

ГУН НИИ онкологии
им. проф. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.Е. Мацко, А.О. Иванцов

*К герминоклеточным
опухолям [син.:
герминогенные (ГО),
герминативные опухоли]
относится гетерогенная,
гистологически четко
очерченная группа опухолей,
происходящих из
зародышевых клеток,
способных к
дифференцировке в сторону
разной степени зрелости
тканевых и органоидных
структур и локализующихся
как в половых железах, так
и экстрагонадно.*

Определение. К герминоклеточным опухолям [син.: герминогенные (ГО), герминативные опухоли] относится гетерогенная, гистологически четко очерченная группа опухолей, происходящих из зародышевых клеток, способных к дифференцировке в сторону разной степени зрелости тканевых и органоидных структур и локализующихся как в половых железах, так и экстрагонадно.

Классификация и варианты опухолей. Все ныне существующие классификации опираются на разделение всех ГО на варианты «в чистом виде» и на опухоли, включающие в себя два и более компонентов новообразований этой же группы (за редким исключением, касающимся сочетанных ГО с опухолями стромы полового тяжа). Наиболее частые «чистые» ГО включают в себя семиному (герминому, дисгерминому), эмбриональный рак, опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса), хориоэпителиому (хориокарциному), различные варианты тератом и смешанные опухоли. При этом, однако, в соответствии с последней классификацией ICD-O (2000), в нее включено 23 варианта ГО [7].

Эпидемиология. ГО составляют до 95 % всех опухолей яичек, до 30 % опухолей яичников и от 0,3% до 3 % всех первичных внутричерепных новообразований, достигая среди последних 15 % в педиатрической группе в зависимости от географии [1–5, 8–10, 13, 15]. В Индии и на юге США частота ГО яичек колеблется в пределах 0,2–0,9 на 100 000 населения, а в Дании и Швейцарии этот показатель увеличивается до 8,5–9,3. В среднем, частота ГО яичек равна 8–10 на 100 000 человек [15]. Что касается ГО центральной нервной системы (ЦНС), то здесь прослеживается обратная закономерность: на Западе они составляют всего 0,3–0,5 % от всех первичных внутричерепных новообразований и около 3 % у детей и подростков, составляя для них группу риска. В Азии их частота возрастает до 2,0 % всех первичных внутричерепных опухолей и до 9–15 % в педиатрической группе, как показано на материалах Японии и Тайваня [9]. Схожая ситуация и с ГО яичников. Таким образом, частота ГО яичек выше в Европе, нежели в Азии, а частота ГО яичников и ЦНС, напротив, выше в Африке, Карибском бассейне и Азии.

Пик заболеваемости несеминозными ГО приходится на 25 лет, семинозой – на 35 лет. ГО яичников встречаются реже, чем яичек, а что касается ЦНС, то соотношение по полу равно м : ж – 2,5 : 1, при этом большинство случаев с поражением пинеальной области относится к мальчикам, а супраселлярные ГО чаще встречаются у девочек. Имеет значение и вариант ГО; если для гермином ЦНС характерно соотношение м : ж – 1,5:1, то для других гистологических вариантов внутричерепных ГО – м : ж – 3:1.

Локализация. ГО поражают яички, яичники, ЦНС, средостение, крестцово-копчиковую область, реже – забрюшинную клетчатку, голову, шею, влагалище, почки и совсем редко – вилочковую железу, желудок, печень, мочевой пузырь, предстательную железу [2, 4, 7]. При этом частота поражения различных органов в разных возрастных периодах различна (например, поражение крестцово-копчиковой области характерно для новорожденных, составляя там более 40 % всех ГО в этом возрасте, а ГО яичек, будучи самой частой опухолью этой локализации, встречается в молодом половозрелом возрасте [2]).

Если поражение ГО яичек или яичников и общих с ними органов в рамках той или иной системы (почки, вульва) является как бы закономерным, то более или менее внятного объяснения поражению этими опухолями средостения, ЦНС и иных экстрагонадных органов нет. Принято объяснять экстрагонадную локализацию ГО отклонением герминогенных клеток в эмбриональном периоде от нормального пути к половому краю, расположенному у эмбриона вдоль будущего позвоночника от орального до каудального конца. Гипотез о возникновении экстр-

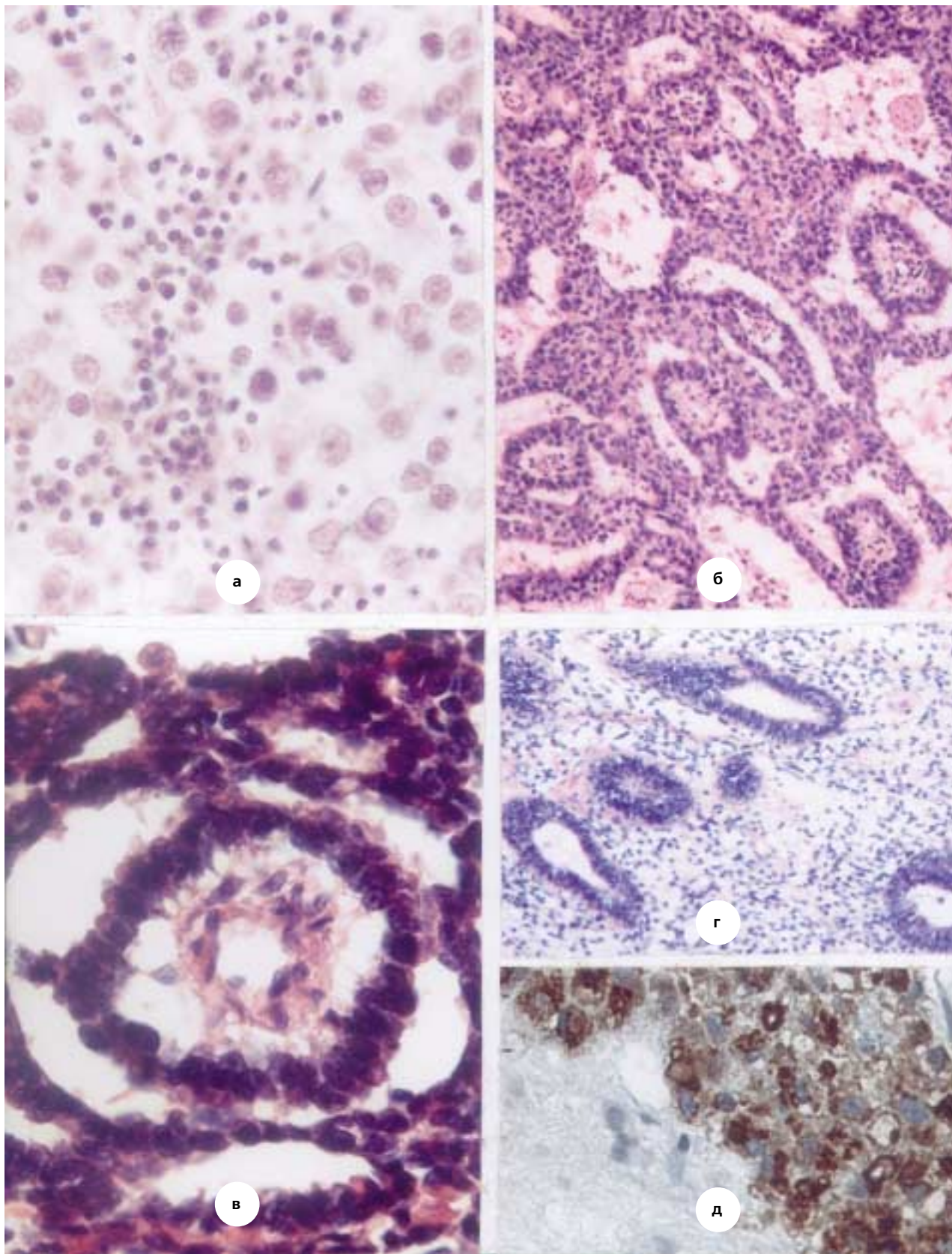


Рис. 1. Семинома и опухоль желточного мешка.
 а – семинома (герминома) с характерным двухклеточным строением; б – опухоль желточного мешка с большим количеством телец Шиллера-Дюваля; в – строение тельца Шиллера-Дюваля; г – эндометриоидный компонент в составе опухоли желточного мешка; д – альфа-фетопротеин в клетках опухоли желточного мешка. Иммунопероксидазное окрашивание.

рагонадных (в частности – в ЦНС) опухолей несколько, но все они носят умозрительный характер. Сомнений в том, что эти опухоли имеют герминогенное происхождение нет, поскольку они имеют те же генетические повреждения, что и их аналоги в гонадах. Однако исследования человеческого мозга, включая иммуногистохимический скрининг шишковидной железы у плодов, с антителами к примордиальным герминогенным клеткам никогда не выявляли примитивных зародышевых клеток.

В качестве альтернативы выступает концепция о смешанных эмбриональных тканях. В соответствии с ней только герминома возникает из примордиальных герминогенных клеток и может считаться истинной герминогенной опухолью, в то время как внутричерепные хориокарциномы возникают из сместившегося трофобласта, опухоль желточного мешка – из неправильно расположенных элементов вторичного желточного мешка и тератомы – из развивающихся тканей более позднего эмбрионального периода. Так же, как и теория примордиальных герминогенных клеток, эта гипотеза основывается на существовании неких эктопических прогениторов, которые не видны в развивающейся ЦНС человека [5, 9].

Другой умозрительной концепцией является гипотеза о существовании всеобщей или плюрипотентных стволовых клетках, участвующих в гистогенезе ГО как в половых железах, так и за их пределами. Поскольку эти клетки рассцениваются как присущие всем трем примитивным зародышевым листкам, их дефектная миграция не рассматривается. Однако эта концепция не выдерживает критики с позиций молекулярной генетики. Модифицированная версия этой гипотезы предполагает эмбриональную стволовую клетку только для некоторых наиболее примитивных тератом и опухолей желточного мешка врожденного/новорожденного характера, резервируя линию примордиальных герминогенных клеток для пери- и постпубертатных опухолей, характеризующихся анеуплоидией, сверхприсутствием хромосомы 12p и наличием примитивных герминогенных клеток или смешанных гистологических вариантов. Различия в этих опухолях могут отражать механизм их начального возникновения более, чем дивергентное клеточное происхождение. Особенно противоречиво происхождение тератом спинного мозга. В то время как одни видят в них сложные пороки развития, другие полагают, что они являются опухолями герминоклеточного происхождения.

В ЦНС ГО так же, как и в других экстрагонадных локализациях, предпочитают среднюю линию: более 80 % всех ГО возникают в зоне III желудочка, чаще всего в области шишковидной железы. Встречаются также внутрижелудочковые, в базальных ганглиях, таламусе, больших полушариях, стволе и интрамедуллярно, а также ситуации, при которых в поражение широко вовлекаются мозг, включая орбиты и мягкие ткани головы и шеи. Герминомы, кроме собственно шишковидной железы, чаще всего локализуются в супраселлярных отделах, базальных ганглиях и таламусе, в то время как иные ГО – в остальных отделах. Может иметь место множественное одновременное или

последовательное поражение, а также билатеральное вовлечение в процесс базальных ганглиев.

Гистопатология. Надлежащая гистологическая идентификация ГО с выявлением той или иной конкретной гистологической формы чрезвычайно значима как для лечения, так и для прогноза. Несмотря на то, что ниже дается описание тех или иных «чистых» вариантов ГО, следует помнить, что лишь герминомы и тератомы обычно встречаются в «чистом» варианте. Остальные опухоли обычно имеют смешанный характер, и морфолог обязан дать детальное описание каждого из компонентов, внешне казалось бы, единой опухоли (подробнее о требованиях к морфологическому заключению см. ниже).

Внутриканальцевые герминоклеточные новообразования (син.: интратубулярные герминативные новообразования, внутриэпителиальные опухоли из зародышевых клеток канальцев, гоноцитомы *in situ*, внутриканальцевая злокачественная ГО (ICD-O 9064/2)). Встречаются только в яичках и, представляя собой предшественник инвазивного процесса – своеобразный рак *in situ*, – могут встречаться в двух формах: неклассифицируемый тип и специфический тип; к последним относятся внутриэпителиальная семинома или эмбриональный рак, выглядящие идентично своим инвазивным аналогам. Макроскопически яички или не изменены, или атрофичны, склерозированы. Неклассифицируемый тип внутриканальцевого герминоклеточного новообразования представлен атипичными клетками, выстилающими семенные канальцы, содержащими крупные ядра (размером в среднем 9,7 мкм) с одним или несколькими гиперхромными ядрышками и светлую ШИК-позитивную цитоплазму. Могут встречаться митозы. Эти клетки могут формировать целые пласты, смещая клетки Сертоли к центру и угнетая сперматогенез. При иммуногистохимическом исследовании выявляется мембранная экспрессия плацентарной щелочной фосфатазы. Пораженные участки могут сосуществовать с интактными или зонами специфического внутриканальцевого герминоклеточного новообразования (семиномой, эмбриональным раком). Патологический процесс в 50 % случаев переходит в инвазивную семиному или другой вариант ГКО в течение 5 лет и в 90% – в течение 7 лет.

Семинома. Самая частая из ГКО в яичках и шишковидной железе. В яичках встречается в двух вариантах.

Типичная семинома (ICD-O 9061/3) или семинома Шевассю (при локализации в яичниках – **дисгерминома** (ICD-O 9060/3); **герминома** (ICD-O 9064/3); обозначение, используемое при локализации в шишковидной железе и при другой внутричерепной локализации). При локализации в яичке, последнее может быть не изменено или увеличено. Опухоль растет в виде одного или нескольких узлов, на разрезах серовато-розового или желтовато-белого цвета, могут быть мелкие участки кровоизлияний и некрозов, кисты. В ЦНС макроскопически выглядит как мягкая, белесовато-розовая опухоль, обычно солидного строения, хотя может быть кистозный компонент. Видимые глазом некрозы и кровоизлияния, как правило, отсутствуют, но если имеют место, то дают возмож-

ность заподозрить наличие более злокачественного компонента. Может захватывать пораженный орган целиком, а локализуясь в яичке способна прорасти в его придаток и другие образования мошонки.

Это требует отражения в ответе морфолога, для адекватного стадирования патологического процесса (pT1 – поражено яичко и его придаток, сосудистой инвазии нет, опухоль может врастать в белочную оболочку; pT2 – кроме поражения яичка и придатка, имеется сосудистая инвазия или поражение влагалищной оболочки через белочную оболочку; pT3 – распространение на семенной канатик; pT4 – распространение на мошонку). Для возможности наиболее правильной оценки T критерия рекомендуется полностью расслоить опухоль поперечными разрезами. Дополнительно выполняются срезы с семенного канатика. Для полного гистологического исследования опухоли необходимо приготовить один блок с каждого сантиметра опухоли (но не менее трех блоков с опухоли), а также блоки с нормальной тканью яичка, прилегающей к опухоли. Следует также взять образцы семенного канатика на уровне резекции и отступя 1 см от яичка.

Здесь же необходимо упомянуть что при опухоли яичка регионарными лимфатическими узлами являются парааортальные, паракаважные, внутритазовые и паховые. При этом pN0 соответствует отсутствию метастазов в регионарных лимфатических узлах, pN1 – имеются метастазы до 2 см в наибольшем измерении с поражением до 5 узлов, pN2 – размер метастазов до 5 см с поражением до 5 узлов или с выходом метастаза за пределы узла. Метастазы размером более 5 см расцениваются как pN3. При оценке категории M, к M1a относится ситуация с поражением нерегионарных лимфатических узлов или легких, а к M1b – с другими отдаленными метастазами.

Гистологически опухоль при любой локализации представлена альвеолами, тяжами и полями, реже – тубулярными и криброзными образованиями из крупных (15–25 мкм), бледных при окраске гематоксилином и эозином округлых и полигональных клеток нередко с вакуолизированной, богатой гликогеном (ШИК-положительная реакция) цитоплазмой. Ядра этих клеток округлые, пузырьковидные с хорошо выраженными ядрышками (рис. 1, а). Между этими клетками располагаются в самых разных вариантах (очагово, диффузно, в виде небольших скоплений или даже перекрывая основную картину, что создает сложности для диагностики) Т-лимфоциты (отсюда старое неправильное название для опухолей шишковидной железы «пинеалома двуклеточного типа»). Инфильтрация может быть с примесью плазматических клеток. В отдельных случаях может наблюдаться гранулоподобное строение и могут встречаться гигантские клетки синцитиотрофобласта, что требует исключения саркоматоидоза и туберкулеза. В редких случаях может иметь место десмопластическая реакция, достигающая до выраженного фиброза. Герминомы ЦНС с элементами синцитиотрофобласта не проявляют злокачественности хориокарциномы и не должны быть перепутаны с ними, но по некоторым данным обладают более ярко выраженной тенденцией к рецидивированию после лучевой терапии, нежели «чистые» варианты. Митотическая активность в семиноме Шевассю варьирует, однако даже при ее выраженности, ранее выделявшиеся анапластические семиномы

(ICD-O 9062/3), ныне исключаются из многих классификаций.

Этот (классический) вариант сеиномы следует дифференцировать с солидной формой эмбрионального рака, опухоли эндодермального синуса (желточного мешка), а при наличии синцитиотрофобласта – с хориокарциномой. Реже, из-за выраженной лимфоцитарной инфильтрации дифференциальный диагноз проводится с лимфомой или хроническим орхитом.

Наиболее распространенным иммуногистохимическим маркером типичной сеиномы является плацентарная щелочная фосфатаза. Альфа-фетопротейн и эпителиальный мембранный антиген обычно отрицательны.

В заключении патоморфолога должны быть отражены следующие показатели: локализация и размер опухоли, мультицентричность, распространение опухоли (rete testis, tunica albuginea, tunica vaginalis, придаток, семенной канатик, кожа мошонки), категория pT, гистологический тип (ВОЗ-ICD-O), наличие или отсутствие инвазии в кровеносные или лимфатические сосуды. Если опухоль представлена несколькими компонентами, то дается их количественное соотношение. Аналогично указывается присутствие клеток синцитиотрофобласта в сеиноме и саркоматозные элементы в сперматоцитарной сеиноме, как это рекомендовано ВОЗ.

Сперматоцитарная сеинома (син.: сперматогониома, сперматоцитарная сеинома, сеинома Массона (ICD-O 9063/3). Эта опухоль также характерна только для яичка и принципиально отличается от типичной сеиномы (Шевассю) тем, что построена из трех типов зародышевых клеток яичка. Сеинома Массона встречается значительно реже своего типичного аналога (4,5 % всех сеином), поражает лиц шестой декады жизни и может длительное время протекать бессимптомно. Внешне схожа с типичной сеиномой, но не склонна к инвазивному росту. Микроскопически клетки растут диффузно в виде полей, разделенных прослойками, состоящими из того или иного количества отечной соединительной ткани. При сильно выраженном отеке в строме встречаются щели и псевдокистозные полости. Опухолевые клетки представлены мелкими (6–8 мкм), промежуточными (15–20 мкм) как при типичной сеиноме (Шевассю) и крупными (50–100 мкм) разновидностями. Иммуногистохимические маркеры, характерные для типичной сеиномы, в этом случае дают отрицательную реакцию. Могут встречаться гигантские многоядерные клетки. Выражена митотическая активность с атипичными митозами. В незначительной части случаев (до 6 %) в опухоли могут присутствовать элементы «веретенноклеточной» саркомы или рабдомиосаркомы. Дифференциальный диагноз проводится с типичной сеиномой, эмбриональным раком и лимфомой.

Выделенная в ICD-O герминогенная несеиномная опухоль (9065/3) в классификации ВОЗ опухолей яичек [11] отсутствует.

Опухоль желточного мешка (ICD-O 9071/3) (син.: эмбриональный рак инфантильного типа, опухоль эндо-

дермального синуса). Злокачественная опухоль из зародышевых клеток, дифференцирующаяся в направлении структур эмбрионального желточного мешка, аллантоиса и экстраэмбриональной мезенхимы. В яичках чаще всего встречается у детей до трех лет, а у взрослых весьма редко как в яичках, так и в яичниках, но в то же время это новообразование занимает второе место после гермином и тератом в полости черепа. Нередко имеет в себе то или иное количество муцинозного материала, придающего новообразованию желатинозный вид. В яичнике иногда принимает сотовидный вид на разрезах.

Опухоль состоит из примитивных зародышевых клеток (схожих с эндодермой желточного мешка), строящих компактные пласты, тяжи и сосочки, расположенных в разной степени клеточности, нередко миксоидном матриксе (рис.1, б). Диагностически значимыми являются эозинофильные ШИК-позитивные цитоплазматические и экстрацеллюлярные гиалиновые тельца. Кроме этого, патогномоничными считаются тельца Шиллера–Дювала, выглядящие как сосуды, покрытые эпителием и выступающие в пространства, выстланные таким же эпителием (рис. 1, в). Эпителий может формировать солидные участки, но чаще располагается в виде «ретикулярного» компонента. Иногда опухоль может содержать эксцентрические кисты, выстланные уплощенным эпителием, и железы кишечного и/или эндометриоидного типа (рис. 1, г), а также фокусы с гепатоцеллюлярной дифференцировкой («гепатоидный» вариант). Митотическая активность весьма вариабельна, некрозы редки. Вообще насчитывают до одиннадцати вариантов структур, встречающихся в этой опухоли: ретикулярная ткань с вакуолизированными клетками и сотовидными структурами, кисты, тельца Шиллера–Дювала, сосочки, солидные комплексы, участки железисто-альвеолярного строения с кишечной или эндометриоидной дифференцировкой, миксоматоз, саркоматоидные элементы, гепатоидная дифференцировка, поливезикулярные желточные структуры, участки рыхлой мезенхимы.

Характерна цитоплазматическая экспрессия альфа-фетопротеина в эпителиальном компоненте, что позволяет отличить солидный вариант опухоли желточного мешка от герминомы и эмбрионального рака (рис.1, д). Гиалиновые тельца опухоли также иммунореактивны к этому антителу.

Эмбриональный рак (ICD-O 9070/3). Очень частый компонент тех или иных ГО, но в «чистом виде» встречается не часто. При локализации в яичке может прорастать в его придаток и семенной канатик. В яичнике весьма редок, но, развиваясь там, опухоль может достигать до 20 см в диаметре. Макроскопически сходен с семиномой, но имеет менее четкую границу, чаще встречаются участки кровоизлияний и зоны некроза. Микроскопически построен из крупных клеток, формирующих гнезда и пласты, редуцированные сосочки и неправильной формы железистоподобные структуры (рис. 2, а). Клетки опухоли могут имитировать строение эмбриона на ранних стадиях развития, формируя картину «эмбрионального тель-

ца» с зародышевыми дисками и миниатюрными амниотическими полостями. Крупные ядрышки, очень светлая цитоплазма клеток, высокая митотическая активность и зоны коагуляционного некроза дополняют гистологическую картину. Могут встречаться пласты синцитиотрофобласта, что не дает основания расценивать опухоль как хориокарциному. Иногда обнаруживаются тельца Шиллера–Дювала (см. ниже) и гломерулоидные образования, строма которых в центральных отделах содержит полнокровные расширенные сосуды. Иногда по периферии опухоли встречаются участки с внутриканальцевым эмбриональным раком с характерными базофильными некрозами в виде «пробок» в просветах канальцев. Очень часто внутрисосудистая инвазия. При отсутствии характерной организации эпителия, опухоль может имитировать герминому, поскольку и там и там клетки хорошо вакуолизированы. Отличается от герминомы отсутствием лимфоцитарной инфильтрации и грануломатозной реакции.

Клетки опухоли дают отчетливую и диффузную реакцию с цитокератинами, что указывает на их эпителиальную дифференцировку, в 85–97 % случаев имеется экспрессия плацентарной щелочной фосфатазы (рис. 2, б) и в 8–33% – альфа-фетопротеина.

Хориокарцинома (ICD-O 9100/3) (син.: хорионэпителиома). Чрезвычайно злокачественная опухоль с трофобластической дифференцировкой. В яичке составляет 0,3% всех новообразований и является наиболее редкой внутричерепной ГО. Чаще всего (у мужчин) встречается во 2–3-й декаде жизни. Макроскопически это небольшой узел, «теряющийся» среди характерных распространенных участков некроза и кровоизлияний. Опухоль представлена пластами двух типов клеток – синцитио- и цитотрофобластом, что и является основным диагностическим критерием для диагноза. Комплексы цитотрофобласта представлены мономорфными клетками средних размеров с одним ядром и светлой цитоплазмой. Эти клетки митотически активны. Окружающий их синцитиотрофобласт построен из полиморфных, гиперхромных, иногда многоядерных клеток (рис.2, в). Характерными являются резко расширенные сосуды стромы, озера крови и распространенные геморрагические некрозы. Часта внутрисосудистая инвазия трофобласта. Элементы этой опухоли нередки в других ГО.

Клетки цитотрофобласта дают позитивную реакцию с хорионическим гонадотропином, а гигантские клетки синцитиотрофобласта иммунореактивны к бета-1-гликопротеину и человеческому плацентарному лактогену (HPL).

Тератомы. Тератомы развиваются из экто-, эндо- и мезодермы, представляя в трансформированном виде соматическое развитие тканей и органов из всех зародышевых листков. Вся гетерогенная группа тератом делится в разных классификациях на различное количество форм (вариантов), однако во всех классификациях выделяют зрелые, незрелые и тератомы с малигнизацией. Общая группа доброкачественных тератом имеет код ICD-O 9080/0. Тератомы, чаще, чем другие ГО, встречаются вне половых

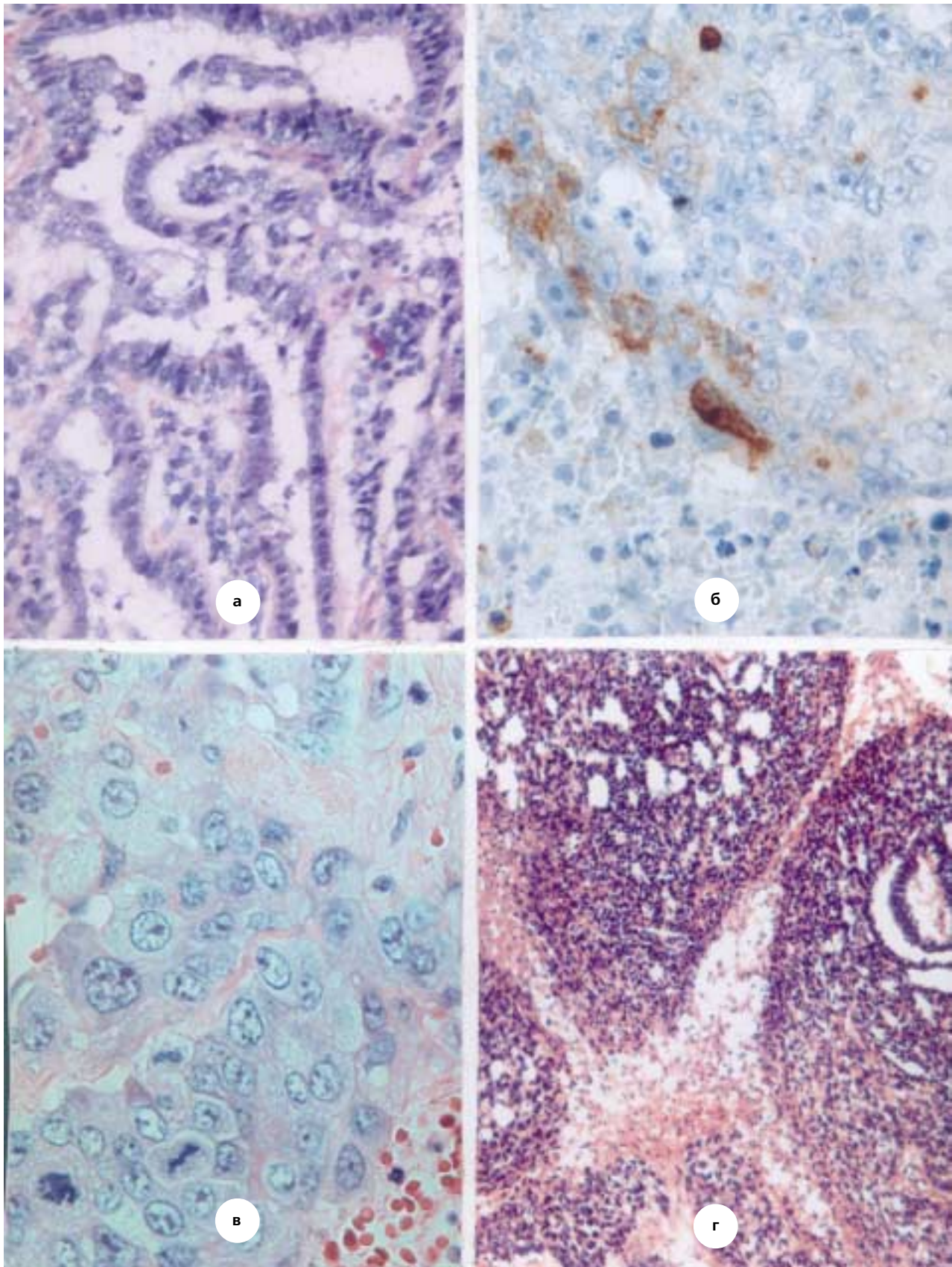


Рис. 2. Эмбриональный рак и хориоэпителиома.
 а – псевдожелезистые структуры в эмбриональном раке; б – плацентарная щелочная фосфатаза в клетках эмбрионального рака. Иммунопероксидазное окрашивание; в – синцитиотрофобласт в хориоэпителиоме; г – смешанная герминоклеточная опухоль. Сочетание эмбрионального рака и опухоли желточного мешка.

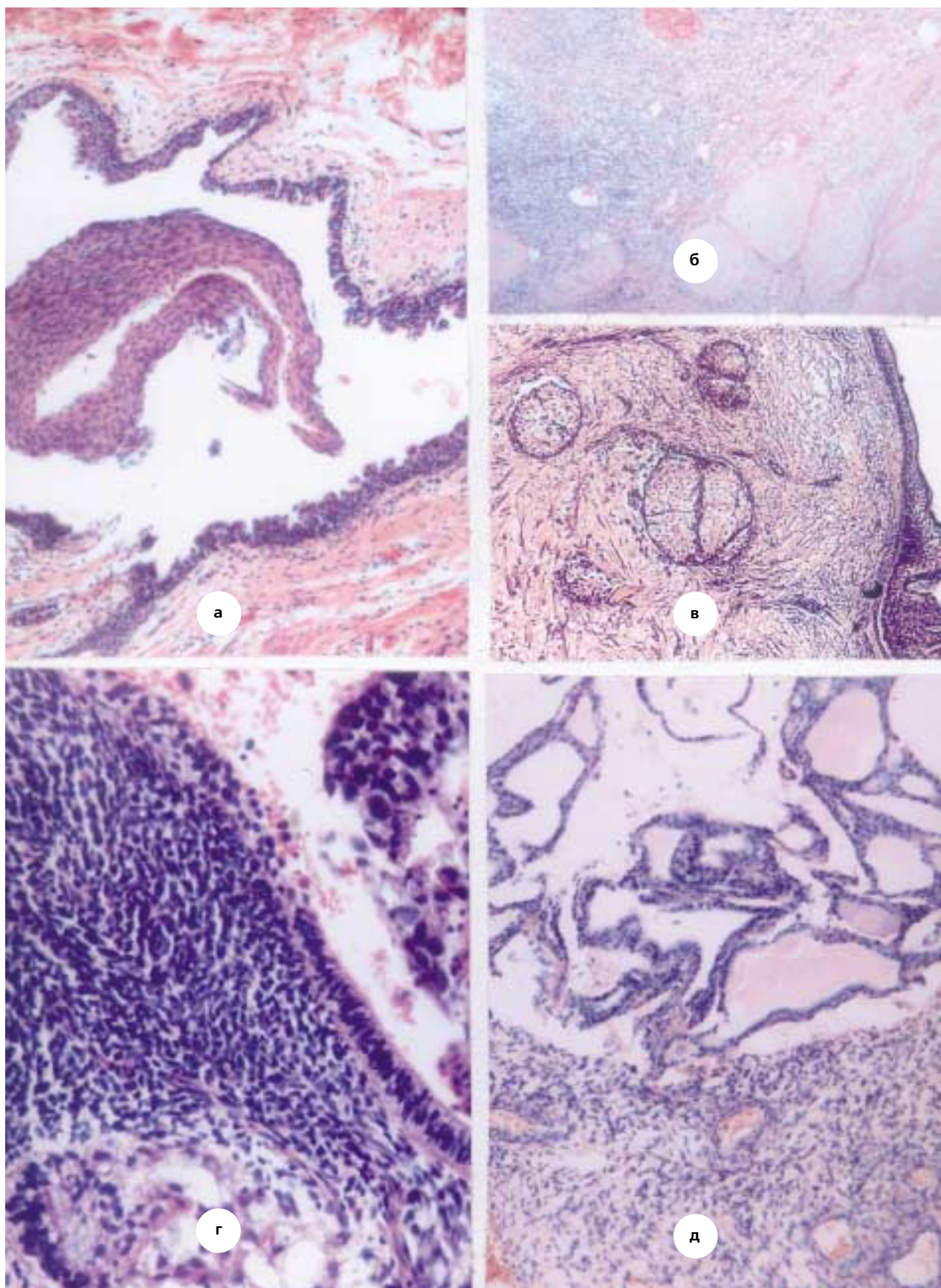


Рис. 3. Тератомы.

а, б – зрелая тератома. Эпителий разного строения; фокусы хрящевой ткани в тератоме яичка; в – дермоидная киста; г – незрелая тератома; д – струма яичника.

органов. В яичках их частота составляет до 7 % всех опухолей, в яичниках – до 27–45 %, в средостении 50 % всех ГО этой локализации – тератомы.

В **зрелых тератомах** (ICD-O 9080/1) производные зародышевых листков могут дифференцироваться вплоть до весьма впечатляющих картин «плода в плоде». Митотическая активность в них или отсутствует или выражена незначительно. Наиболее частыми эктодермальными компонентами в них являются кожа, мозг и сосудистые сплетения, мезодерма представлена хрящом, костью, жиром и мышечной (как гладкой, так и поперечнополосатой) тканью (рис. 3, а, б). Кисты, выстланные респираторным или кишечным эпителием, представляют собой эндодерму, которая иногда также дает участки поджелудочной железы и печени. Встречаясь, как правило, у детей, зрелые тератомы у взрослых, особенно в сочетании с незрелой, могут давать метастазы [4].

Одним из вариантов зрелой тератомы является **дермоидная киста** (ICD-O 9084/0), нечастая в яичке, но весьма распространенная в яичниках. Выстилка кисты представлена аналогом кожи с ее придатками, а содержимым являются кератиновые массы, волосы и (много реже) хрящ, фиброзная и нервная ткани (рис. 3, в).

Чаще, однако, встречаются **незрелые тератомы** (ICD-O 9080/3), представленные эмбриональными тканями. В яичке это жировая ткань из липобластов, часто с ослизнением, железы кишечного типа, незрелая веретенноклеточная строма, иногда неполноценные печеночные балки, нейроэпителий, незрелые элементы почек и легких (рис. 3, г). В ЦНС это развивающиеся примитивные нейроэктодермальные структуры, такие как медулярный нейроэпителий (вплоть до формирования розеток, трубочек, имитирующих развивающуюся нервную трубку), сетчатка (или просто меланоцитарный нейроэпителий) и формирующиеся сосудистые сплетения. Для незрелых тератом характерны гиперцеллюлярность и повышенная митотическая активность «стромы», напоминающей эмбриональную мезенхиму. Высказывается положение о возможности созревания тератом до формирования участков вполне зрелых тканей с органоидной дифференцировкой. Тем не менее, незрелые тератомы отличаются быстрым ростом, широким распространением и неблагоприятным прогнозом.

В последней классификации ВОЗ отдельно выделяется «**тератома с соматическим типом малигнизации – teratoma with somatic type malignancies, или тератома со злокачественной трансформацией**» (ICD-O 9084/3). В этом случае речь идет об отдельных тератомах, которые содержат в себе в качестве компонента злокачественный негерминоклеточный фрагмент. Последний чаще всего представлен рабдомиосаркомой или недифференцированной саркомой, реже – плоскоклеточным раком или аденокарциномой кишечного типа. Патолог, зафиксировавший наличие «злокачественной трансформации» в составе ГО, должен определить гистологическую форму этого компонента.

Отдельно выделяют **монодермальные и высокоспецифические тератомы**, которые включают в себя компоненты карциноида, примитивной нейроэктодермальной опухоли (ПНЭТ) и струмы яичка или яичника (рис. 3, д), как с нормальной, так и с малигнизированной тканью щитовидной железы (ICD-O 9090/0; 9090/3 соответственно). Струма яичника в сочетании с карциноидом выделены в ICD-O под отдельным кодом 9091/1.

В части случаев может иметь место сочетание незрелой и зрелой тератом. Такие случаи требуют детального морфологического описания (для ориентации клинициста) с развернутыми заключениями типа «эмбриональный рак с тератомой» или «тератома с аденокарциномой», или «тератома с рабдомиосаркомой» вместо обычного «злокачественная тератома» [2, 4, 5, 8, 10, 13].

Смешанные герминогенные опухоли (син.: герминоклеточные опухоли из тканей более чем одного гистологического типа (ICD-O 9085/3) (рис. 2, г). Как уже указывалось выше эти опухоли весьма нередки. Самыми частыми вариантами сочетаний являются: эмбриональный рак + хориокарцинома, эмбриональный рак + семинома, эмбриональный рак + опухоль желточного мешка + тератома, эмбриональный рак + тератома + хориокарцинома и т.д. Сюда же относится **полиэмбриома** (ICD-O 9072/3) – редкая ГО, построенная преимущественно из эмбриональных телец и включающая в себя множество мелких комплексов, напоминающих ранний эмбрион с зародышевым диском, амнионом, желточным мешком, элементами хориона. Отдельные авторы рассматривают ее как самостоятельную ГО.

Опухоли из клеток герминогенного эпителия и стромы полового тяжа [11, 12]. В эту группу, прежде всего, относится **гонадобластома** [син.: гонцитома, опухоль дисгенетических гонад, опухоль Скалли; (ICD-O 9073/1)]. Она возникает у лиц с нарушением развития половых желез, вследствие чего, в большинстве случаев, больные имеют признаки смешанной дисгенезии гонад. До четверти случаев включают в себя другую ГО в противоположной гонаде. Макроскопически может колебаться от очень маленьких размеров до 8 см в диаметре, при этом очень характерно отложение солей кальция, что отличает гонадобластома от других ГО и опухолей стромы полового тяжа. Некрозы и кровоизлияния крайне редки.

Микроскопически гонадобластома построена из клеток, схожих с таковыми в семиноме, а также из незрелых клеток Сертоли. Последние небольших размеров, темные, могут располагаться по периферии полей и гнезд светлых клеток в виде частокола или скапливаться вокруг ШИК-положительных гиалиновоподобных телец в виде венчика. Строма опухоли рыхлая, мезенхимоподобная с выраженной лимфоидной инфильтрацией и очагами обызвествления.

Кроме этой опухоли, в настоящую группу включены крайне редкие **неклассифицируемые опухоли из клеток герминогенного эпителия и стромы полового тяжа**, которые имеют в своем составе клетки Сертоли, клетки семиномы и элементы неклассифицируемых вариантов интратубулярной герминоклеточной неоплазии.

Иммуногистохимическая характеристика основных герминоклеточных опухолей

	АФП	ХГН	ПЛ	ПЩФ	РЭА	ЭМА	ЦК	CD 30
Герминома	-	-	-	+	-	-	-/+	-
Опухоль желточного мешка	+	-	-	+/-	+/-	-	+	-
Эмбриональный рак	-	-	-	+	+/-	-	+	+
Хориокарцинома	-	¹	²	+/-	+/-	+	¹	-

АФП – альфа-фетопротеин; ХГН – хорионический гонадотропин; ПЛ – плацентарный лактоген; ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза; РЭА – раковый эмбриональный антиген; ЭМА – эпителиальный мембранный антиген; ЦК – цитокератины.

¹ – в гигантских клетках синцитиотрофобласта; ² – в клетках цитотрофобласта.

Метастазирование. Семиномы Шевассю при инвазивной форме способны к широкому лимфо- (парааортальные лимфатические узлы, средостение, надключичные лимфатические узлы) и гематогенному (печень, легкие, кости и другие органы) метастазированию. При этом в 5–7 % случаев семинома яичка метастазирует в средостение, что требует анализа первичности или вторичности процесса в средостении. Семиномы Массона метастазируют чрезвычайно редко (хорошо документирован в литературе лишь один случай). Эмбриональный рак дает отдаленные лимфо- и гематогенные метастазы у 10–20 % больных. Хориокарцинома также весьма склонна к распространенным метастазам в легкие, печень, головной мозг и другие органы. Гонадобластомы в чистом виде рассцениваются как доброкачественные опухоли, но при сочетании с другими ГО могут метастазировать.

Иммуногистохимическая характеристика. Учитывая хорошо известное обстоятельство, что ГО ассоциированы с продукцией альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина и ракового эмбрионального антигена (РЭА), иммуногистохимическая верификация этих опухолей тесно связана с экспрессией этих антигенов.

Многие ГО дают мембранную реакцию (реже диффузное цитоплазматическое окрашивание) с плацентарной щелочной фосфатазой.

Отдельные герминомы дают локальную положительную реакцию на цитокератины, что свидетельствует о дифференцировке клеток в направлении соматического эпителия или в сторону эмбрионального рака, причем, это встречается чаще в герминомах ЦНС, нежели в их тестикулярных аналогах – семиномах.

Очевидно, что тератомы хорошо реагируют с эпителиальными и мезенхимальными маркерами. Эпителиальный компонент, как правило, позитивен для РЭА. Эмбриональный рак обычно негативен для альфа-фетопротеина, РЭА и хорионического гонадотропина.

Что касается опухоли желточного мешка, то общепризнанным можно считать иммунопозитивную реакцию с альфа-фетопротеином.

Иммуногистохимическая характеристика ГО, основанная на данных литературы [1, 2, 4–6, 8, 9, 14, 15] и собственном опыте представлена в таблице.

Иллюстративный материал выполнен на микроскопе Leica DM2500 с помощью камеры Leica DFC320.

Литература

1. Карсладзе А.И., Волощук И.Н. Опухоли женских половых органов // Атлас патологии опухолей человека / М.А.Пальцев, Н.М.Аничков. – М.: Медицина, 2005. – С. 282–326.
2. Кравцова Г.И. Герминоклеточные опухоли // Опухоли и опухолеподобные процессы у детей / Под ред. Е.Д.Черствого, Г.И. Кравцовой, А.В.Фурманчука. – Минск: Асар, 2002. – С. 205–230.
3. Мацко Д.Е., Кориунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы (гистологическое строение). – СПб, 1998.
4. Пальцев М.А., Аничков М.А. Опухоли мужских половых органов // Атлас патологии опухолей человека / М.А.Пальцев, Н.М.Аничков. – М.: Медицина, 2005. – С. 342–362.
5. Burger P.C., Scheithauer B.W. Atlas of Tumor Pathology. Third Series. Fascicle 10. Tumours of the Central Nervous System. – Washington, 1994.
6. Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry. – New York, 2002.
7. International Classification of Diseases for Oncology / Eds. A.Fritz, C.Percy, A.Jack et al. – Geneva: WHO, 2000.
8. Nogales F., Talerman A., Kubik-Huch R.A. et al. Germ cell tumours. In: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Femal Genital Organs / Eds. F.A.Tavassoli, P. Devilee. – Lyon, 2003. – P. 163–175.
9. Rosenblum M.K., Matsutani M., Van Meir E.G. CNS germ cell tumours. in: Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System / Eds. P. Kleihues, W. K. Cavenee. – Lyon, 2000. – P. 208–214.
10. Scully R.E., Young R.H., Clement Ph.B. Atlas of Tumor Pathology. Third Series. Fascicle 23. Tumours of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. AFIP – Washington, 1998.
11. Talerman A., Schwartz P. Mixed germ cell and sex cord stromal tumours // Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Femal Genital Organs / Eds. F.A.Tavassoli, P. Devilee. – Lyon, 2003. – P. 176–179.

12. *Ulbrigh T.M.* Tumours containing both germ cell and sex cord / gonadal stromal elements // Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organ / Eds. J.N.Eble, G.Sauter, J.I.Epstein, I.A. Sesterhenn. – Lyon, 2004. – P. 259-260.

13. *Ulbrigh T.M., Amin M.B., Young R.H.* Atlas of Tumor Pathology. Third Series. Fascicle 25. Tumours of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord and Scrotum. – Washington: AFIP, 1999.

14. *Wick M. R., Perlman E. J., Orazi A., Muller-Hermelink H.K.* Germ cell tumours of the mediastinum. In.: Pathology and Genetics of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / Eds. W. D. Travis, E. Brambilla, H. K. Muller-Hermelink, C.C. Harris – Lyon, 2004. – P. 198-220.

15. *Woodward P.J., Heidenreich A., Looijenga L.H.J.* Germ cell tumours // Pathology and Genetics of the Urinary System and Male Genital Organ / Eds. J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn. – Lyon, 2004. – P. 221-249.

Поступила в редакцию 28.02. 2006 г.