

А.В. Хохлова, Т.С. Семенова, А.Г. Кудайбергенова, Н.А. Максимова, А.С. Артемьева

Чувствительность и специфичность иммуногистохимических маркеров в диагностике герминально-клеточных тестикулярных опухолей

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Герминогенные опухоли яичек — болезнь молодых мужчин трудоспособного возраста. Частота заболеваемости растет с каждым годом, и чаще эти опухоли встречаются в развитых странах. При правильной и своевременной постановке диагноза эффективность лечения приближается к 100%. Для постановки диагноза необходимо использовать иммуногистохимическое исследование, которое включает в себя широкую панель маркеров.

Ключевые слова: герминогенные опухоли яичка, тканевые матрицы, иммуногистохимическое исследование

Введение

Герминогенные опухоли яичек составляют до 98% всех злокачественных новообразований яичек, имеют своеобразное распределение по возрасту, и во многих развитых странах это наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль у мужчин в возрасте от 15 до 40 лет [1, 4].

Уровень заболеваемости и смертность значительно варьируют в разных географических районах: самые высокие показатели в Северной и Западной Европе, Северной Америке и Австралии, тогда как самые низкие показатели были обнаружены в Южной Европе, Центральной Америке и, наконец, в Азии и Африке [3]. Заболеваемость опухолями яичек увеличивается во всем мире, хотя в западных странах отмечается снижение уровня смертности [9].

При правильной и своевременной постановке диагноза эффективность лечения современными методами терапии приближается к 100% [6, 7]. Герминогенные опухоли яичек очень чувствительны к комбинированной химиотерапии на основе цисплатина [5]. В прошлом общая выживаемость составляла приблизительно 10%, тогда как сейчас она увеличилась до 90% за счет совершенствования методов диагностики, а также схем химиотерапии [1].

Большая половина герминогенных опухолей представляет собой гетерогенную группу новообразований с разнообразной гистологической структурой и клиническим поведением. Для правильной постановки диагноза световой ми-

кроскопии недостаточно, диагноз должен быть подтвержден дополнительными методами исследования, такими как иммуногистохимический анализ [2].

Новая классификация герминогенных опухолей Всемирной организации здравоохранения 2016, подразделяет их на опухоли, ассоциированные с интратубулярной неоплазией *in situ*, которые включают чистые формы, такие как семинома, эмбриональный рак, опухоль желточного мешка постпубертатного типа, трофобластические опухоли (хорионкарцинома и т.д.) и смешанную форму. Опухоли, не ассоциированные с интратубулярной неоплазией *in situ* включают сперматоцитарную опухоль, тератому препубертатного типа и т.д. [8].

Разнообразие морфологических проявлений чистых и смешанных опухолей чрезвычайно велико, и в ряде случаев без дополнительных методов исследования невозможно достоверно установить гистологический тип опухоли и/или долю определенного гистотипа в смешанной опухоли, что имеет прогностическое значение. В диагностике не может быть эффективно использован только один иммуногистохимический маркер, в связи с их разной специфичностью и чувствительностью, поэтому необходимо использовать набор маркеров: PLAP, SALL4, Oct3/4, D2-40, CD117, AFP, Glypican, HCG.

Цель

Оценка чувствительности и специфичности маркеров: SALL4, Oct3/4, PLAP, CD117, Podoplanin, CD30, Glypican3, разработка оптимальной диагностической панели для герминогенных опухолей. Оценка адекватности и эффективности использования методики изготовления тканевых матриц при диагностике герминогенных опухолей яичка.

Материалы и методы

Пересмотрено 87 случаев опухолей яичек за период с 2001г. по 2016г. Средний возраст пациентов составил 32 года. Проводилась оценка гистологических параметров в светлом поле и реклассификация в соответствии с рекомендациями классификации герминогенных опухолей Всемирной Организации Здравоохранения от 2016г. Из каждого случая было отобрано по одному репрезентативному препарату, каждый из которых в дальнейшем был отска-

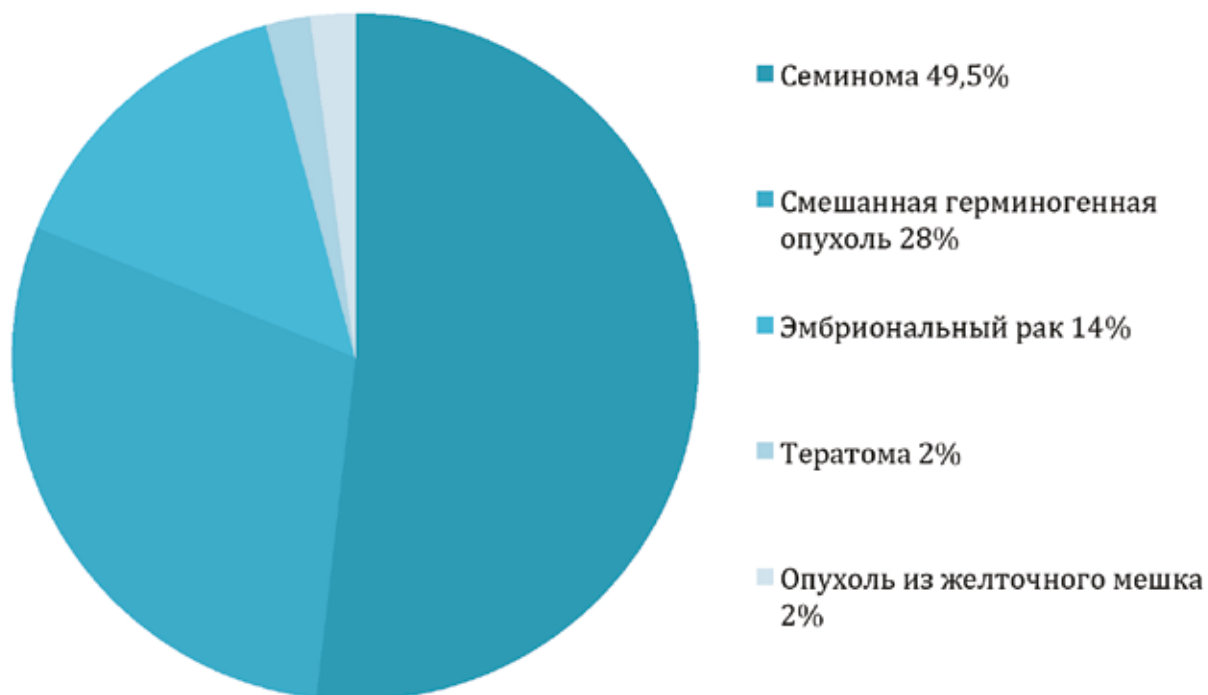


Рис. 1. Частота встречаемости герминогенных опухолей в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в период 2001-2016гг.

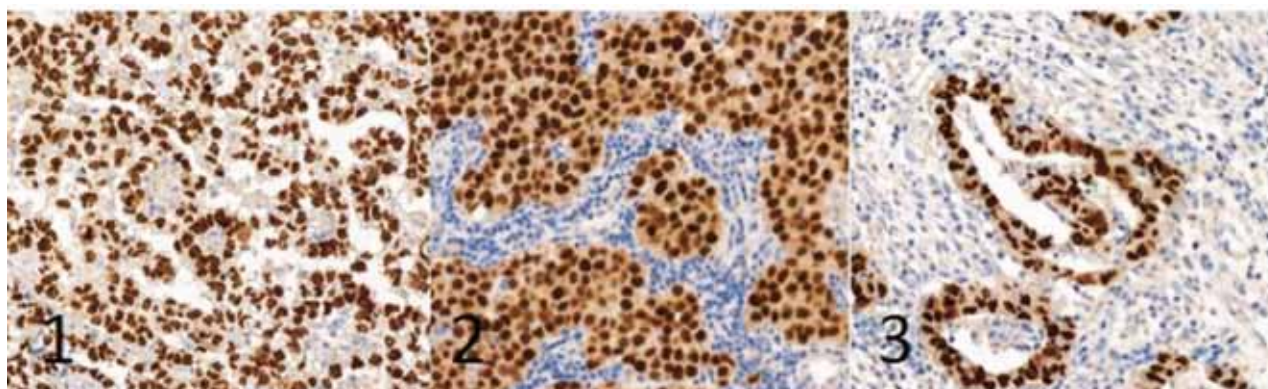


Рис. 2. Позитивное ядерное окрашивание в клетках SALL4 (ув.х400):1. эмбриональный рак; 2. семинома; 3. опухоль желточного мешка

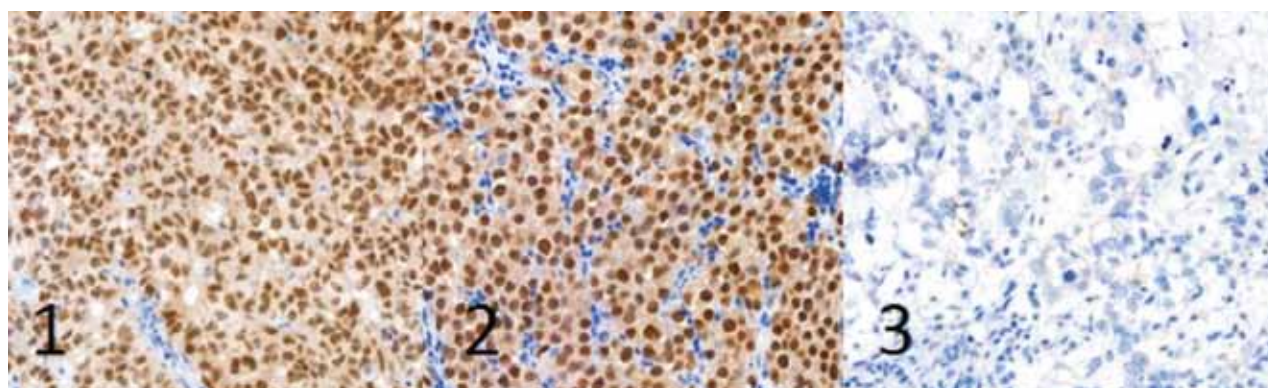


Рис. 3. Позитивное ядерное окрашивание oct3/4 (ув.х400) в ядрах клеток эмбрионального рака (№1) и в ядрах клеток семиномы(№2). Отрицательное ядерное окрашивание oct3/4 в ядрах клеток опухоли желточного мешка (№3)

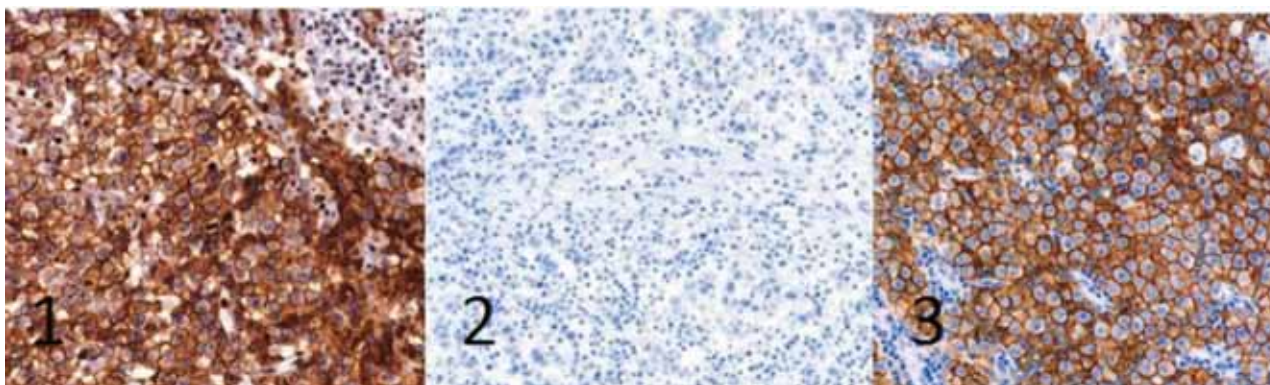


Рис. 4. Результаты иммуногистохимической окраски семиномы маркерами (ув.х400): 1. D2-40, выраженное мембранное окрашивание клеток; 2. PLAP, отсутствие мембранного окрашивания; 3. CD117, выраженное мембранное окрашивание клеток семиномы.

Таблица. Иммуногистохимическая характеристика герминогенных опухолей

	SALL4	Oct3/4	PLAP	CD117	D2-40	CD30	Glypican3
Семинома	100%	89%	79%	81%	100%	0	0
Эмбриональный рак	100%	91,5%	77%	0	0	94%	0
Опухоль желточного мешка	81,5%	0	0	0	0	0	100%
Сперматоцитарная опухоль	100%	0	0	0	0	0	0

нирован с использованием сканера гистологических препаратов Pannoramic Flash III. При помощи аппарата для изготовления тканевых матриц TMA Grand Master были изготовлены тканевые матрицы. Полученные реципиентные блоки были подвергнуты микротомии, а изготовленные срезы — иммуногистохимическому исследованию с использованием антител: CD30, Glypican3, CD117, Oct3/4, PLAP, Podoplanin, SALL4.

Результаты

С учетом морфологической картины и результатов иммуногистохимического исследования среди чистых форм герминогенных опухолей наиболее часто встречается семинома, на втором месте по частоте встречаемости — эмбриональный рак, единичные случаи тератомы и опухоль желточного мешка постпубертатного типа (рис. 1). Смешанные герминогенные опухоли (более одного вида) по частоте встречаемости на втором месте после семиномы, в 87% смешанных опухолей одним из компонентов являлся эмбриональный рак.

В 6% случаев край резекции семенного канатика был положительным, и чаще это наблюдалось при семиномах, средний размер которых был 10 см. Инвазия в белочную оболочку яичка наблюдалась в 20% исследованных случаев, почти половина из которых (41%) была ассоциирована с лимфоваскулярной инвазией. Чаще всего лимфоваскулярная инвазия выявлялась в семиномах, но при этом частота встречаемости семиномы составила 49,5%.

Использование тканевых матриц для идентификации герминогенных опухолей яичка имеет сопоставимую с обычными препаратами результативность (1,8% потерянных матриц). SALL4 — высокочувствительный маркер герминогенных опухолей (табл., рис. 2). Чувствительность Oct3/4 для семиномы составила 89%, для эмбрионального рака — 91,5%, опухоль желточного мешка имеет отрицательное окрашивание, что очень помогает в дифференциальном диагнозе между этой опухолью и эмбриональным раком (рис. 3). Чувствительность PLAP для семиномы — 79%, для эмбрионального рака — 77%; специфичность PLAP для семиномы и эмбрионального рака составила 93,5%. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами для семиномы являются D2-40 и CD117 (рис. 4). Чувствительность CD30 для эмбрионального рака 94%. GPC3 — возможно использовать только в расширенной панели антител, в сочетании с ХГЧ и АФП.

Выводы

Таким образом, по результатам нашего исследования, оптимальная панель в дифференциальной диагностике герминогенных опухолей должна включать, по нашему мнению, SALL4, Oct3/4, CD30, D2-40, GPC3.

Данное исследование показало, что использование тканевых матриц для идентификации герминогенных опухолей яичка имеет сопоставимую, с обычными препаратами, результатив-

ность. Также, учитывая большое количество антител необходимых для иммуногистохимического исследования данного типа опухолей, тканевые матрицы позволяют значительно экономить расходные материалы, сводят к минимуму человеческий фактор при проведении иммуногистохимического исследования и позволяет существенно экономить время морфолога при просмотре стекол.

ЛИТЕРАТУРА

1. Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L. et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed // New York. — NY: Springer, 2017.
2. Bahrami A., Ro J.Y., Ayala A.G. An overview of testicular GCTs// Arch Pathol Lab Med. — 2007. —Vol. 131. — P. 1267–1280.
3. Boccellino M., Vanacore D., Zappavigna S. et al. Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors // Oncotarget. — 2017. — Vol. 8(61). — P. 104654–104663.
4. Chia V.M., Quraishi S.M., Devesa S.S. et al. International trends in the incidence of testicular cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers. — 2010. — Vol.19(5). — P. 1151–1159.
5. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. Cancer statistics // CA Cancer J. Clin. — 2001. —Vol. 51. — P. 15-36.
6. Koch S., Mayer F., Honecker F. et al. Efficacy of cytotoxic agents used in the treatment of testicular germ cell tumours under normoxic and hypoxic conditions in vitro // Br. J. Cancer. — 2003. —Vol. 89(11). — P. 2133–2139.
7. Maroto P., Anguera G., Martin C. Long-term toxicity of the treatment for germ cell-cancer // Oncology Hematology. — 2018. — Vol. 121. — P. 62-67.
8. Moch H., Humphrey P.A., Ulbright T.M. et al. WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs // International Agency for Research on Cancer. — Lyon, 2016.
9. Rosen A., Jayram G., Drazer M. et al. Global trends in testicular cancer incidence and mortality // Eur.Urol. — 2011. — Vol. 60(2). — P. 374–383.

Поступила в редакцию 01.03.2018 г.

*A.V. Khokhlova, T.S. Semenova, A.G. Kudaibergenova,
N.A. Maksimova, A.S. Artemieva*

Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers in the diagnosis of germinogenous testicular tumors

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology
St. Petersburg

Germinogenous testicular tumors are a disease of young men of working age. The incidence rate is increasing every year and more often these tumors are found in developed countries. With the correct and timely diagnosis the effectiveness of treatment is close to 100%. For the diagnosis it is necessary to use immunohistochemical examination, which includes a wide panel of markers.

Key words: germinogenous testicular tumors, tissue matrices, immunohistochemical examination