ були виявлені гени з високою пенетрантністю, а останнім часом – аутосомно-рецесивні гени схильності з низькою пенетрантністю [22, 23]. Так, мікрделеція gr/gr в AZFc ділянки Y-хромосоми була ідентифікована як алель сприйнятливості з низькою пенетрантністю, яка має місце у 2–3% ГПЯ [24].

Генетичні порушення, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ГПЯ, представлені рядом порушень статевого розвитку: мозаїцизм для анеуплоїдії статевих хромосом (45, X / 46, XY), AR мутації гена [25] і SRX-генні мутації [26, 27]. Взагалі ідентифіковано близько 20 варіантів генів, що достовірно беруть участь у біології ГПЯ (у тому числі KIT, KITLG), а крім них, інші гени, що беруть участь у проліферації і апоптозі ГК, підтриманні тіломір, диференціюванні сім'яників і детермінуванні статі [17, 28, 29].

Примітно, що генетичні порушення не мають ніякого зв'язку з іншими встановленими факторами ризику: крипторхізмом, паховою грижею, віком на момент встановлення діагнозу, а також передуючою або супутньою ГПЯ [30].

До речі, відмінності факторів ризику розвитку ГПЯ між білими і чорношкірими, яку ми вже розглянули, можна частково пояснити відмінностями в частоті алелей ризику (наприклад, у KITLG) [31] і, можливо, відмінностями розподілу варіантів гена AR [32].

Не менш важлива група факторів ризику включає ендокринні чинники, що діють *in utero* під час внутрішньоутробного розвитку гонад плода. Підвищення ризику виникнення ГПЯ пов'язане з впливом на формування плоду гіперсекреції естрогенів в організмі матері під час вагітності. У кількох дослідженнях показано, що гестоз вагітних, перенесений матір'ю в результаті гіперсекреції естрогенів, або тривалий прийом синтетичних естрогенів матір'ю в період вагітності підвищує ризик виникнення ГПЯ у нащадків [33].

Серед наукових обґрунтувань канцерогенного впливу естрогенів найбільший інтерес

викликає здатність жіночих статевих гормонів індукувати тетраплоїдію примітивних герміногенних клітин, що є однією з ознак пренеопластичного процесу в яєчку – попередника всіх підтипів ГПЯ, що походять з сім'яного епітелію [34].

Перинатальні чинники ризику ГПЯ також включають материнську кровотечу, черговість народження, число братів і сестер, народження двійні та, можливо, низьку масу при народженні [35, 36].

Важливу роль у виникненні ГПЯ відіграє група факторів, які тим чи іншим шляхом призводять до гіпотрофії і атрофії яєчка, наприклад крипторхізм [37]. При цьому більше ніж у 10 разів ризик підвищується при двосторонньому крипторхізмі [11].

Механізми цієї асоціації залишаються неясними. Вважається, що поєднання крипторхізму і схильності до ГПЯ може бути пов'язано з загальними етіологічними і патогенетичними факторами цих патологічних станів, однак не виключається і причинно-наслідковий зв'язок між аномаліями розвитку сім'яників і подальшим виникненням пухлин [7, 21, 38].

У той же час британськими дослідниками показано, що у пацієнтів з одностороннім крипторхізмом в анамнезі відсутній підвищений ризик розвитку ГПЯ, якщо його корекція здійснена до 10-річного віку [12].

Важливе місце серед ризиків виникнення ГПЯ відіграє синдром Клайнфельтера, субфертильність [39, 40] і тестикулярний мікролітіаз у субфертильних пацієнтів [41].

Безпліддя може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ПЯ, але в сукупності з іншими факторами. У чоловіка з безпліддям, як правило, яєчка гіпотрофічні, і такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку пренеопластичних процесів, які протягом найближчих 10 років можуть трансформуватися в інвазійний рак [42].

До ймовірних факторів ризику розвитку ПЯ відноситься і наявність контралатеральної пухлини [43, 44].

Серед дослідників поширена думка, що іноді розвитку ПЯ сприяє травма мошонки, яка веде до атрофії яєчка [11, 12], проте є дослідження, що спростовує цей факт [45].

Певною мірою розкриті механізми впливу атрофії яєчка на частоту виникнення ГПЯ. Зокрема, передбачається, що зниження продукції тестостерону призводить до збільшення активності гіпоталамуса і підвищення рівня гонадотропних гормонів, що, у свою чергу,

індукує тетраплоїдію герміногенних клітин – одного з найбільш характерних ознак пренеопластичних процесів в яєчках [43].

Різні розлади, що асоційовані з ознаками бісексуальності, у тому числі з гіперестрогенією, також сприяють розвитку тестикулярних неоплазм [7].

До потенційних факторів ризику відносять кілька видів патології сечостатевої системи, що асоційовані з високим ризиком розвитку ПЯ. Більшість з них виникають у період ембріогенезу. Це – анатомічні дефекти нирок (подвоєння нирок і сечоводів), пахова грижа (у 2–3 рази збільшує ризик захворювання), гіпоспадія і варикоцеле [34].

Серед факторів ризику, що можуть спричинити виникнення ГПЯ, називають різні інфекційні захворювання. Так, наявність в анамнезі орхіту при епідемічному паротиті переконливо доводить його роль у виникненні ГПЯ, хоча не виключається, що ця інфекція може мати значення як причина атрофії гонад [46].

В останні десятиліття вивчається можлива етіологічна роль ВІЛ у розвитку ПЯ. Доведено, що чоловіки з ВІЛ (СНІД) мають більш високий ризик розвитку семіоми [46, 47].

В зрілому віці до факторів, що підвищують ризик ГПЯ, включають професійні шкідливості (наприклад, професія пожежника, авіамеханіка) і вплив хлорорганічних пестицидів [43, 48, 49].

В той же час не виявлено асоціації між тестикулярними новоутвореннями і контактом з диметилформамідом, сполуками азоту, речовинами сільськогосподарського призначення, димом і т. д. Вважається, що і куріння не збільшує ризик розвитку ГПЯ. Однак слід пам'ятати, що тестикулярні новоутворення виникають у відносно молодому віці, тобто задовго до накопичення критичної дози канцерогенів тютюнового диму [7]. Але існує інтригуючий зв'язок між частим вживанням марихуани і підвищеним ризиком несеміоми [50, 51].

Два великих дослідження показали, що дефіцит фізичних вправ також підвищує ризик виникнення ПЯ в популяціях, де поширений сидячий спосіб життя [45, 52].

Роль особливостей харчування в етіології і патогенезі ГПЯ залишається неясною, однак на одну цікаву тенденцію слід звернути увагу:

Герміногенні пухлини, що є похідними герміногенних новоутворень *in situ*

1. Неінвазійна неоплазія герміногенних клітин

a. Неоплазія герміногенних клітин *in situ*

b. Особливі форми внутрішньоканальцевої неоплазії герміногенних клітин

ймовірно, ризик розвитку новоутворень яєчка збільшується при регулярному споживанні молочних продуктів. Найбільш раціональним поясненням канцерогенної дії молочних продуктів на органи репродуктивної системи є проліферативний ефект, пов'язаний з наявністю в молоці естрогенів [7].

Крім перерахованих основних етіологічних чинників ризику розвитку ГПЯ, одним з таких вважають високий зріст, хоча цей факт потребує додаткового підтвердження. У той же час показано, що надлишкова маса тіла не впливає на даний показник [7, 44].

Також існує припущення, що ранній пубертат хоча і не підвищує абсолютний ризик ПЯ, але може бути сприятливим фактором у виникненні раку в ранньому віці [37].

Слід сказати, що, незважаючи на велику кількість повідомлень, присвячених вивченню чинників ризику ГПЯ, питання про етіологію цієї нозологічної форми залишається відкритим для вивчення. Сьогодні встановленими факторами ризику можуть вважатися як від 15 до 50 років, приналежність до білої раси, крипторхізм в анамнезі, наявність «неоплазії герміногенних клітин *in situ*», пахові грижі, гіпотрофія яєчка і спадкові чинники.

Питання сучасної класифікації і термінології. Як відомо, проблеми діагностики ПЯ тісно пов'язані з питаннями морфологічної класифікації. У свою чергу морфологічна ідентифікація ГПЯ з виявленням тієї чи іншої конкретної гістологічної форми надзвичайно важлива як для лікування, так і для прогнозу.

В джерелах номенклатура ГПЯ дана відповідно до гістологічної класифікації ВООЗ 1998 р. [52], класифікації ВООЗ 2004 р. зі змінами [53] та новітньої морфологічної класифікації ВООЗ 2016 р. зі змінами [54]. Дана класифікація передбачає визначення гістологічного типу пухлини (герміногенна, негерміногенна, семіома, несеміома, одного гістологічного типу, більш ніж одного гістологічного типу, похідна герміногенних новоутворень *in situ*, не пов'язана з герміногенними новоутвореннями *in situ*) з урахуванням усіх її компонентів і їх співвідношення один до одного, а також дає нове визначення «тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії».

2. Пухлини одного гістологічного типу (чисті форми)	
a. Семінома	9061/3
b. Семінома з клітинами синцитіотрофобласта	
3. Несеміномні герміногенні пухлини	
a. Ембріональний рак	9070/3
b. Пухлина жовткового мішка, постпубертатний тип	9071/3
c. Трофобластичні пухлини	
– Хоріокарцинома	9100/3
– Нехоріокарциномні трофобластичні пухлини	
– Плацентарна трофобластична пухлина	9104/1
– Епітеліоїдна трофобластична пухлина	9105/3
– Кістозна трофобластична пухлина	
d. Тератома, постпубертатний тип	9080/3
e. Тератома з соматичним типом малігнізації	9084/3
4. Несеміномні герміногенні пухлини більш ніж одного гістологічного типу	
a. Змішані герміногенні пухлини	9085/3
5. Герміногенні пухлини невідомого типу	
a. Регресуючі герміногенні пухлини	9080/1

Герміногенні пухлини, що не пов'язані з герміногенними новоутвореннями *in situ*

a. Сперматоцитна пухлина	9063/3
b. Тератома, препубертатний тип	9084/0
– Дермоїдна кіста	
– Епідермоїдна кіста	
– Добре диференційована нейроендокринна пухлина (монодермальна тератома)	8240/3
c. Змішана тератома і пухлина жовткового мішка, препубертатний тип	9085/3
d. Пухлина жовткового мішка, препубертатний тип	9071/3

За весь період вивчення ГПЯ для визначення попереднього пренеопластичного процесу в яєчку використовували різні терміни, включаючи *carcinoma in situ* постпубертатного типу, що була введена Skakkebaek в 1972 р. [55], інтратубулярна герміногенна неоплазія, внутрішньоканальцева герміногенна неоплазія [56], пізніше – внутрішньоканальцева неоплазія герміногенних клітин, не класифікована і тестикулярна інтраепітеліальна неоплазія (ТИН) [57].

Однак жоден з цих термінів цілком не задовольняв дослідників через неепітеліальну природу деяких ГПЯ і невизначеність слова «не класифікована». Тому введено новий уніфікуючий термін: неоплазія герміногенних клітин *in situ* (NGCIS), який представляє собою злиття термінів *carcinoma in situ* і внутрішньоканальцева неоплазія герміногенних клітин, не класифікована. Термін NGCIS відноситься до неопластичних подій, пов'язаних з ГК ембріонального типу, що обмежені нішею сперматогенних стовбурових клітин [54].

Асоціація NGCIS з ГПЯ. Причини виникнення NGCIS і розвинення ГПЯ до кінця

не з'ясовані, за винятком випадків розладів статевого розвитку з відомими генетичними дефектами, що викликають недостатню вірилізацію гонад. Більшість пацієнтів з NGCIS або семіномою/несеміномою не мають відомих генетичних аномалій. У двосторонніх випадках ГПЯ мутація КІТ може бути ініційованою подією [58–61].

Гіпотеза про те, що клітини NGCIS розвиваються з примордіальних герміногенних клітин (гоноцитів), які не змогли диференціюватися в сперматогонії, підтверджується достовірними даними багатьох досліджень.

По-перше, клітини NGCIS морфологічно дуже схожі на примордіальні герміногенні клітини [62]. По-друге, клітини NGCIS і примордіальні герміногенні клітини експресують одні й ті ж ембріональні маркери і мають тісні перетинання в профілях транскрипції [63–65], а також аналогічні епігенетичні особливості [66, 67]. По-третє, асоціація NGCIS з розладами сексуального розвитку/синдромом дисгенезії яєчок (включаючи крипторхізм, гіпоспадію, чоловіче безпліддя, порушення розвитку яєчок і ГПЯ) узгоджується з припу-

щенням, що аномальний фетальний розвиток гонад є значущим патогенним фактором [10, 27, 68].

Таким чином, причиною виникнення NGCIS і ГПЯ, ймовірно, є порушення в плюрипотентній програмі розвитку примордіальних герміногенних клітин [69].

Молекулярна біологія ГПЯ. Завдячуючи сучасній молекулярній біології і вивченню генетичних маркерів, ГПЯ можуть бути розділені на три групи: дитячі/препубертатні, юнацькі/молодого віку і сперматоцитна пухлина літніх. Кожна група характеризується сукупністю клінічних, гістологічних і молекулярних особливостей, однак усі описані типи ГПЯ розвиваються з герміногенних клітин різних стадій розвитку [57, 70].

Патогенез ГПЯ препубертатного періоду (тератоми, чисті пухлини жовткового мішка і нечасто комбінація обох типів) має зв'язок з різними факторами, включаючи крипторхізм, високий рівень естрогенів, дисгенезію гонад [57].

ГПЯ юнацького/молодого віку в більшості популяцій більш ніж у половині випадків поділяють на семіноми і несеміноми, які близько в одній третині мають семіномний компонент [1]. Розподіл пухлин за віком є приблизно таким: середній вік для семіном – 35 років, для несеміном – 25 років і для несеміном з семіномним компонентом – 30 років [72].

Сперматоцитні пухлини вражають чоловіків старших за 50 років [72]. На відміну від пухлин першого і другого типу джерелом новоутворення сперматоцитної семіноми є не примордіальні герміногенні клітини, а більш зрілі учасники гаметогенезу – сперматогонії і сперматоцити [72–74].

Змішані пухлини, що складаються зі статевих клітин і клітин зародкових шнурів/елементів гонадної строми, які виникають в яєчках літніх людей, є рідкісними пухлинами. Трансформація в семіному або несеміномні ПЯ в таких випадках не спостерігається [75].

Великий інтерес викликають роботи з вивчення генетичних маркерів ПЯ. Проведене дослідження загальних властивостей профілю транскрипції генів ГПЯ людини показало, що експресія гена людських ембріональних стовбурових клітин має схожість з ембріональною експресією, меншою мірою ця подібність визначається при семіномі. Всього виявлено 895 генів, що експресуються як людськими ембріональними стовбуровими клітинами, так і ГПЯ. Стовбурові клітини – плюри-

потентні клітини, здатні до диференціювання по трьох лініях герміногенних стовбурових клітин. Цей поділ ГПЯ визначається такими ембріональними стовбуровими клітинними лініями: FOXM1, CREBL2 і TEAD4, з яких згодом може сформуватися той чи інший тип ГПЯ [76, 77].

Вивчення більш ніж 74 ембріональних стовбурових клітинних ліній показало, що з 36 їх типів можуть розвиватися ГПЯ. Для розвитку ембріональної карциноми важливими є лінії NTERA2, NCIT, 2102EP, TERA1, 833KE, GCT27, 1777N, для карциноми жовткового мішка – GCT44 і 1141H. POU5F1 і FLJ10713 є головними факторами експресії генів диференціювання стовбурових клітин і клітин ембріональної карциноми і семіноми. Кластерний аналіз показав, що POU5F1 не експресується в клітинах пухлини жовткового мішка, солідних пухлинах і в нормальній тканині яєчка. Такі клітинні лінії, як FOXD3 і OCT4 розвиваються з примітивної ектодерми, що ідентифікують плюрипотентні клітинні лінії раннього ембріонального розвитку. Ембріональні стовбурові клітинні лінії NTERA2, 1777N, 2102 EP, 833KE, GCT27 і TERA1 притаманні тератокарциномам яєчка, а лінія NCIT пов'язана з позагонадними ГПЯ [76].

Всі генетичні дослідження підтверджують, що в основі розвитку ГПЯ у чоловіків у постпубертатному періоді у 80% лежать генетичні аномалії в короткому плечі ізохромосоми 12 [і(12p)], або явища анеуплоїдії 12p [21, 57, 78]. При цьому ізохромосома 12p виявляється як у семіномних, так і у несеміномних варіантах ГПЯ [76].

Ця ділянка хромосоми містить ген, відповідальний за продукцію цикліну D2, яка порушує супресорну функцію білка ретинобластоми (pRb), внаслідок чого втрачається контроль над проліферативною активністю герміногенних клітин [43].

Одним з підтверджень ролі генетичних факторів у розвитку ПЯ є те, що при NGCIS – попереднику ГПЯ – виявлені такі самі хромосомні зміни, як і при раку яєчка: у 66% випадків при NGCIS яєчка виявляються альтерації в локусі p53 [79].

Таким чином, причиною виникнення NGCIS і ГПЯ, ймовірно, є порушення в плюрипотентній програмі розвитку ембріональних герміногенних клітин. Ці порушення можна ідентифікувати по наявності в клітинах специфічних маркерів, таких як M2A, C-KIT і OCT4 / NANOG [57, 69].

NGCIS, що прилягають до семіноми і несеміноми, морфологічно подібні, проте імуногістохімічний аналіз виявляє відмінності між ними, наприклад, рівні експресії TRA-1-60 (TRA-1-60 і TRA-1-81-антитіла, які експресуються на людських стовбурових ембріональних клітинах і клітинах ембріональної карциноми, тератокарциноми, використовуються як маркери недиференційованих плюрипотентних стовбурових клітин людини) зазвичай набагато вищі в NGCIS, що прилягають до несеміном [80, 81].

Цитогенетично NGCIS семіноми і несеміноми також різні. NGCIS семіноми має більшу кількість копій хромосоми 15, ніж NGCIS несеміноми [82]. А ось інтрадубулярні сперматоцитні пухлини найчастіше не пов'язані з NGCIS [57]. Генетично пухлини даного типу характеризуються диплоїдією і анеуплоїдією або втратою хромосоми 9 значно частіше, ніж і(12p) [57, 83].

В ГПЯ препубертатного періоду (тератомах, чистих пухлинах жовткового мішка або суміші обох типів) у прилеглий до пухлини тканині яєчка також не виявляються хромосомні аномалії, пов'язані з і(12p) [57, 84].

Генетичними дослідженнями встановлено, що тератоми – диплоїдні, 46XY, у той час як пухлини жовткового мішка зазвичай анеуплоїдні з постійними хромосомними аномаліями: делеція 1p36 і втрата частин 4q і 6q [84].

Є пухлини, які пов'язані зі статевими клітинами і клітинами зародкових шнурів/елементів гонадної строми, – дисгерміноми. Вони розвиваються майже виключно в дисгенетичних гонадах індивідуумів, які фенотипічно виглядають як жінки, але у них є Y-хромосома і відсутні тільця Барра. Дані особи схильні до високого ризику розвитку семіноми або несеміноми. Несеміномні пухлини, що виникають у дисгерміномах, диплоїдні з і(12p) та з додатковою копією хромосоми 7. Це вказує на те, що ГПЯ, які виникають у дисгенетичних гонадах, патогенетично сходні з пухлинами, що розвиваються в нормальному яєчку [85].

Вивчення молекулярних основ клітинного циклу і його регуляції направлено на ідентифікацію біологічних процесів, що лежать в основі клітинної резистентності до впливу цитостатиків. Так, встановлено, що ГПЯ високочутливі до цисплатин-базуючої хіміотерапії, що дозволяє розглядати їх як чудову модель

вивчення механізмів стійкості до хіміотерапії. Хоча генетичні пошкодження в ГПЯ частково вивчені, залишаються питання щодо генетичної основи резистентності до хіміотерапії, яка може бути причиною залишкової пухлинної маси в ГПЯ. При вивченні геномного апарату цисплатин-чутливих і резистентних клітинних ліній виявлені різні експресії генів. Для хіміорезистентних клітинних ліній характерні хромосомні порушення в регіоні 16q22-23. Вважається, що вивчення цього регіону хромосоми допоможе в подальшому краще зрозуміти механізм резистентності клітинних ліній до цисплатину і вибрати найкращу лікувальну тактику [86].

Відомо, що ГПЯ – захворювання юнаків і дорослих чоловіків відрізняються високою чутливістю до хіміотерапії. Передбачається, що особлива чутливість цього виду раку пов'язана з високою експресією незмінного гена p53 в пухлинних клітинах. У результаті дослідження щодо з'ясування ролі гена p53 в резистентності або чутливості до хіміотерапії отримані дані, які, хоча і не суперечать раніше показаній підвищеній експресії нормального гена p53 в клітинах ГПЯ, демонструють, що високий рівень p53 не є причиною високої чутливості цих пухлин до хіміотерапії і інактивізація p53 не завжди є механізмом розвитку резистентності до препаратів платини [87].

Як вже відмічалось, примітною рисою деяких ПЯ є мутація в онкогені K17, яка зачіпає кодон 816. Ця мутація асоційована з білатеральним ураженням: вона спостерігається в 93% парних пухлин і лише в 1,3% монолатеральних новоутворень сім'яників. Мабуть, дане генетичне пошкодження виникає на ранніх етапах ембріонального розвитку, до міграції герміногенних клітин у гермінальний гребінь. На жаль, на відміну від мутацій в 9 і 11 екзонах, що спостерігаються в гастроінтестинальних стромальних пухлинах, мутація K17 при пухлинах яєчка зачіпає екзон 17 і не асоційована з чутливістю пухлини до специфічного тирозинкіназного інгібітора «Глі-век» [88].

Виходячи з викладеного слід зауважити, що розуміння молекулярно-біологічних і молекулярно-генетичних основ канцерогенезу ГПЯ сприяють не тільки діагностиці цих пухлин, а й розробці схем лікування і пошуку індивідуалізованих терапевтичних підходів.

Література

1. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973–2007 / В. Trabert, J. Chen, S.S. Devesa et al. // *Andrology*. – 2015. – Vol. 3. – P. 4–12.

2. Лечение семиномы яичка 1 стадии / Е.А. Бурова, А.А. Буланов, А.А. Трякин и др. // Онкоурология. – 2010. – № 3. – С. 7–11.
3. *Woodward P.J.* Germ cell tumours // Pathology and genetics of the urinary system and male genital organ / P.J. Woodward, A. Heidenreich, L.H.J. Looijenga // WHO classification of tumours. VI. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and genital organs / Eds.: J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn. – Lyon: IARC Press, 2004. – P. 221–249.
4. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973–2007 / A. Stang, B. Trabert, N. Wentzensen et al. // Int. J. Androl. – 2012. – Vol. 35. – P. 616–625.
5. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality / F. Bray, L. Richiardi, A. Ekblom et al. // Int. J. Cancer. – 2006. – Vol. 118. – P. 3099–3111.
6. International testicular cancer incidence trends: generational transitions in 38 countries 1900–1990 / A. Znaor, J. Lortet-Tieulent, M. Laversanne et al. // Cancer Causes Control. – 2015. – Vol. 26. – P. 151–158.
7. *Имянитов Е.Н.* Эпидемиология и биология герминогенных опухолей / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 1–5.
8. Risk of germ cell testicular cancer according to origin: a migrant cohort study in 1,100,000 Israeli men / H. Levine, A. Afek, A. Shamiss et al. // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 132. – P. 1878–1885.
9. Germ-cell testicular cancer in offspring of Finnish immigrants to Sweden / S.M. Montgomery, F. Granath, A. Ehlin et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2005. – Vol. 14. – P. 280–282.
10. *Rijlaarsdam M.A.* An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer / M.A. Rijlaarsdam, L.H. Looijenga // Semin. Cancer Biol. – 2014. – Vol. 29. – P. 59–74.
11. *Albers P.* Guidelines on Testicular Cancer / P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba // Europ. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 885–894.
12. EAU Guidelines on Male Infertility / G.R. Dohle, G.M. Colpi, T.B. Hargreave et al. // Europ. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 703–711.
13. Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden / K. Heimdal, H. Olsson, S. Tretli et al. // Br. J. Cancer. – 1996. – Vol. 73. – P. 964–969.
14. *Hemminki K.* Familial risks in testicular cancer as aetiological clues / K. Hemminki, B. Chen // Int. J. Androl. – 2006. – Vol. 29. – P. 205–210.
15. Familial testicular cancer in a single-center population / D.J. Sonneveld, D.T. Sleijfer, H. Schrafford Koops [et al.] // Eur. J. Cancer. – 1999. – Vol. 35. – P. 1368–1373.
16. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study / T. Westergaard, J.H. Olsen, M. Frisch et al. // Int. J. Cancer. – 1996. – Vol. 66. – P. 627–631.
17. Familial testicular germ cell tumors (FTGCT) – overview of a multidisciplinary etiologic study / M.H. Greene, P.L. Mai, J.T. Loud et al. // Andrology. – 2015. – Vol. 3. – P. 47–58.
18. *Czene K.* Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database / K. Czene, P. Lichtenstein, K. Hemminki // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 99. – P. 260–266.
19. Identification of nine new susceptibility loci for testicular cancer, including variants near DAZL and PRDM14 / E. Ruark, S. Seal, H. McDonald et al. // Nat. Genet. – 2013. – Vol. 45. – P. 686–689.
20. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic etiology / A.J. Swerdlow, B.L. De Stavola, M.A. Swanwick, N.E. Maconochie // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1723–1728.
21. *Bosl G.J.* Testicular germ-cell cancer / G.J. Bosl, R.J. Motzer // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, № 4. – P. 242–253.
22. *Litchfield K.* Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application / K. Litchfield, J. Shipley, C. Turnbull // Andrology. – 2015. – Vol. 3. – P. 34–46.
23. A hierarchical frailty model for familial testicular germ cell tumors / M. Valberg, T. Grotmol, S. Tretli et al. // Am. J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 179. – P. 499–506.
24. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor / K.L. Nathanson, P.A. Kanetsky, R. Hawes et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 1034–1043.
25. Identification of a novel androgen receptor mutation in a family with multiple components compatible with the testicular dysgenesis syndrome / G. Lottrup, A. Jorgensen, J.E. Nielsen et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98. – P. 2223–2229.

26. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism / M. Cools, J. Pleskacova, H. Stoop et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96. – P. 1171–1180.
27. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model / Y.G. van der Zwan, K. Biermann, K.P. Wolffenbuttel et al. // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 692–701.
28. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor / C.C. Chung, P.A. Kanelsky, Z. Wang et al. // *Nat. Genet.* – 2013. – Vol. 45. – P. 680–685.
29. Pathway-based analysis of GWAs data identifies association of sex determination genes with susceptibility to testicular germ cell tumors / R. Koster, N. Mitra, K. D'Andrea et al. // *Hum. Mol. Genet.* – 2014. – Vol. 23 – P. 6061–6068.
30. Variants in or near KITLG, BAK1, DMRT1, and TERT-CLPTM1 L predispose to familial testicular germ cell tumour / C.P. Kratz, S.S. Han, P.S. Rosenberg et al. // *J. Med. Genet.* – 2011. – Vol. 48. – P. 473–476.
31. *Rapley E.A.* Predisposition alleles for testicular germ cell tumour / E.A. Rapley, K.L. Nathanson // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2010. – Vol. 20. – P. 225–230.
32. Polymorphic variation in the androgen receptor gene: association with risk of testicular germ cell cancer and metastatic disease / A. Västermark, Y.L. Giwercman, O. Hagströmer et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 47. – P. 413–419.
33. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol / W.C. Strohsnitter, K.L. Noller, R.N. Hoover et al. // *Natl. Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 93. – P. 545–551.
34. *Henderson B.E.* Estrogens as a cause of human cancer / B.E. Henderson, R. Ross, L. Bernstein // *Cancer Res.* – 1988. – Vol. 48. – P. 246–253.
35. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the mother / M.B. Cook, O. Akre, D. Forman et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 38. – P. 1532–1542.
36. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son / M.B. Cook, O. Akre, D. Forman et al. // *Int. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 39. – P. 1605–1618.
37. United Kingdom Testicular Cancer Study Group. A etiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise / D. Forman, M. Pike, G. Davey et al. // *BMJ.* – 1994. – Vol. 308. – P. 1393–1399.
38. *Dieckmann K.P.* The prevalence of familial testicular cancer / K.P. Dieckmann, U. Pichlmeier // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80, № 10. – P. 1954–1960.
39. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis / J.A. Baker, G.M. Buck, J.E. Vena, K.B. Moysich // *Cancer Causes Control.* – 2005. – Vol. 16. – P. 295–299.
40. *Doria-Rose V.P.* Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States) / V.P. Doria-Rose, M.L. Biggs, N.S. Weiss // *Cancer Causes Control.* – 2005. – Vol. 16. – P. 651–656.
41. *Casleren N.J.* Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline / N.J. Casleren, L.H. Looijenga, G.R. Dohle // *Int. J. Androl.* – 2009. – Vol. 32. – P. 279–287.
42. *Jorgensen N.* Clinical and biological significance of carcinoma of the testis / N. Jorgensen // *Cancer surveys.* – 1990. – Vol. 9. – P. 287–302.
43. *Воробьев А.В.* Обзор важнейших событий в онкоурологии / А.В. Воробьев // *Практическая онкология.* – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 55–64.
44. *Dieckmann K.P.* Is risk of testicular cancer related to the body size? / K.P. Dieckmann, U. Pichlmeier // *Eur. Urol.* – 2002. – Vol. 42, № 6. – P. 564–569.
45. Physical activity, medical history and risk of testicular cancer / R.P. Gallagher, S. Huchcroft, N. Phillips et al. // *Cancer Causes Control.* – 1995. – Vol. 66. – P. 398–406.
46. *Cancer of the Testis* / G.J. Bosl, D.F. Bajorin, J. Sheinfeld et al. // *Cancer Principles & Practice of Oncology* / Eds.: V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. – Philadelphia: Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 1269–1294.
47. *Матвеев В.Б.* Опухоли яичка и паратестикулярных тканей / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // *Клиническая онкоурология* / под ред. Б.П. Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 617–684.
48. *McGlynn K.A.* Adolescent and adult risk factors for testicular cancer / K.A. McGlynn, B. Trabert // *Nat. Rev. Urol.* – 2012. – Vol. 9. – P. 339–349.
49. Sharpe R.M. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? / R.M. Sharpe, N.E. Skakkebaek // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341. – P. 1392–1395.

50. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors / J.R. Daling, D.R. Doody, X. Sun et al. // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115. – P. 1215–1223.
51. Marijuana use and testicular germ cell tumors / B. Trabert, A.J. Sigurdson, A.M. Sweeney et al. // *Cancer*. – 2011. – Vol. 117. – P. 848–853.
52. *Mostofi F.K.* Histological typing of testis tumours / F.K. Mostofi, I.A. Sesterhenn, L.H. Sobin // WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. – Berlin–Heidelberg–New-York–Tokyo: Springer, 1998.
53. WHO Histological classification of testis tumours // Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs / Eds.: J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn. – Lyons: IARC Press, 2004. – P. 250–262.
54. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Eds.: Eble Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter. – Lyons: IARC Press, 2016. – P. 184–258.
55. *Skakkebaek N.E.* Possible carcinoma-in-situ of the testis / N.E. Skakkebaek // *Lancet*. – 1972. – Vol. 12. – P. 516–517.
56. *Ulbright T.M.* Germ cell neoplasms of the testis / T.M. Ulbright // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1993. – Vol. 17. – P. 1075–1091.
57. *Reuter V.E.* Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors / V.E. Reuter // *Mod. Pathol.* – 2005 – Vol. 18, № 2. – P. 51–60.
58. C-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma / K. Biermann, F. Goke, D. Nettersheim et al. // *J. Pathol.* – 2007. – Vol. 213. – P. 311–318.
59. Somatic KIT mutations occur predominantly in seminoma germ cell tumors and are not predictive of bilateral disease: report of 220 tumors and review of literature / J. Coffey, R. Linger, J. Pugh et al. // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2008. – Vol. 47. – P. 34–42.
60. Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors / L.H. Looijenga, H. de Leuw, M. Oorschot et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 7674–7678.
61. Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours / E.A. Rapley, S. Hockley, W. Warren et al. // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90. – P. 2397–2401.
62. *Nielsen H.* The fine structure of possible carcinoma-in-situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men / H. Nielsen, M. Nielsen, N.E. Skakkebaek // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1974. – Vol. 82. – P. 235–248.
63. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling / K. Almstrup, C.E. Hoei-Hansen, U. Wirkner [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 4736–4743.
64. The pluripotency homeobox gene NANOG is expressed in human germ cell tumors / A.H. Hart, L. Hartley, K. Parker et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – P. 2092–2098.
65. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors / L.H. Looijenga, H. Stoop, H.P. de Leeuw et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 2244–2250.
66. Carcinoma in situ testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells / K. Almstrup, J.E. Nielsen, O. Mlynarska et al. // *Br. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 103. – P. 1269–1276.
67. Global DNA methylation in fetal human germ cells and germ cell tumours: association with differentiation and cisplatin resistance / H. Wermann, H. Stoop, A.J. Gillis et al. // *J. Pathol.* – 2010. – Vol. 221. – P. 433–442.
68. *Rajpert-De Meyts E.* Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects / E. Rajpert-De Meyts // *Hum. Reprod. Update*. – 2006. – Vol. 12. – P. 303–323.
69. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours / L.H. Looijenga, A.J. Gillis, H. Stoop et al. // *Int. J. Androl.* – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 304–31
70. *Harms D.* Germ cell tumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours / D. Harms, U. Janig // *Virchows Arch. Pathol. Anat.* – 1986. – Vol. 409. – P. 223–239.
71. *Purysko A.S.* Radiologic imaging of patients with bladder cancer / A.S. Purysko, H.M. Leão Filho, B.R. Herts // *Semin. Oncol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 543–558.

72. Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. A report of five cases / L.D. True, C.N. Otis, W. Delprado et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1988. – Vol. 12. – P. 75–82.
73. Genetic basis of human testicular germ cell cancer: insights from the fruitfly and mouse / C.M. Browne, G.R. Hime, P. Koopman, K.L. Loveland // *Cell Tissue Res.* – 2005. – Vol. 322. – P. 5–19.
74. *Oosterhuis J.W.* Testicular germ-cell tumours in a broader perspective / J.W. Oosterhuis, L.H. Looijenga // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – P. 210–222.
75. *Bolen J.W.* Mixed germ cell-sex cord stromal tumor. A gonadal tumor distinct from gonoblastoma / J.W. Bolen // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1998. – Vol. 75. – P. 565–573.
76. Gene expression patterns in human embryonic stem cells and human pluripotent germ cell tumors / J.M. Sperger, X. Chen, J.S. Draper et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, № 23. – P. 13350–13355.
77. Insights on neoplastic stem cells from gel-based proteomics of childhood germ cell tumors / W.E. Haskins, S. Eedala, Y.L. Avinash Jadhav et al. // *Pediatr. Blood Cancer.* – 2012. – Vol. 58, № 5. – P. 722–728.
78. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors / G.J. Bosl, D.H. Ilson, E. Rodriguez, R.J. Motzer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 1994. – Vol. 86. – P. 349–355.
79. Alterations of the p53 tumour suppressor gene in carcinoma in situ of the testis / M.A. Kuczyk, J. Serth, C. Bokemeyer et al. // *Cancer.* – 1996. – Vol. 78, № 9. – P. 958–966.
80. *Rajpert-De Meyts E.* Heterogeneity of expression of immunohistochemical tumour markers in testicular carcinoma in situ: pathogenetic relevance / E. Rajpert-De Meyts, M. Kvist, N.E. Skakkebeck // *Virchows Arch.* – 1996. – Vol. 428. – P. 133–139.
81. *Schopperle W.M.* The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma / W.M. Schopperle, W.C. Dewolf // *Stem. Cells.* – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 723–730.
82. In situ numeric analysis of centromeric regions of chromosomes 1, 12 and 15 of seminomas, nonseminomatous germ cell tumors, and carcinoma in situ of human testis / L.H.J. Looijenga, A.J.M. Gillis, W.L.J. Van Putten, J.W. Oosterhuis // *Lab. Invest.* – 1993. – Vol. 68. – P. 211–219.
83. Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: comparative genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics / C. Rosenberg, M.C. Mostert, T.S. Bakker et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 1998. – Vol. 18, № 23. – P. 286–291.
84. Comparative genomic and in situ hybridization of germ cell tumors of the infantile testis / M.C. Mostert, C. Rosenberg, H. Stoop et al. // *Lab. Invest.* – 2000. – Vol. 80. – P. 1055–1064.
85. A 46,XY female with mixed gonadal dysgenesis and a 48,XY, + 7, + i(12p) chromosome pattern in a primary gonadal tumor / A. Hamers, B. De Jong, R.F. Suijkerbuijk et al. // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1991. – Vol. 57. – P. 219–224.
86. Overexpression of genes on 16q associated with cisplatin resistance of testicular germ cell tumor cell lines / C. Wilson, J. Yang, J.C. Strefford et al. // *Genes Chromosomes Cancer.* – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 211–216.
87. Role of p53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors / A.F. Kersemaekers, F. Mayer, M. Molier et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 6. – P. 1551–1561.
88. New insights into the pathology and molecular biology of human germ cell tumors / F. Honecker, J.W. Oosterhuis, F. Mayer et al. // *World J. Urol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 15–24.

References

1. Trabert B., Chen J., Devesa S.S., Bray F., McGlynn K.A. (2015). International patterns and trends in testicular cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1973–2007. *Andrology*. 3: 4–12.
2. Burova E.A., Bulanov A.A., Tryakin A.A., Fedyanin M.Y., Tyulyandin S.A., Matveyev V.B. (2015). Lechenie seminomy yaichka 1 stadii [Treatment for stage I testicular seminoma]. *Onkourolohiia – Cancer Urology*. 3: 7–11.
3. Woodward P.J., Heidenreich A., Looijenga L.H.J. (2004) Germ cell tumours. In: Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. (eds.) WHO classification of tumours. VI. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and genital organs – Pathology and genetics of the urinary system and male genital organ*. Lyon: IARC Press: 221–249.
4. Stang A., Trabert B., Wentzensen N., Cook M.B., Rusner C., Oosterhuis J.W. et al. (2012). Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973–2007. *Int. J. Androl.* 35: 616–625.

5. Bray F., Richiardi L., Ekbom A., Pukkala E., Cuninkova M., Moller H. (2006). Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int. J. Cancer*. 118: 3099–3111.
6. Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M., Jemal A., Bray F. (2015). International testicular cancer incidence trends: generational transitions in 38 countries 1900–1990. *Cancer Causes Control* 26: 151–158.
7. Imyanitov E.N. (2006). Epidemiologiya i biologiya germinogennyh opuholej [Epidemiology and biology of germinal cell tumors]. *Prakticheskaja onkologija – Practical Oncology*. 7: 1–5. [in Russian].
8. Levine H., Afek A., Shamiss A., Derazne E., Tzur D., Zavdy O. et al. (2013). Risk of germ cell testicular cancer according to origin: a migrant cohort study in 1 100 000 Israeli men. *Int. J. Cancer*. 132: 1878–1885.
9. Montgomery S.M., Granath F., Ehlin A., Sparen P., Ekbom A. (2005). Germ-cell testicular cancer in offspring of Finnish immigrants to Sweden. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 14: 280–282.
10. Rijlaarsdam M.A., Looijenga L.H. (2014). An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin. Cancer Biol.* 29: 59–74.
11. Albers P., Albrecht W., Algaba F. (2005). Guidelines on Testicular Cancer. *Europ. Urol.* 48: 885–894.
12. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Jungwirth A., Weidner W. (2005). EAU Guidelines on Male Infertility. *Europ. Urol.* 48: 703–711.
13. Heimdal K., Olsson H., Tretli S., Flodgren P., Borresen A.L., Fossa S.D. (1996). Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. *Br. J. Cancer*. 73: 964–969.
14. Hemminki K., Chen B. (2006). Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int. J. Androl.* 29: 205–210.
15. Sonneveld D.J., Sleijfer D.T., Schrafford Koops H., Sijmons R.H., van der Graaf W.T., Sluiter W.J. et al. (1999). Familial testicular cancer in a single-center population. *Eur. J. Cancer*. 35: 1368–1373.
16. Westergaard T., Olsen J.H., Frisch M., Kroman N., Nielsen J.W., Melbye M. (1996). Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int. J. Cancer*. 66: 627–631.
17. Greene M.H., Mai P.L., Loud J.T., Pathak A., Peters J.A., Mirabello L. et al. (2015). Familial testicular germ cell tumors (FTGCT) – overview of a multidisciplinary etiologic study. *Andrology*. 3: 47–58.
18. Czene K., Lichtenstein P., Hemminki K. (2002). Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int. J. Cancer*. 99: 260–266.
19. Ruark E., Seal S., McDonald H., Zhang F., Elliot A., Lau K. et al. (2013). Identification of nine new susceptibility loci for testicular cancer, including variants near DAZL and PRDM14. *Nat. Genet.* 45: 686–689.
20. Swerdlow A.J., De Stavola B.L., Swanwick M.A., Maconochie N.E. (1997). Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic etiology. *Lancet*. 350: 1723–1728.
21. Bosl G.J., Motzer R.J. (1997). Testicular germ-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 337: 242–253.
22. Litchfield K., Shipley J., Turnbull C. (2015). Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application. *Andrology*. 3: 34–46.
23. Valberg M., Grotmol T., Tretli S., Veiered M.B., Moger T.A., Aalen O.O. (2014). A hierarchical frailty model for familial testicular germ cell tumors. *Am. J. Epidemiol.* 179: 499–506.
24. Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R, Vaughn D.J., Letrero R. et al. (2005). The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am. J. Hum. Genet.* 77: 1034–1043.
25. Lottrup G., Jorgensen A., Nielsen J.E., Jorgensen N., Duno M., Vinggaard A.M. et al (2013). Identification of a novel androgen receptor mutation in a family with multiple components compatible with the testicular dysgenesis syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98: 2223–2229.
26. Cools M., Pleskacova J., Stoop H., Hoebeke P., Van Laecke E., Drop S.L. et al. (2011). Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 1171–1180.
27. Van der Zwan Y.G., Biermann K., Wolffenbuttel K.P., Cools M., Looijenga L.H. (2015). Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur. Urol.* 67: 692–701.

28. Chung C.C., Kanetsky P.A., Wang Z., Hildebrandt M.A., Koster R., Skotheim R.I. et al. (2013). Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat. Genet.* 45: 680–685.
29. Koster R., Mitra N., D'Andrea K., Vardhanabhuti S., Chung C.C., Wang Z. et al. (2014). Pathway-based analysis of GWAs data identifies association of sex determination genes with susceptibility to testicular germ cell tumors. *Hum. Mol. Genet.* 23: 6061–6068.
30. Kratz C.P., Han S.S., Rosenberg P.S., Berndt S.I., Burdett L. et al. (2011). Variants in or near KITLG, BAK 1, DMRT1, and TERT-CLPTM1 L predispose to familial testicular germ cell tumour. *J. Med. Genet.* 48: 473–476.
31. Rapley E.A., Nathanson K.L. (2010). Predisposition alleles for testicular germ cell tumour. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 20: 225–230.
32. Vastermark A., Giwercman Y.L., Hagstromer O., Rajpert De-Meyts E., Eberhard J., Stahl O. et al. (2011). Polymorphic variation in the androgen receptor gene: association with risk of testicular germ cell cancer and metastatic disease. *Eur. J. Cancer.* 47: 413–419.
33. Strohsnitter W.C., Noller K.L., Hoover R.N., Robboy S.J., Palmer J.R., Titus-Ernstoff L. et al. (2001). *Natl. Cancer Inst.* 93: 545–551.
34. Henderson B.E., Ross R., Bernstein L. (1988). Estrogens as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 48: 246–253.
35. Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., McGlynn K.A. (2009). A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the mother. *Int. J. Epidemiol.* 38: 1532–1542.
36. Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., McGlynn K.A. (2010). A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son. *Int. J. Epidemiol.* 39: 1605–1618.
37. Forman D., Pike M.C., Davey G., Dawson S., Baker K. (1994). A etiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ.* 308: 1393–1399.
38. Dieckmann K.P., Pichlmeier U. (1997). The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer.* 80 (10): 1954–1960.
39. Baker J.A., Buck G.M., Vena J.E., Moysich K.B. (2005). Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control.* 16: 295–299.
40. Doria-Rose V.P., Biggs M.L., Weiss N.S. (2005). Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States). *Cancer Causes Control.* 16: 651–656.
41. Casleren N.J., Looijenga L.H., Dohle G.R. (2009). Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int. J. Androl.* 32: 279–287.
42. Jorgensen N. (1990). Clinical and biological significance of carcinoma of the testis. *Cancer surveys.* 9: 287–302.
43. Vorobiev A.V. (2005). Obzor vazhneishikh sobytii v onkourolohii [Review of the most important events in oncologic urology]. *Prakticheskaja onkologija – Practical Oncology.* 6: 55–64. [in Russian].
44. Dieckmann K.P., Pichlmeier U. (2002). Is risk of testicular cancer related to the body size? *Eur. Urol.* 42 (6): 564–569.
45. Gallagher R.P., Huchcroft S., Phillips N., Hill G.B., Coldman A.J., Coppin C. et al. (1995). Physical activity, medical history and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control.* 6: 398–406.
46. Bosl G.J., Bajorin D.F., Sheinfeld J., Motzer R.J., Chaganti R.S.K. (2005). Cancer of the Testis. In: De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (eds.). *Cancer Principles & Practice of Oncology.* Philadelphia: Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 1269–1294.
47. Matveiev V.B., Volkova M.I. (2003). Opuholi yaichka i paratestikulniykh tkanei [Tumors of testes and paratesticular tissues]. *Klinicheskaja onkologija – Clinical oncologic urology.* Moscow: Verdana: 617–684. [in Russian].
48. McGlynn K.A., Trabert B. (2012). Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nat. Rev. Urol.* 9: 339–349.
49. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 341: 1392–1395.
50. Daling J.R., Doody D.R., Sun X., Trabert B.L., Weiss N.S., Chen C. (2011). Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors. *Cancer.* 115: 1215–1223.

51. Trabert B., Sigurdson A.J., Sweeney A.M., Strom S.S., McGlynn K.A. (1994). Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer*. 117: 848–853.
52. Mostofi F.K. (1998). Histological typing of testis tumours. In: Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Sobin L.H. WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. Berlin – Heidelberg – New-York – Tokyo: Springer. B-905
53. WHO (2004). WHO Histological classification of testis tumours. In: Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (eds.) Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press, 250–262.
54. Moch E.H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. (2016). WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyons: IARC Press, 184–258.
55. Skakkebaek N.E. (1972). Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet*. 12: 516–517.
56. Ulbright T.M. (1993). Germ cell neoplasms of the testis. *The Am. J. Surg. Pathol.* 17: 1075–1091.
57. Reuter V.E. (2005). Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod. Pathol.* 18 (2): 51–60.
58. Biermann K., Goke F., Nettersheim D., Eckert D., Zhou H., Kahl P. et al. (2007). C-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma. *J. Pathol.* 213: 311–318.
59. Coffey J., Linger R., Pugh J., Dudakia D., Sokal M., Easton D.F. et al. (2008). Somatic KIT mutations occur predominantly in seminoma germ cell tumors and are not predictive of bilateral disease: report of 220 tumors and review of literature. *Genes Chromosomes Cancer*. 47: 34–42.
60. Looijenga L.H., de Leeuw H., van Oorschot M., van Gurp R.J., Stoop H., Gillis A.J. et al. (2003). Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors. *Cancer Res.* 63: 7674–7678.
61. Rapley E.A., Hockley S., Warren W., Johnson L., Huddart R., Crockford G. et al. (2004). Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours. *Br. J. Cancer*. 90: 2397–2401.
62. Nielsen H., Nielsen M., Skakkebaek N.E. (1974). The fine structure of possible carcinoma-in-situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 82: 235–248.
63. Almstrup K., Hoei-Hansen C.E., Wirkner U., Blake J., Schwager C., Ansorge W. et al. (2004). Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res.* 64: 4736–4743.
64. Hart A.H., Hartley L., Parker K., Ibrahim M., Looijenga L.H., Pauchnik M. et al. (2005). *Cancer*. 104: 2092–2098.
65. Looijenga L.H., Stoop H., de Leeuw H.P., de Gouveia Brazao C.A., Gillis A.J., van Roozendaal K.E. et al. (2003). POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotent potential in human germ cell tumors. *Cancer Res.* 63: 2244–2250.
66. Almstrup K., Nielsen J.E., Mlynarska O., Jansen M.T., Jorgensen A., Skakkebaek N.E. et al. (2010). Carcinoma in situ testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells. *Br. J. Cancer*. 103: 1269–1276.
67. Wermann H., Stoop H., Gillis A.J., Honecker F., van Gurp R.J., Ammerpohl O. et al. (2010). Global DNA methylation in fetal human germ cells and germ cell tumours: association with differentiation and cisplatin resistance. *J. Pathol.* 221: 433–442.
68. Rajpert-De Meyts E. (2006). Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum. Reprod. Update*. 12: 303–323.
69. Looijenga L.H., Gillis A.J., Stoop H., Hersmus R., Oosterhuis J.W. (2007). Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int. J. Androl.* 30 (4): 304–314.
70. Harms D., Janig U. (1986). Germ cell tumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 409: 223–239.
71. Puryško A.S., Leao Filho H.M., Herts B.R. (2012). Radiologic imaging of patients with bladder cancer. *Semin. Oncol.* 39: 543–558.
72. True L.D., Otis C.N., Delprado W., Scully R.E., Rosai J. (1988). Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. A report of five cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 12: 75–82.
73. Browne C.M., Hime G.R., Koopman P., Loveland K.L. (2005). Genetic basis of human testicular germ cell cancer: insights from the fruitfly and mouse. *Cell Tissue Res.* 322: 5–19.
74. Oosterhuis J.W., Looijenga L.H. (2005). Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat. Rev. Cancer*. 5: 210–222.

75. Bolen J.W. (1998). Mixed germ cell-sex cord stromal tumor. A gonadal tumor distinct from gonoblastoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 75: 565–573.
76. Sperger J.M., Chen X., Draper J.S., Antosiewicz J.E., Chon C.H., Jones S.B. et al. (2003). Gene expression patterns in human embryonic stem cells and human pluripotent germ cell tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100 (23): 13350–13355.
77. Haskins W.E., Eedala S., Jadhav Y.L., Labhan M.S., Pericherla V.C., Perlman E.J. (2012). Insights on neoplastic stem cells from gel-based proteomics of childhood germ cell tumors. *Pediatr. Blood Cancer.* 58(5): 722–728.
78. Bosl G.J., Ilson D.H., Rodriguez E., Motzer R.J., Reuter V.E., Chaganti R.S. (1994). Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J. Natl. Cancer. Inst.* 86: 349–355.
79. Kuczyk M.A., Serth J., Bokemeyer C., Jonassen J., Machtens S., Werner M. et al. (1996). Alterations of the p53 tumour suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer.* 78 (9): 958–966.
80. Rajpert-De Meyts E., Kvist M., Skakkebaek N.E. (1996). Heterogeneity of expression of immunohistochemical tumour markers in testicular carcinoma in situ: pathogenetic relevance. *Virchows Arch.* 428: 133–139.
81. Schopperle W.M., Dewolf W.C. (2007). The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma. *Stem. Cells.* 25 (3): 723–730.
82. Looijenga L.H.J., Gillis A.J.M., Van Putten W.L.J., Oosterhuis J.W. (1993). In situ numeric analysis of centromeric regions of chromosomes 1, 12 and 15 of seminomas, nonseminomatous germ cell tumors, and carcinoma in situ of human testis. *Lab. Invest.* 68: 211–219.
83. Rosenberg C., Mostert M.C., Schut T.B., van de Pol M., van Echten J., de Jong B. et al. (1998). Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: comparative genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer.* 18, 23: 286–291.
84. Mostert M.C., Rosenberg C., Stoop H., Schuyer M., Timmer A., Oosterhuis W. et al. (2000). Comparative genomic and in situ hybridization of germ cell tumors of the infantile testis. *Lab. Invest.* 80: 1055–1064.
85. Hamers A., de Jong B., Suijkerbuijk R.F., Geurts van Kessel A., Oosterhuis J.W., van Echten J. et al. (1991). A 46,XY female with mixed gonadal dysgenesis and a 48,XY, + 7, + i(12p) chromosome pattern in a primary gonadal tumor. *Cancer Genet. Cytogenet.* 57: 219–224.
86. Wilson C., Yang J., Strefford J.C., Summersgill B., Young B.D., Shipley J. et al. (2005). Overexpression of genes on 16q associated with cisplatin resistance of testicular germ cell tumor cell lines. *Genes Chromosomes Cancer.* 43 (2): 211–216.
87. Kersemaekers A.M., Mayer F., Molier M., van Weeren P.C., Oosterhuis J.W., Bokemeyer C. et al. (2002). Role of p53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 6: 1551–1561.
88. Honecker F., Oosterhuis J.W., Mayer F., Hartmann J.T., Bokemeyer C., Looijenga L.H. (2004). New insights into the pathology and molecular biology of human germ cell tumors. *World J. Urol.* 22: 15–24.

С.Н. Потанов, Н.И. Горголь, О.Н. Плитень, Д.И. Галата, А.А. Снитко

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье рассмотрены проблемы, стоящие перед патоморфологом, который имеет дело с герминогенными опухолями яичек, с точки зрения эпидемиологии, этиологии, молекулярно-генетических особенностей данных опухолей и их современной номенклатуры.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичек, эпидемиология, этиология, классификация, молекулярная биология.

S.M. Potapov, N.I. Gorgol, O.M. Pliten, D.I. Galata, O.A. Snitko

TESTICULAR GERM CELL TUMORS (LITERATURE REVIEW)

The article deals with the problems that the pathomorphologist faces when dealing with testicular germ cell tumors. It is considered from the point of view of epidemiology, etiology, molecular and genetic peculiarities of the tumor under discussion, in terms of the present day nomenclature.

Keywords: testicular germ cell tumors, epidemiology, etiology, classification, molecular biology.

Надійшла до редакції 19.02.18

Контактна інформація

Потапов Сергій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380637095193.

E-mail: pathomorphologist@gmail.com.

Горголь Наталія Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Плітень Оксана Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Галата Дар'я Григорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Снітко Олександр Анатолійович – підполковник медичної служби, начальник патологоанатомічного відділення Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.