

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОЛОГИЯ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Е.Н. Имянитов

Подавляющее большинство герминогенных новообразований располагается внутри гонад. Развитие экстрагонадных герминогенных опухолей, наблюдаемое достаточно редко, связывают с аномалиями миграции зародышевых клеток в процессе эмбриогенеза. Внутригонадные и экстрагонадные неоплазмы исключительно похожи друг на друга по своим этиопатогенетическим, биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам.

К герминогенным опухолям относят гетерогенную группу новообразований, развивающихся из так называемых «зародышевых» клеток (germ cells), т.е. клеток, участвующих в формировании половых желёз и процессах гаметогенеза. Подавляющее большинство герминогенных новообразований располагается внутри гонад. Развитие экстрагонадных герминогенных опухолей, наблюдаемое достаточно редко, связывают с аномалиями миграции зародышевых клеток в процессе эмбриогенеза. Внутригонадные и экстрагонадные неоплазмы исключительно похожи друг на друга по своим этиопатогенетическим, биологическим и молекулярно-генетическим характеристикам, поэтому при описании герминогенных опухолей в медицинской литературе их органной локализации обычно уделяется мало внимания [5, 12].

Классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) подразделяет герминогенные опухоли на 3 категории. Первую составляют новообразования новорождённых и раннего детского возраста, к которым относят тератомы и опухоли желточного мешка. Они могут располагаться в яичках, яичниках, забрюшинном пространстве, средостении, головном мозге. Среди опухолей второго типа преобладают новообразования яичка, которые возникают между 15 и 40 годами, и подразделяются на семиномы и несеминомы. У женщин аналогичное поражение яичников наблюдается редко. С точки зрения гистогенеза, гомологом семиномы у женщин является опухоль, называемая дисгерминомой яичника; при описании других гистологических типов герминогенных опухолей яичника, так же, как и у мужчин, используется термин «несеминома». Третью группу составляют сперматоцитные семиномы, поражающие людей старше 50 лет. В отличие от опухолей I и II типов, в данном случае источником новообразования являются не эмбриональные зародышевые клетки, а более зрелые участники гаметогенеза – сперматогонии и сперматоциты. У женщин гомологами сперматоцитных семином являются дермоидные кисты яичников, развивающиеся из оогоний и ооцитов [1, 12].

Герминогенные опухоли вызывают особый интерес у специалистов, так как, в отличие от большинства других новообразований, они могут быть полностью излечены посредством цитостатической химиотерапии даже в случае обширной метастатической диссеминации. Хочется надеяться, что понимание механизмов подобной химиочувствительности в определённой перспективе позволит улучшить эффективность терапии других категорий неоплазм.

Эпидемиология

Сведения об эпидемиологии герминогенных опухолей исчерпывающим образом представлены в работах [3, 4, 13].

Герминогенные опухоли поражают почти исключительно мужчин и почти всегда локализуются в яичке; экстрагонадные опухоли составляют не более 5% от всех новообразований этой группы. В связи с подобной статистикой, клиническая эпидемиология герминогенных опухолей, как правило, сводится к описанию тестикулярных неоплазм.

Опухоли яичка являются относительно редкими новообразованиями: их удельный вес в структуре онкологической заболеваемости у мужчин лишь немногим превышает 1%. Тем не менее, применительно к мужчинам молодого возраста, именно эта разновидность неоплазм является не только наиболее частой онкологической патологией (до 60% от всех новообразований), но и основной причиной онкологической смертности.

За последние 40 лет заболеваемость тестикулярными опухолями почти удвоилась. Наименьшая встречаемость герминогенных новообразований наблюдается

в Африке и Азии (менее 1 случая на 100 000 человек в год). В странах Европы и Северной Америки этот показатель составляет 5–7 случаев, а в Скандинавии ежегодная частота новообразований яичка достигает 8–10 первичных диагнозов на 100 000 мужчин.

Одним из наиболее значимых факторов риска является присутствие пренеопластического процесса в яичке. Подобную гистологическую аномалию зачастую называют «карциномой *in situ*», однако данный термин подвергается ожесточённой критике. Во-первых, в онкологической терминологии недавно появилась тенденция к переименованию карцином *in situ* в интраэпителиальные неоплазии, чтобы лингвистически подчеркнуть отсутствие полного спектра признаков злокачественности в подобных очагах аномального роста. Во-вторых, термин карцинома применим исключительно к эпителиальным опухолям. Герминогенные клетки представляются плюрипотентными, т.е. могут выступать в роли предшественников не только эпителиальных, но и других тканевых ростков. Отражением этого свойства является исключительное гистологическое разнообразие герминогенных опухолей, которые могут содержать в своём составе целый спектр различных высокодифференцированных тканей. Поэтому в качестве наиболее приемлемого варианта был предложен термин «внутриканальцевая герминогенная неоплазия неклассифицированного типа» (*intratubular germ cell neoplasia, unclassified type; IGCNU*) [13]. Так или иначе, внутриканальцевая герминогенная неоплазия является типичным морфологическим предшественником инвазивных опухолей, содержит определённый спектр онкоассоциированных мутаций и представляет существенную опасность для пациента в случае последующей малигнизации.

Другим установленным параметром, существенно увеличивающим вероятность возникновения опухолей яичка, является наследственный анамнез, т.е. присутствие герминогенных опухолей у кровных родственников пациента. Тем не менее, семейные случаи заболевания составляют относительно небольшую долю от всех опухолей яичка. Механизмы передачи наследственной предрасположенности к опухолям яичка пока не установлены. Предполагается участие нескольких генов, расположенных в различных локусах генома. В отличие от «классических» семейных раков, например синдрома опухолей молочной железы и яичника или синдрома наследственного рака толстой кишки, вертикальная передача риска герминогенных опухолей может происходить не по доминантному, а по рецессивному или полигенному типам наследования [9].

Ещё одним доказанным фактором риска является факт предшествующей герминогенной опухоли. По-видимому, новообразования яичка возникают у определённой, относительно небольшой категории людей, которые характеризуются восприимчивостью к данному заболеванию вследствие воздействия каких-либо экзо- и/или эндогенных факторов. Соответственно, у многих заболевших индивидуумов данная патология может возникать повторно.

Вклад перечисленных выше характеристик в формирование риска развития опухолей яичка вполне очевиден: аналогичная ситуация, а именно ассоциация с пренеопластическими процессами, семейным анамнезом и фактом предшествующего онкологического заболевания того же органа, наблюдается в отношении практически всех видов новообразований. Каковы же специфические факторы риска герминогенных опухолей?

В первую очередь следует отметить неопущение яичка – крипторхизм. Механизмы этой ассоциации остаются неясными. Предполагается, что сочетание крипторхизма и предрасположенности к опухолям яичка может быть связано с общими этиологическими и патогенетическими факторами этих патологических состояний, однако не исключается и причинно-следственная связь между аномалиями развития семенников и последующим возникновением опухолей. Сходные ассоциации, а также проблемы интерпретации данных, наблюдаются при изучении взаимосвязи между опухолями яичка и бесплодием.

Многочисленные исследования пытались установить корреляции между особенностями беременности у матери и риском герминогенных опухолей у потомства. Не обнаружено убедительных данных, свидетельствующих о влиянии таких очевидно неблагоприятных характеристик, как курение, занятость на вредном производстве, поздний возраст родов, преждевременные роды и т.д. В литературе часто цитируются сведения об ассоциации между повышенной эстрогенной нагрузкой плода *in utero* и увеличением риска развития опухолей яичка. Однако подобные наблюдения основываются исключительно на косвенных оценках гиперэстрогении, незначительны по величине эффекта, отличаются плохой воспроизводимостью и не могут быть однозначно интерпретированы.

Значительно в большей степени выражена роль особенностей самого индивидуума в формировании риска возникновения новообразований яичка. В наибольшей степени это относится к возрасту пациента: в отличие от других опухолей, подавляющая часть неоплазм яичка диагностируется в пределах относительно узкого возрастного интервала, а именно между 25 и 35 годами.

Расовый фактор также в значительной мере модулирует вероятность возникновения герминогенных опухолей: у представителей белой расы она примерно в 10 раз выше, чем у лиц африканской и азиатской расы. По-видимому, именно расовые различия лежат в основе упоминавшихся выше географических вариаций во встречаемости новообразований яичка. Механистические объяснения расовых особенностей заболеваемости предполагают роль расового полиморфизма некоторых параметров гормонального фона, а также исторически сложившееся неравенство в социо-экономическом статусе. Первая гипотеза не выдерживает критики, если учесть, что темнокожие и азиатские индивидуумы имеют противоположную направленность отличий в концентрациях стероидных гормонов по отношению к представителям белой расы.

В пользу поклонников астрологии говорит тот факт, что вероятность возникновения опухолей яичка коррелирует с месяцем рождения, при этом различные исследования указывают на 2-месячные, 4-месячные и 1-годовые циклы пиков заболеваемости.

Избыток андрогенов, будучи фактором увеличения риска развития рака предстательной железы, снижает вероятность возникновения опухолей яичка. Напротив, различные расстройства, ассоциированные с признаками бисексуальности, в том числе с гиперэстрогенией, предрасполагают к развитию тестикулярных неоплазм. В качестве наиболее характерного примера можно привести синдром Кляйнфельтера, при котором отмечается увеличенная копия X-хромосомы, т.е. вместо нормального кариотипа XY выявляются кариотипы XXУ, XXXУ или XXXXУ. Синдром Кляйнфельтера в наибольшей степени ассоциирован с экстрагонадной локализацией герминогенных опухолей [14]. Некоторые исследования указывают на благоприятную роль позднего полового созревания. Высокий рост считается фактором риска развития герминогенных опухолей, в то время как избыточная масса тела не оказывает никакого влияния на данный показатель.

Роль особенностей питания в этиопатогенезе герминогенных опухолей остаётся неясной, однако на одну интересную тенденцию следует обратить внимание: по-видимому, риск развития новообразований яичка увеличивается при регулярном потреблении молочных продуктов. Примечательно, что значительное присутствие в рационе молока, масла, сыра и т.д. способствует возникновению не только герминогенных неоплазм, но и новообразований молочной железы, яичников, предстательной железы. Следует обратить внимание на тот факт, что заболеваемость всеми перечисленными типами опухолей за последнее время существенно выросла; не исключено, что определённый вклад в это неблагоприятное явление внесло заметное увеличение потребления молочных продуктов, наблюдаемое в развитых странах после второй мировой войны. Наиболее рациональным объяснением канцерогенного действия молочных продуктов на органы репродуктивной системы представляется пролиферативный эффект, связанный с присутствием в молоке эстрогенов. Таким образом, объективные наблюдения эпидемиологов не подтверждают бытующее среди обывателей представление о том, что избыток молочных продуктов полезен для здоровья.

Многочисленные исследователи попытались сопоставить заболеваемость опухолями яичка у людей, занятых в различных производствах. Не выявлено ассоциации между тестикулярными новообразованиями и контактом с диметилформамидом, соединениями азота, веществами сельскохозяйственного назначения, дымом и т.д. Курение не увеличивает риск развития герминогенных опухолей, однако, следует помнить, что тестикулярные новообразования возникают в относительно молодом возрасте, т.е. задолго до накопления критической дозы канцерогенов табачного дыма.

Особенности экстрагонадных герминогенных опухолей

Как упоминалось выше, экстрагонадные герминогенные опухоли практически не отличаются по своим биологическим характеристикам от опухолей половых желёз, и, как и в случае внутригонадных новообразований, наблюдаются преимущественно у мужчин и подразделяются по гистологическому строению на семиномы и несеминомы. Они располагаются в зоне срединной линии тела, что является отражением пути миграции зародышевых клеток в эмбриональном периоде. Как и все герминогенные опухоли, экстрагонадные новообразования продуцируют альфа-фетопротеин и хорионический гонадотропин. Пути метастазирования сходны с таковыми при опухолях половых желёз: в первую очередь очаги диссеминации наблюдаются в лёгких, печени, костях. Молекулярно-генетические и биологические характеристики экстрагонадных опухолей практически идентичны таковым для внутригонадных новообразований. И, наконец, как и все герминогенные опухоли, экстрагонадные неоплазмы демонстрируют высокую чувствительность к химиотерапевтическим препаратам [12, 14].

Возникновение экстрагонадных герминогенных опухолей обычно связывают с эмбриональными нарушениями, в частности с «застреванием» зародышевых клеток по ходу срединной линии в процессе их миграции. Хотя эта гипотеза выглядит достаточно правдоподобной, экспериментального подтверждения она пока не получила. Альтернативная концепция подразумевает диссеминацию пренеопластических и неопластических клеток из гонад в другие органы и ткани, происходящую уже в постэмбриональном периоде онтогенеза. По своей сути, эта гипотеза ставит под сомнение первичный характер злокачественной трансформации, наблюдаемой в экстрагонадных герминогенных опухолях [14].

Наиболее характерными органами-мишенями экстрагонадных опухолей являются средостение и головной мозг. Забрюшинная локализация также наблюдается достаточно часто, однако именно в отношении этой группы неоплазм возникают наибольшие сомнения в отношении первичности опухолевого процесса; многие исследователи склонны полагать, что забрюшинные опухоли представляют из себя метастаз недиагностированного онкологического заболевания половых желёз [14].

Молекулярная генетика

Универсальной чертой герминогенных опухолей является увеличение копияности генетического материала, расположенного на коротком плече хромосомы 12. Это событие ассоциировано с увеличением представленности продуктов целого ряда генов, расположенных на хромосоме 12p, однако до сих пор остаётся неясным, активация какого именно гена является центральным событием для канцерогенеза. Помимо этого, в опухолях I типа часто наблюдается увеличение копияности 1q и 20q, а также утрата хромосом 1p, 4 и 6q. Характерными нарушениями для новообразований II типа являются уве-

личение копийности хромосом 7, 8, 21 и X, в то время как утраты генетического материала затрагивают хромосомы 1p, 11, 13 и 18. Сперматоцитные семиномы, в отличие от всех других герминогенных опухолей, не содержат повреждений хромосомы 12, а отличаются появлением экстра-копий хромосомы 9 [12, 16].

Ген-супрессор p53 в герминогенных опухолях мутирован редко (менее 10%), что объясняет их чувствительность к апоптозу и, следовательно, к химиотерапевтическим воздействиям [8].

Примечательной чертой некоторых опухолей яичка является активирующая мутация в онкогене KIT, затрагивающая кодон 816. Эта мутация в высочайшей степени ассоциирована с билатеральностью поражения: она наблюдается в 93% парных опухолей и лишь в 1,3% монолатеральных новообразований семенников. По-видимому, данное генетическое повреждение возникает на ранних этапах эмбрионального развития, до миграции зародышевых клеток в герминальный гребень. К сожалению, в отличие от мутаций в 9 и 11 экзонах, наблюдающихся в гастроинтестинальных стромальных опухолях, мутация KIT при опухолях яичка затрагивает экзон 17 и не ассоциирована с чувствительностью опухоли к специфическому тирозинкиназному ингибитору глиевек (Gleevec, Imatinib mesylate, STI571) [2, 7].

Молекулярный базис эффективности химиотерапии при лечении герминогенных опухолей

Современные противоопухолевые препараты, действие которых основано на цитостатическом (цитотоксическом) эффекте, позволяют добиться регресса достаточно значительной доли новообразований. Наиболее часто временный эффект химиотерапии наблюдается при лечении опухолей молочной железы, яичника, мелкоклеточного рака лёгкого, несколько реже – при терапии новообразований толстой кишки, немелкоклеточного рака лёгкого и т.д. К сожалению, несмотря на видимую эффек-

тивность воздействия цитостатиков, их применение не сопровождается заметным увеличением продолжительности жизни больных, поэтому большинство диссеминированных новообразований в настоящее время расцениваются как заведомо неизлечимое заболевание. На этом фоне резко контрастируют данные об итогах применения цитостатиков при опухолях герминогенного происхождения, где даже в случае метастатического распространения опухолевого процесса частота полного излечения может достигать 90% [5]. С чем связана подобная эффективность химиотерапии?

В онкологической литературе принято делать акцент на антипролиферативное действие цитостатических препаратов. Именно этим свойством объясняются как противоопухолевые, так и побочные эффекты цитотоксической терапии. На самом деле, подобное изложение материала не позволяет понять, с чем же связано присутствие так называемого «терапевтического окна», т.е. чем обусловлены пусть и небольшие, но всё-таки достоверные различия в химиочувствительности трансформированных и нормальных тканей. При более правильной интерпретации проблемы антипролиферативное действие цитостатиков рассматривается не как самостоятельное свойство препаратов, а как следствие их повреждающего воздействия на химическую структуру ДНК. Действительно, одним из ключевых свойств опухолевых клеток является так называемая геномная нестабильность, которая, по крайней мере, отчасти объясняется дефектами репарации ДНК [6].

Репарацией ДНК называют процесс восстановления химических повреждений ДНК. В процессах репарации участвуют десятки ферментов, при этом изменённые участки ДНК удаляются, а их место замещается нуклеотидными последовательностями с нормальной структурой. Если процессы репарации работают неэффективно, то клетка с повреждённой ДНК продолжает своё продвижение по клеточному циклу. При благополучном стечении обстоятельств нерепарированное повреждение ДНК распозна-



Клеточный ответ на повреждение ДНК.

ётся апоптотическими механизмами, и клетка совершает суицид по механизму программируемой гибели (рисунок). В случае декомпенсации апоптотических механизмов поврежденная ДНК вступает в процесс удвоения, что сопровождается изменением её нуклеотидной последовательности – мутацией. Последствия соматического мутационного процесса могут носить самый разнообразный характер – от летальности до появления трансформированных клеточных клонов [17].

Установлено, что практически все герминогенные опухоли характеризуются дискретным, чётко выраженным дефектом так называемой эксцизионной репарации нуклеотидов. При применении цитотоксических препаратов, особенно соединений платины, в химической структуре ДНК возникают аномалии, называемые сшивками. Здоровые клетки, находящиеся в органах и тканях пациента, способны восстанавливать исходное строение ДНК в ответ на воздействие подобных веществ. Напротив, клетки герминогенных опухолей, обладающие дефицитом репарации ДНК, подвергаются негативной селекции при воздействии цитостатических препаратов. Немалую роль в реализации лечебного действия химиотерапии играет высочайшая чувствительность герминогенных клеток к экзогенным и эндогенным апоптотическим стимулам;

подобное свойство выработалось в процессе эволюции, чтобы обеспечить высочайшее качество генетического материала, передаваемого потомству. Другой благоприятной характеристикой герминогенных опухолей является низкая интенсивность мутационного процесса. В отличие от многих других новообразований, применение мутагенных цитостатиков не сопровождается активной генетической диверсификацией опухолевого клона; таким образом, герминогенные опухоли скорее погибают в процессе воздействия химиотерапии, чем эволюционируют в генетически новые, резистентные к лечению новообразования [11, 15].

Всего 30 лет назад герминогенные опухоли были таким же фатальным заболеванием, как и большинство онкологических процессов. Успехи в разработке новых химиотерапевтических препаратов, а также достижения фундаментальной науки, позволили рассматривать эту нозологическую форму как пример безусловного триумфа клинической онкологии. Хочется надеяться, что развитие подходов к лечению других опухолей позволит достичь сопоставимых результатов [10].

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Москвы (проект 15/06-Ген-М).

Литература

1. *Brown C.M., Hime G.R., Koopman P., Loveland K.L.* Genetic basis of human testicular germ cell cancer: insights from the fruitfly and mouse // *Cell Tissue Res.* – 2005. – Vol.322. – P.5-19.
2. *di Pietro A., Vries E.G., Gietema J.A. et al.* Testicular germ cell tumours: the paradigm of chemo-sensitive solid tumours // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol.37. – P.2437-2456.
3. *Dieckmann K.P., Pichlmeier U.* Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors // *World J. Urol.* – 2004. – Vol.22. – P.2-14.
4. *Garner M.J., Turner M.C., Ghadirian P., Krewski D.* Epidemiology of testicular cancer: an overview // *Int. J. Cancer.* – 2005. – Vol.116. – P.331-339.
5. *Gori S., Porrozzi S., Roila F., Gatta G. et al.* Germ cell tumours of the testis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2005. – Vol.53. – P.141-164.
6. *Hanahan D., Weinberg R.A.* The hallmarks of cancer // *Cell.* – 2000. – Vol.100. – P.57-70.
7. *Honecker F., Oosterhuis J.W., Mayer F. et al.* New insights into the pathology and molecular biology of human germ cell tumors // *World J. Urol.* – 2004. – Vol.22. – P.15-24.
8. *Jones R.H., Vasey P.A.* New directions in testicular cancer; molecular determinants of oncogenesis and treatment success // *Europ. J. Cancer.* – 2003. – Vol.39. – P.147-156.
9. *Lutke Holzik M.F., Rapley E.A., Hoekstra H.J. et al.* Genetic predisposition to testicular germ-cell tumours // *Lancet Oncol.* – 2004. – Vol.5. – P.363-371.
10. *Masters J.R., Koberle B.* Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – Vol.3. – P.517-525.
11. *Mayer F., Honecker F., Looijenga L.H., Bokemeyer C.* Towards an understanding of the biological basis of response to cisplatin-based chemotherapy in germ-cell tumors // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol.14. – P.825-832.
12. *Oosterhuis J.W., Looijenga L.H.* Testicular germ-cell tumours in a broader perspective // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – Vol.5. – P.210-222.
13. *Reuter V.E.* Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors // *Mod. Pathol.* – 2005. – Vol.18 (Suppl. 2). – S51-S60.
14. *Schmoll H.J.* Extragonadal germ cell tumors // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol.13 (Suppl. 4). – P.265-272.
15. *Spierings D.C., de Vries E.G., Vellenga E., de Jong S.* The attractive Achilles heel of germ cell tumours: an inherent sensitivity to apoptosis-inducing stimuli // *J. Pathol.* – 2003. – Vol.200. – P.137-148.
16. *von Eyben F.E.* Chromosomes, genes, and development of testicular germ cell tumors // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2004. – Vol.151. – P.93-138.
17. *Zhou B.B., Elledge S.J.* The DNA damage response: putting checkpoints in perspective // *Nature.* – 2000. – Vol.408. – P.433-439.

Поступила в редакцию 02.03.2006 г.