КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
Clinical Case

Научная статья
УДК 616-006.884
DOI: 10.14489/lcmp.2022.02.pp.044-059

РОЛЬ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОСАДКА ЭЯКУЛЯТА В НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕМИНОМЫ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ж. Ю. Сапожкова[1, 2], А. В. Никанорова[3], О. И. Пацап[4, 5], Д. Г. Почерников[6], Е. Н. Ковальчук[7]

[1]Международная Школа Цитологии и Медицинская Школа Инноваций, Москва, Россия, icsschool.2019@gmail.com
[2]Подольский диагностический центр, Подольск, Россия
[3]ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ, Nikanorovaalex@gmail.com
[4]Научно-образовательный ресурсный центр инновационных технологий иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа (молекулярной морфологии), Российский Университет дружбы народов, Москва, Россия, cleosnake@yandex.ru
[5]ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России, Москва, Россия
[6]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия, urologkmn@mail.ru
[7]ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского», Старый Оскол, Россия, kdlgb1@mail.ru

Новообразования яичка у мужчин молодого и среднего возраста являются проблемными для клинической и лабораторной диагностики. Семинома относится к герминогенным опухолям яичка и является самой распространенной неоплазией этой локализации, своевременное и безошибочное выявление которой неивазивными технологиями представляется по-прежнему сложным. В клиническом наблюдении показана роль инновационного неинвазивного диагностического подхода – цитологического исследования осадка эякулята (ЦОЭ), в результате которого были обнаружены опухолевые клетки, в то время как диагностическая ценность результатов традиционных лабораторных и инструментальных методов диагностики была недостаточна для уверенного суждения о характере процесса и своевременного выбора дальнейшей тактики лечения.

Ключевые слова: цитология осадка эякулята, семинома, лабораторная диагностика.

Для цитирования: Сапожкова Ж. Ю., Никанорова А. В., Пацап О. И., Почерников Д. Г., Ковальчук Е. Н. Роль цитологического исследования осадка эякулята в неинвазивной диагностике семиномы. Клиническое наблюдение // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 2. С. 44 – 59. DOI: 10.14489/ lcmp.2022.02.pp.044-059

Research Article

THE ROLE OF SPERM SEDIMENT CYTOLOGY IN NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF SEMINOMA. CASE REPORT

Zh. Yu. Sapozhkova[1, 2], A. V. Nikanorova[3], O. I. Patsap[4, 5], D. G. Pochernikov[6], E. N. Kovalchuk[7]

[1]International Cytology School and Medical School of Innovation, Moscow, Russia
[2]Podolsk Diagnostic Center, Podolsk, Russia
[3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[4]Scientific and Educational Resource Center for Innovative Technologies of Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis (Molecular Morphology), Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
[5]Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Moscow, Russia
[6]Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia
[7]District Stary Oskol's Hospital of St. Luka Crimean, Stary Oskol, Belgorod region, Russia

Testicular neoplasms cause diagnostic difficulties for clinical and laboratory diagnostics in young and middle-aged men. Seminoma refers to germ-cell tumors (GCTs) and is the most common cancer of this localization. But the timely and correct diagnostics by non-invasive technologies is still difficult. The clinical case clarifies the innovative techniques by Sperm Sediment Cytology (SSC) as the non-invasive diagnostic approach resulting in excellent tumor cells detection. While a non-invasive conventional diagnostics and laboratory examination are of low diagnostic value this method can help oncologists and urologists for a confident judgment about the nature of the process and the timely choice of further treatment tactics.

Key words: sperm sediment cytology, seminoma, laboratory diagnostics.

For citation: Sapozhkova ZhYu, Nikanorova AV, Patsap OI, Pochernikov DG, Kovalchuk EN. The Role of Sperm Sediment Cytology in Non-Invasive Diagnostics of Seminoma. Case report. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2022;2(2):44-59. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.02.pp.044-059

Введение

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), злокачественное новообразование яичка классифицируется С62. Согласно международной гистологической классификации (классификация Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), 2016 г.), семинома относится к герминогенной опухоли, происходящей из герминогенной опухоли *in situ* [1].

Герминогенные опухоли яичек – гетерогенная группа новообразований из зародышевых клеток (germ cells), способных к дифференцировке в различные тканевые и органоидные структуры, формирующих в дальнейшем половые железы [2, 3]. Причина возникновения герминогенных опухолей до сих пор четко не установлена. Имеются данные о повышении риска возникновения опухолей при экзогенной гиперэстрогении (внутриутробной на фоне гестозов, при поступлении с пищей фитоэстрогенов) [4]. Факторами, ассоциированными с возникновением герминогенных опухолей, являются крипторхизм (риск повышается в 5 – 10 раз), бесплодие (риск повышается в 10 – 20 раз), синдром тестикулярной дисгенезии, наличие герминогенной опухоли у родственника 1-й степени родства (риск повышается в 5 – 10 раз) [5 – 7].

В соответствии с наиболее распространенной теорией герминогенные опухоли яичка происходят из примордиальных герминальных клеток (PGCs (Primordial germ cells)/гоноцитов), которые находились в «аресте» дифференцировки [8, 9]. Клетки с заблокированной или отсроченной дифференцировкой преждевременно входят в мейоз, что ведет к полиплоидизации и накоплению генетической нестабильности. В процессе опухолевой трансформации PGCs и гоноциты формируют преинвазивные очаги герминогенной опухоли *in situ*, которая в последующем прогрессирует в инвазивную опухоль и приобретает метастатический потенциал. Герминогенные опухоли *in situ* всегда обнаруживаются по периферии инвазивных герминогенных опухолей и в 5 % случаев – в контралатеральном яичке [10].

Герминогенные опухоли – редкое заболевание: в странах Европы и России они составляют около 1,3 % всех случаев опухолей у мужчин. Однако у пациентов 20 – 25 лет они являются (наряду с лимфомами) наиболее частыми злокачественными новообразованиями. Приблизительно в 90 % случаев герминогенные опухоли локализуются в яичке (составляя до 95 % всех злокачественных опухолей яичка), реже в забрюшинном пространстве, переднем средостении или головном мозге.

Уровень заболеваемости и смертность при герминогенных опухолях значительно варьирует 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, Азии и Африке (менее 1 случая на 100 000 человек в год) [11, 12]. В Индии и на юге США частота герминогенных опухолей яичек колеблется в пределах 0,2 – 0,9 на 100 000 населения; в Дании и Швейцарии этот показатель увеличивается до 8,5 – 9,3 на 100 000 населения [2].

За последние 10 лет в России заболеваемость выросла на 45 % [12]. В общей группе больных с герминогенными опухолями яичка время от появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза составляет 14,0 ± 2,4 недели,

от первого обращения до орхфуникулэктомии 3,0 ± 0,9 недели и от хирургического лечения до окончательной постановки диагноза 2,0 ± 0,5 недели [13]. Частота встречаемости билатеральных опухолей яичек составляет 5 % общей когорты больных; при этом синхронно выявляют в 1–2 %, а метахронно – в 3 % случаев [14].

В 2018 г. в России зарегистрировано 1480 новых случаев опухолей яичка и умерло по этой причине 330 (22 %) пациентов, что в несколько раз превышает летальность в странах Западной Европы (4 %) [10, 15].

Во всем мире ученые находятся в постоянном поиске технологий неинвазивного формата исполнения диагностической процедуры и с высокой специфичностью и чувствительностью. Согласно World Cancer Report (2020), для выявления злокачественной или начинающейся микроинвазивной опухоли предпринимаются усилия по разработке менее инвазивного метода, чем биопсия яичек; для такого метода предпочтительно требовался бы только образец крови или спермы [16].

В представленном клиническом наблюдении впервые [17] показано применение инновационного неинвазивного диагностического подхода – цитологического исследования осадка эякулята в онкологическом поиске новообразований яичка.

Клиническое наблюдение

Мужчина 46 лет 02.04.2021 г. обратился в отделение радионуклидной диагностики в ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер» для прохождения ультразвукового исследования (УЗИ) мошонки. Пациент имел жалобы на заметное увеличение размеров правого яичка на протяжении последних двух месяцев, незначительные болевые ощущения в области мошонки справа. Пациент имел на руках результаты лабораторных исследований сыворотки крови, выполненные 11.03.2021 г. в международной сети медицинских лабораторий «Ситилаб»: АФП (альфа-фетопротеин) 1,4 МЕ/мл (норма < 7,0); ХГЧ (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина) 0,2 мМЕ/мл (норма < 2,0); ЛДГ (лактатдегидрогеназа) 242,6* Ед/л (норма 135,0 – 225,0), *результат, выходящий за пределы референсных значений.

При УЗИ мошонки было выявлено: Правое яичко – размеры 62,5×37,2×35,8 мм (V 43,5 см^3), контуры неровные, неравномерной эхогенности, кровоток сохранен, количество свободной жидкости вокруг яичка в пределах нормы, структура неоднородная: вся паренхима яичка представлена гетерогенными структурами с резким усилением кровотока при ЦДК. Правый придаток: головка – размеры 14×7 мм, контуры ровные, структура однородная. Левое яичко – размеры 45,2×26×33,6 мм (V 20,7 см^3), контуры ровные, обычной эхогенности, кровоток сохранен, количество свободной жидкости вокруг яичка в пределах нормы, структура однородная. Левый придаток: головка – размеры 12×8 мм, контуры ровные, структура с наличием кист размерами до 3,5 мм. Паховые лимфоузлы не увеличены, без структурных изменений с обеих сторон. Забрюшинные и подвздошные лимфоузлы четко не лоцируются.

09.04.2021 г. с результатами лабораторных и инструментальных исследований пациент обратился к урологу одной из частных клиник г. Иваново, где ему был поставлен диагноз *«Хронический орхоэпидидимит справа» (диагноз по МКБ № 45.9 Орхит, эпидидимит и эпидидимоорхит без упоминания об абсцессе),* назначена медикаментозная терапия антибактериальными и нестероидными противовоспалительными средствами, повторная явка через одну неделю.

26.04.2021 г. пациент посещает уролога другой частной клиники г. Иваново, предъявляя по-прежнему жалобы на увеличение размеров правого яичка и повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Диагноз после осмотра уролога – *«Хронический орхоэпидидимит справа. Cr OD?»,* рекомендовано дообследование: ОАК (общий анализ крови), ОАМ (общий анализ мочи), полимеразно-цепная реакция методом амплификации нуклеиновых кислот с тестом Андрофлор (МАНК/ПЦР-РВ/Андрофлор) эякулята, интраоперационная биопсия правого яичка с последующим гистологическим исследованием, перед которым необходимо оценить клеточную картину осадка эякулята с помощью инновационного неинвазивного диагностического подхода: ЦОЭ.

Результаты ОАК, ОАМ были без патологии; результаты МАНК/ПЦР-РВ/Андрофлор цельного эякулята установили незначительную бактериоспермию с преобладанием облигатно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов (ОАУПМО) Eubacterium spp $10^{4.1}$ и Anaerococcus spp. $10^{3.0}$.

ЦОЭ было проведено на базе научно-исследовательской лаборатории клинических разработок Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций (Москва, Россия)

с соблюдением правил всех этапов лабораторного процесса согласно протоколу [18].

Преаналитический внелабораторный этап ЦОЭ включал подготовку пациента, хранение и доставку эякулята: половое воздержание не требовалось, сбор спермы проводился путем мастурбации, без презерватива; вся порция эякулята была собрана в стерильный одноразовый пластиковый контейнер с завинчивающейся крышкой. Собранный с вечера биоматериал хранили в течение 10 ч при температуре от +2 до +8 °С, затем доставили в лабораторию с соблюдением температурного режима холодовой цепи в термосумке с хладагентами и термометром при температуре от +2 до +8 °С.

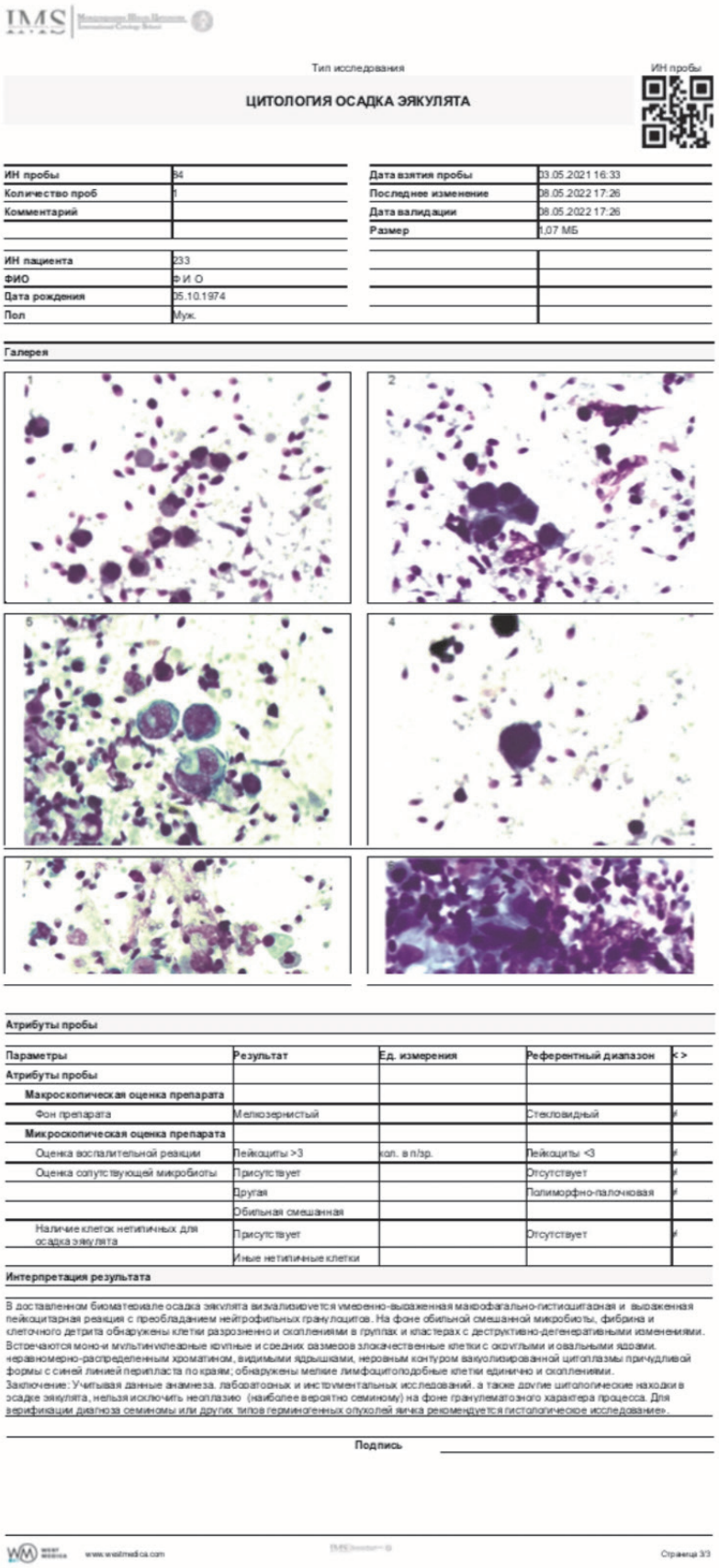
Преаналитический лабораторный этап ЦОЭ состоял из подготовки предметных стекол, приготовления осадка и мазка из осадка эякулята (ОЭя), окрашивания препарата ОЭя. Использовали однократно стекла с повышенной адгезией типа Super Frost Plus с положительно заряженной поверхностью. Маркировку препаратов осадка спермы проводили с помощью наклейки со штрихкодом на матовом окошке предметного стекла. Доставленный биоматериал был размещен в термостат электрический суховоздушный ТС-1/20 СПУ (Смоленское СКТБ СПУ, Россия) при температуре 37 °С на 20 – 30 мин до полного разжижения; затем вся порция спермы была перенесена в конусовидную стерильную одноразовую полипропиленовую пробирку объемом 10 – 12 мл; проведено центрифугирование на центрифуге медицинской при 1000 об/мин 15 – 20 мин; отделение супернатанта без захвата осадка стерильным наконечником с помощью дозатора пипеточного одноканального переменного объема 5 – 10 мкл ОЭя и размещение его на стороне предметного стекла.

Предметное стекло с нанесенной каплей ОЭя размещали в устройство для приготовления стандартизированных мазков V-Sampler (West Medica, Австрия), высушивали на воздухе и окрашивали красителями по Романовскому (Гемстандарт, Россия) аппаратным способом с использованием автоматического устройства для окрашивания стеклопрепаратов V-Chromer III (West Medica, Австрия) согласно заданному протоколу.

Аналитический лабораторный этап был представлен микроскопией окрашенных и высушенных стеклопрепаратов с использованием светового лабораторного микроскопа Meiji Techno MT4300L с окулярами ×10 и объективами ×40 и ×100 (Meiji Techno, Япония), профессиональной цифровой камерой Vision CAM V500 (West Medica, Австрия) и программным обеспечением Vision, с предустановленным алгоритмом Cyto Sperm Sediment (CSS) (Медика Продакт, Россия). Согласно результатам проведенного ЦОЭ, получено следующее заключение врача: «В доставленном биоматериале осадка эякулята визуализируется умеренно-выраженная макрофагально-гистиоцитарная и выраженная лейкоцитарная реакция с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов. На фоне обильной смешанной микробиоты, фибрина и клеточного детрита обнаружены клетки разрозненно и скоплениями в группах и кластерах с деструктивно-дегенеративными изменениями. Встречаются моно- и мультинуклеарные крупные и средних размеров злокачественные клетки с округлыми и овальными ядрами, неравномерно распределенным хроматином, видимыми ядрышками, неровным контуром вакуолизированной цитоплазмы причудливой формы с синей линией перипласта по краям; обнаружены мелкие лимфоцитоподобные клетки разрозненно и скоплениями. *Заключение*: Учитывая данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований, а также другие цитологические находки в осадке эякулята, нельзя исключить неоплазию (наиболее вероятно семиному). Для верификации диагноза семиномы или других типов герминогенных опухолей яичка рекомендуется гистологическое исследование».

Клеточные находки, обнаруженные в процессе ЦОЭ, представлены на рис. 2 – 7.

Без применения инвазивной диагностической процедуры – биопсии яичка полученные результаты ЦОЭ помогли лечащему врачу определить дальнейшую лечебную тактику и ориентировать пациента на оперативное лечение злокачественной опухоли.



Тип исследования

ИН пробы

ЦИТОЛОГИЯ ОСАДКА ЭЯКУЛЯТА

ИН пробы	84	**Дата взятия пробы**	03.05.2021 16:33
Количество проб	1	**Последнее изменение**	08.05.2022 17:26
Комментарий		**Дата валидации**	08.05.2022 17:26
		Размер	1,07 МБ

ИН пациента	233
ФИО	Ф И О
Дата рождения	05.10.1974
Пол	Муж.

Галерея

1 2 3 4 7 8

Атрибуты пробы

Параметры	Результат	Ед. измерения	Референтный диапазон	< >
Атрибуты пробы				
Макроскопическая оценка препарата				
Фон препарата	Мелкозернистый		Стекловидный	≠
Микроскопическая оценка препарата				
Оценка воспалительной реакции	Лейкоциты >3	кол. в п/зр.	Лейкоциты <3	≠
Оценка сопутствующей микробиоты	Присутствует		Отсутствует	≠
	Другая		Полиморфно-палочковая	≠
	Обильная смешанная			
Наличие клеток нетипичных для осадка эякулята	Присутствует		Отсутствует	≠
	Иные нетипичные клетки			

Интерпретация результата

В доставленном биоматериале осадка эякулята визуализируется умеренно-выраженная макрофагально-гистиоцитарная и выраженная лейкоцитарная реакция с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов. На фоне обильной смешанной микробиоты, фибрина и клеточного детрита обнаружены клетки разрозненно и скоплениями в группах и кластерах с деструктивно-дегенеративными изменениями. Встречаются моно-и мультинуклеарные крупные и средних размеров злокачественные клетки с округлыми и овальными ядрами, неравномерно-распределенным хроматином, видимыми ядрышками, неровным контуром вакуолизированной цитоплазмы причудливой формы с синей линией перипласта по краям; обнаружены мелкие лимфоцитоподобные клетки единично и скоплениями.
Заключение: Учитывая данные анамнеза, лабораторных и инструментальных исследований, а также другие цитологические находки в осадке эякулята, нельзя исключить неоплазию (наиболее вероятно семиному) на фоне гранулематозного характера процесса. Для верификации диагноза семиномы или других типов герминогенных опухолей яичка рекомендуется гистологическое исследование».

Подпись

www.wsilmedica.com

Страница 3/3

Рис. 1. Отчет о проведенном цитологическом исследовании осадка эякулята (ЦОЭ)
Fig. 1. Sperm Sediment Cytology Report (SSC)

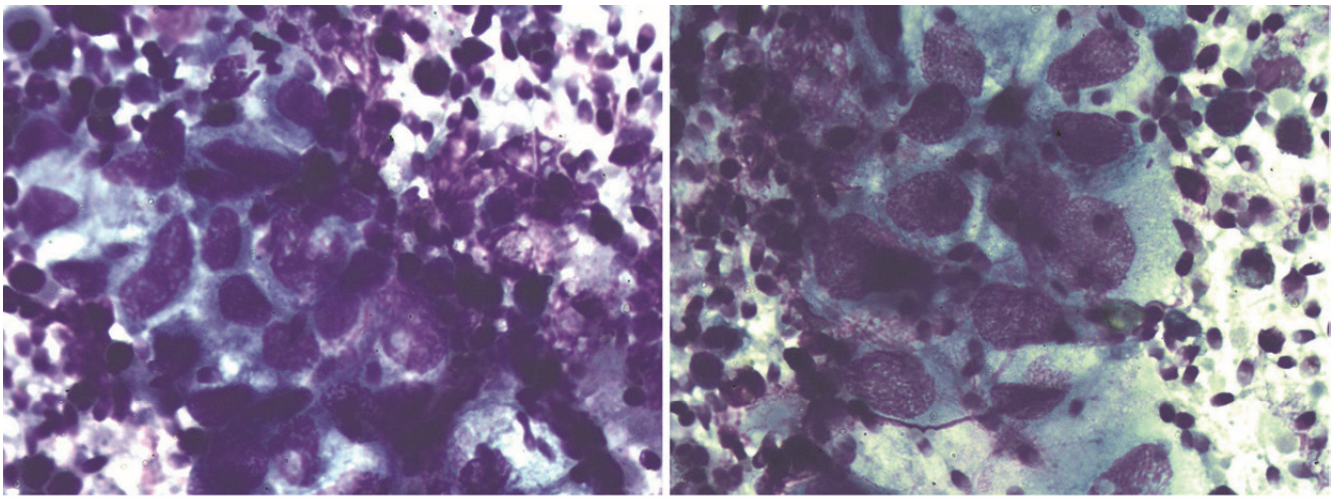


Рис. 2. ЦОЭ
а, *б* – кластеры из полиморфных клеток. Окраска по Романовскому, ×100
Fig. 2. SSC
а, *б* – a clusters of polymorphic cells. MGG stain, ×100

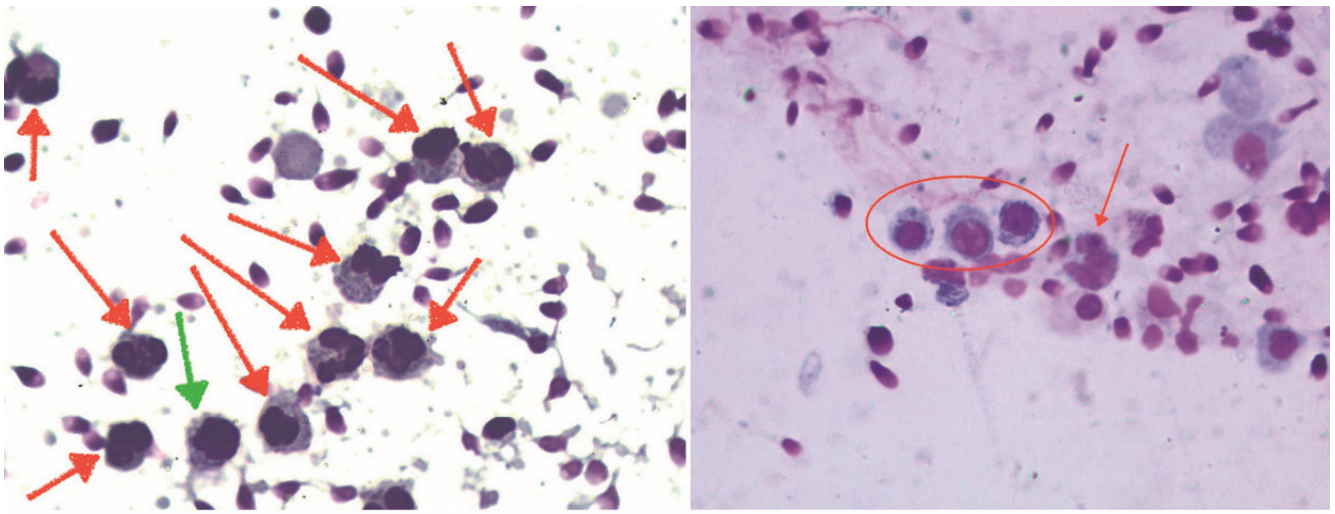


Рис. 3. ЦОЭ. Лейкоцитарная и гистиоидная реакция
а – лейкоциты на фоне сперматозоидов – нейтрофильные гранулоциты (красные стрелки) и лимфоцит (зеленая стрелка); *б* – три лимфоцита и гистиоцит (красная стрелка). Окраска по Романовскому, ×100
Fig. 3. SSC. Leukocyte and histioid reaction
а – leucocytes around spermatozoa presented by granulocytes (red arrows) and lymphocyte (green arrow); *б* – three lymphocytes and one histiocyte (red arrow). MGG stain, ×100

После проведения оперативного лечения в объеме правосторонней орхифуникулоэктомии операционный материал в виде удаленного яичка с придатком и семенным канатиком был помещен в забуференный нейтральный 10%-ный раствор формалина для фиксации; после стандартной гистологической проводки был залит в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3–4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов (CUT4062, SLEE medical, Германия), окрашены гематоксилином и эозином аппаратным способом с использованием автоматического устройства для окрашивания стеклопрепаратов V-Chromer III (West Medica, Австрия) согласно заданному протоколу; заключены под покровную пленку (гистостейнер Tissue-Tek Prisma, Tissue-Tek PrismaFilm, Sacura, Япония).

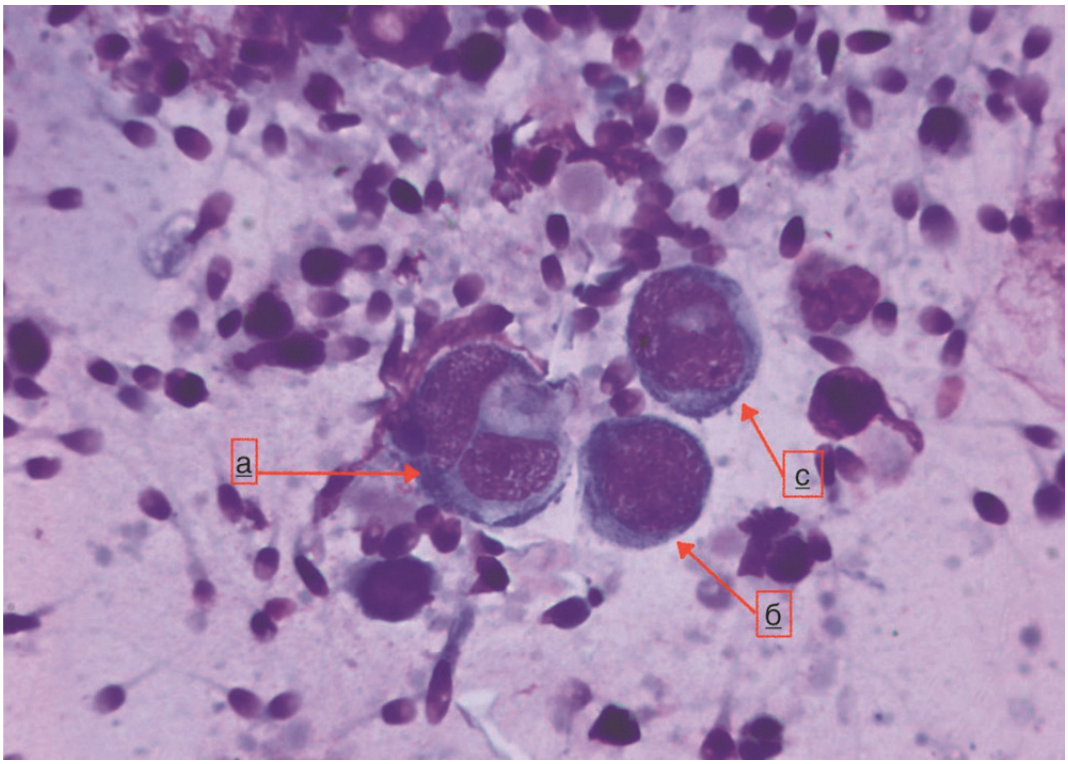


Рис. 4. ЦОЭ. Одна многоядерная (а) и две одноядерные (б, с) крупные злокачественные клетки причудливой формы. Окраска по Романовскому, ×100

Fig. 4. SSC. One multinucleated (a) and two mononucleated malignant bizarre giant cells (б, с). MGG stain, ×100

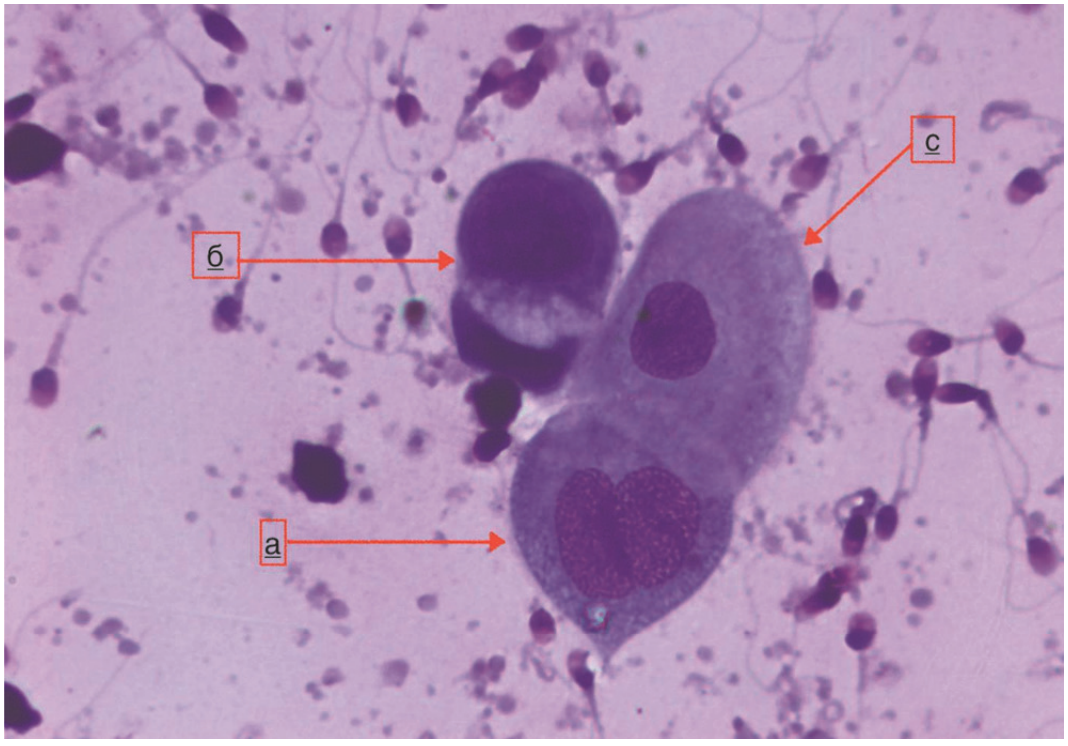


Рис. 5. ЦОЭ. Двухъядерная (а) и одноядерная (б) крупные злокачественные клетки причудливой формы. Одноядерная клетка с дегенеративными изменениями (с). Окраска по Романовскому, ×100

Fig. 5. SSC. One binucleated (a) and one mononucleated malignant bizarre giant cells (б). One degenerative mononucleated cell (c). MGG stain, ×100

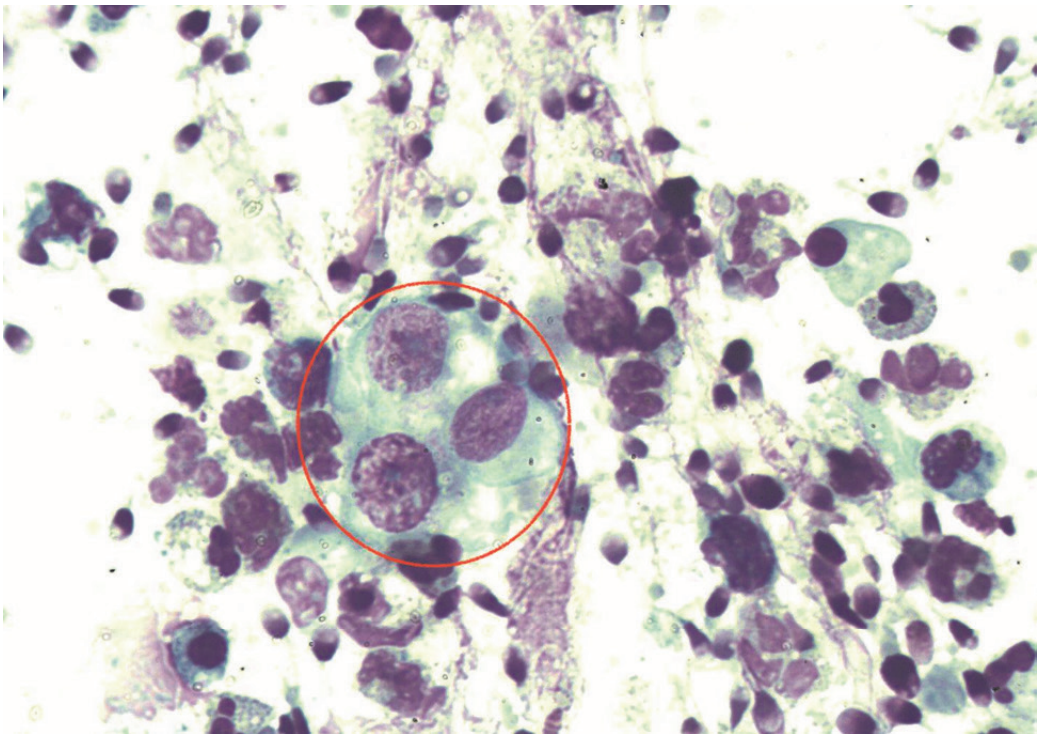


Рис. 6. ЦОЭ. Три клетки с признаками неоплазии (по центру) с округлыми и овальными ядрами, неравномерно распределенным хроматином, видимыми ядрышками, неровным контуром вакуолизированной цитоплазмы с синей линией перипласта по краям. Клетки средних размеров, имеющие сходство с размером сперматоцитов второго порядка. Окраска по Романовскому, ×100

Fig. 6. SSC. Three neoplastic cells (in the centre) presented by round and oval nuclei, unevenly distributed chromatin, visible nucleoli, and blue periplast line around the irregular cytoplasm. Medium-sized cells resemble secondary spermatocytes. MGG stain, ×100

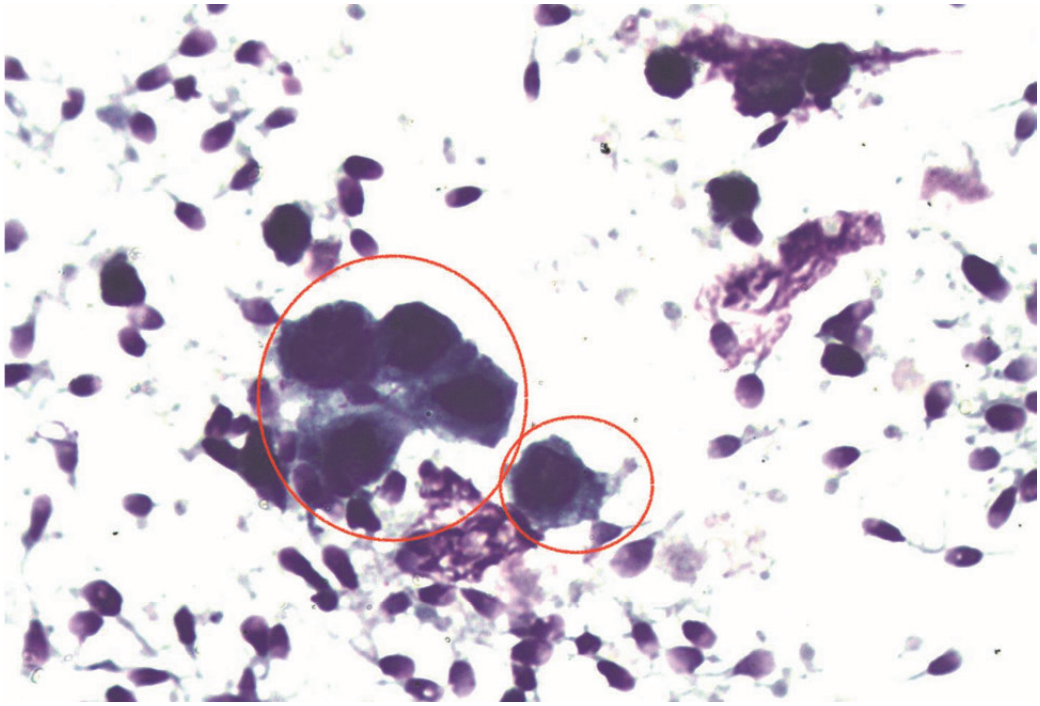


Рис. 7. ЦОЭ. Мелкие лимфоцитоподобные клетки опухоли, имеющие сходство с размером сперматид. Окраска по Романовскому, ×100

Fig. 7. SSC. Small lymphocyte-like-cells of tumors resemble spermatids. MGG stain, ×100

Для иммуногистохимического исследования были использованы антитела к PLAP, CD45, CD20, NSE (Dako, Дания). Результаты патолого-анатомического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований представлены на рис. 8 – 12.

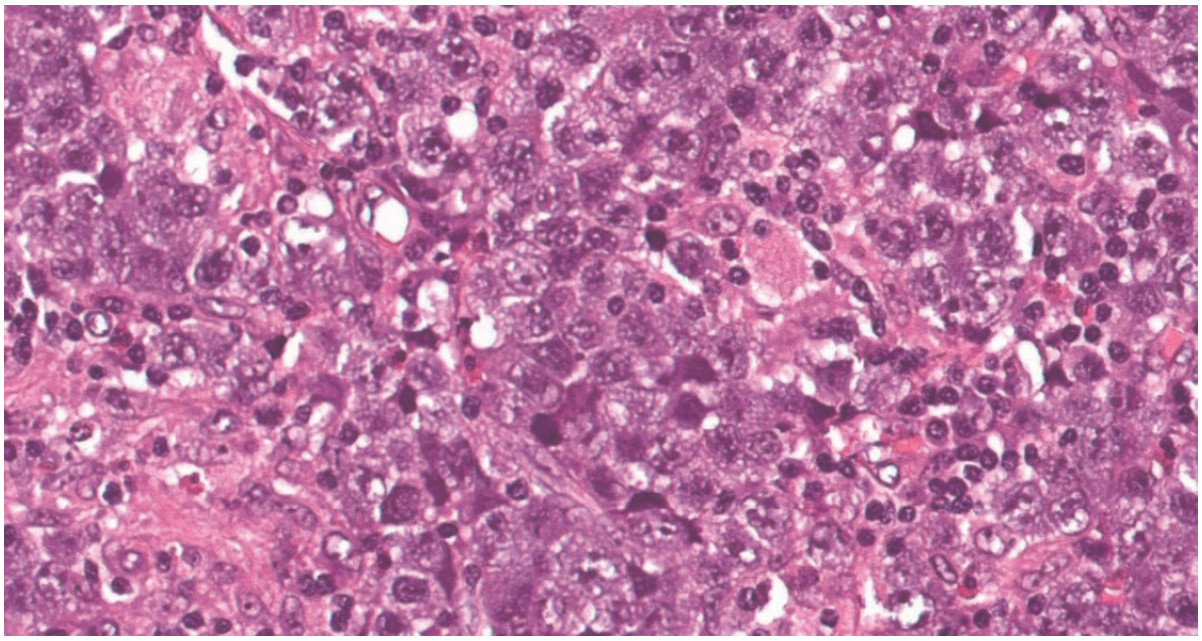


Рис. 8. Гистологическое строение семиномы: крупные атипичные полиморфные клетки, формирующие солидные поля и тяжи, с неровным контуром ядерной мембраны, слаборазличимой цитолеммой, грубым глыбчатым хроматином, с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

Fig. 8. Histological structure of the seminoma: large atypical polymorphic cells forming solid fields and strands, with an uneven contour of the nuclear membrane, poorly distinguishable cytolemma, coarse lumpy chromatin, with focal lymphocytic infiltration. H&E, ×400

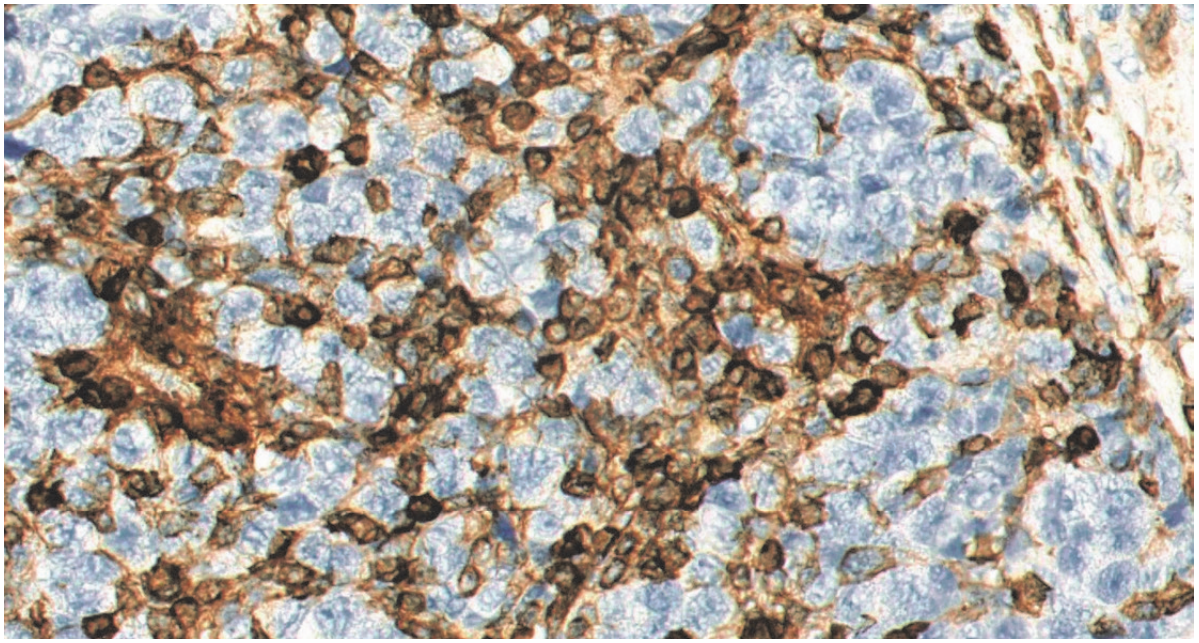


Рис. 9. ИГХ с антителом к CD45: диффузная мембранная экспрессия на клетках лейкоцитарного ряда. Негативная экспрессия в клетках опухоли, ×400

Fig. 9. IHC with CD45 antibody: diffuse membrane expression on leukocyte cells. Negative expression in tumor cells, ×400

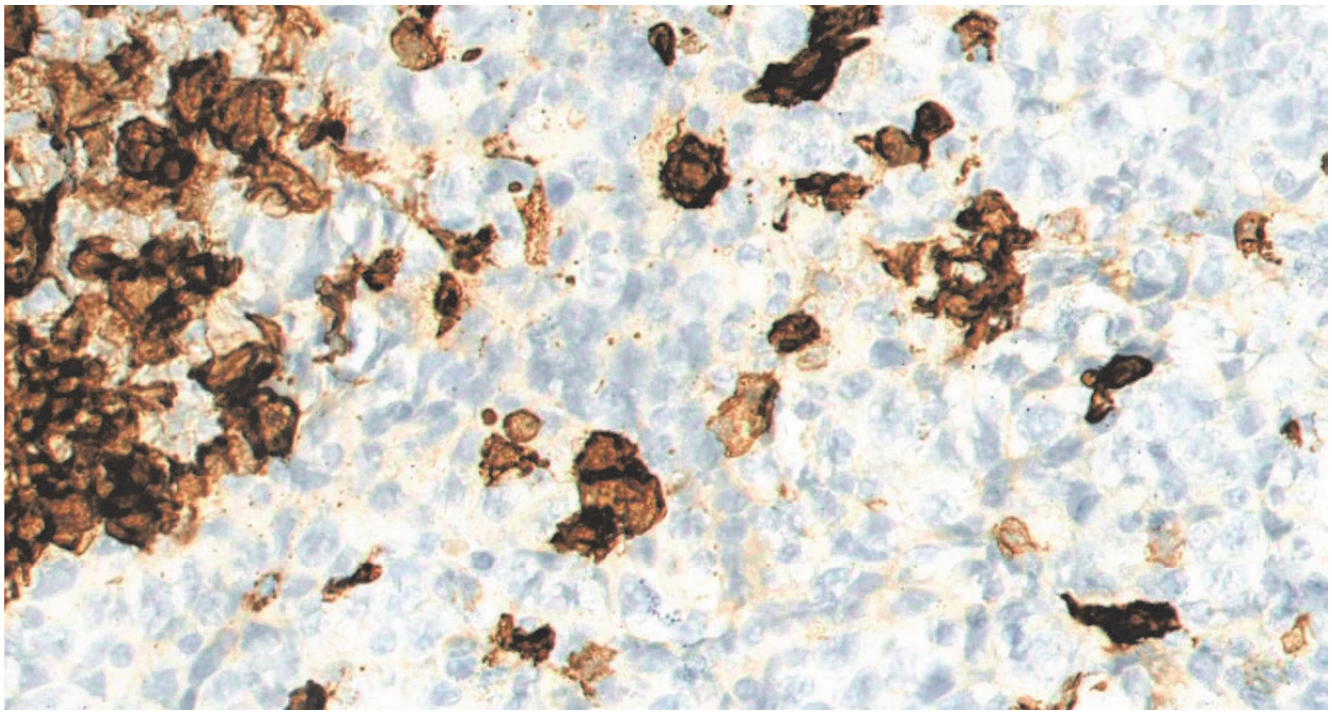


Рис. 10. ИГХ с антителом к CD20: диффузная мембранная экспрессия на клетках лейкоцитарного ряда. Негативная экспрессия в клетках опухоли, ×400
Fig. 10. IGC with CD20 antibody: diffuse membrane expression on leukocyte cells.
Negative expression in tumor cells, ×400

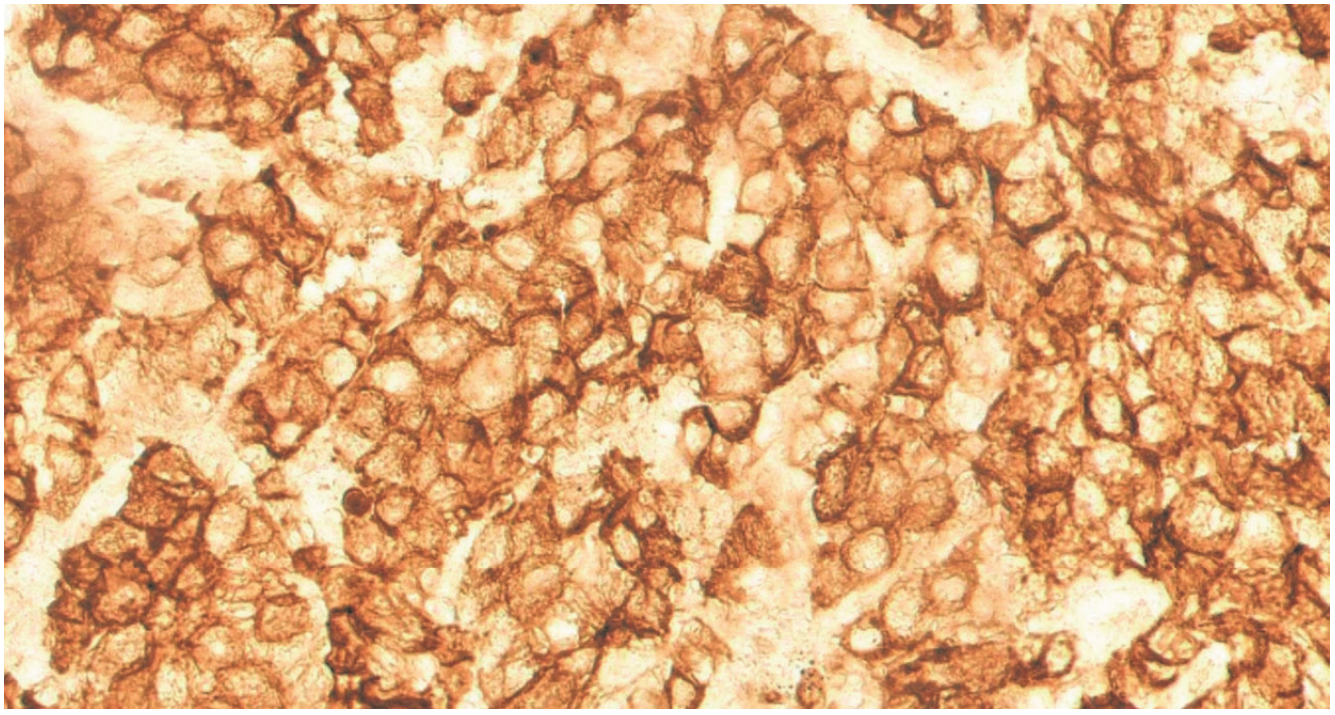


Рис. 11. ИГХ с антителом к PLAP: диффузная мембранная экспрессия в клетках опухоли, ×400
Fig. 11. IHC with antibodies to PLAP: diffuse membrane expression in tumor cells, ×400

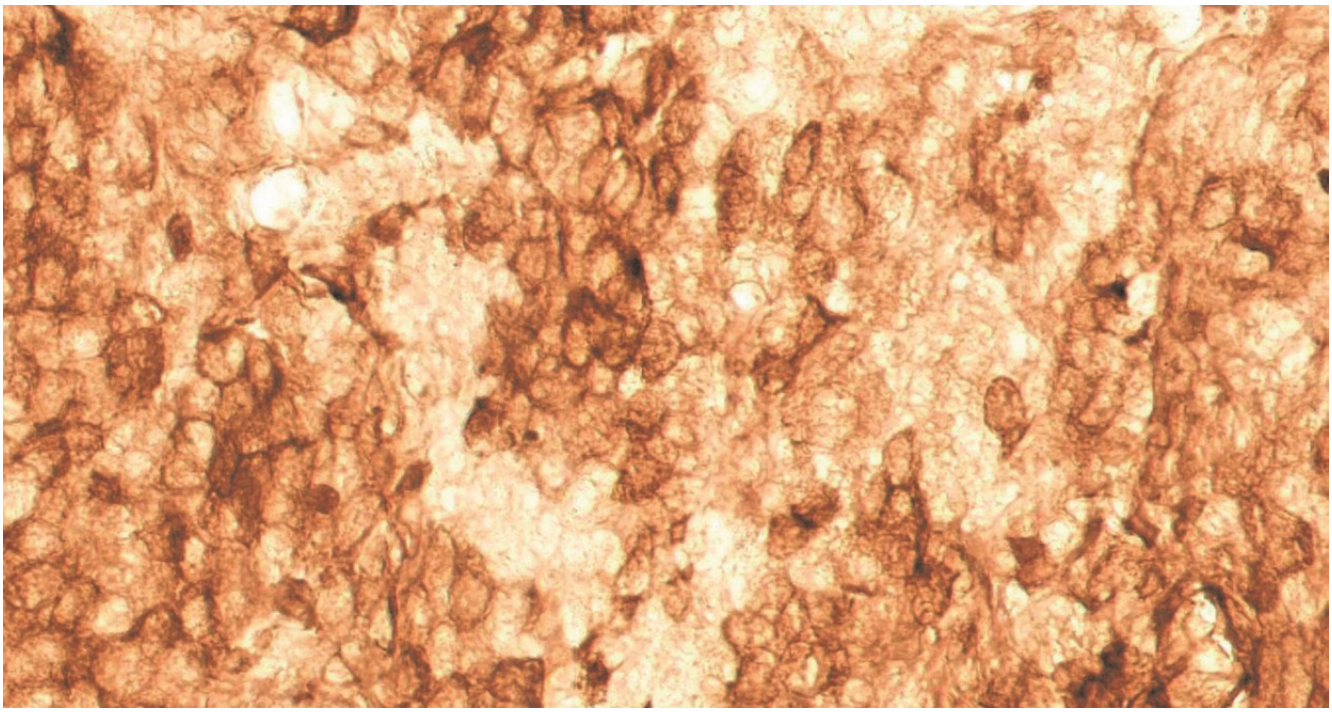


Рис. 12. ИГХ с антителом к NSE: диффузная мембранная экспрессия в клетках опухоли, ×400
Fig. 12. IHC with antibodies to NSE: diffuse membrane expression in tumor cells, ×400

Выписка из протокола прижизненного патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала: «Диагноз заболевания по данным направления Код по МКБ-10: образование правого яичка. Макроскопическое описание: правое яичко вскрыто по длиннику 7×4×2,5 см, паренхима плотная, серо-желтая с очагами некроза, без инвазии в белочную оболочку; придаток обычного вида, семенной канатик дл. 10 см; ткань отечна.

Заключение ИГХ: CD45 – в клетках инфильтрата; CD20 – отрицательная; NSE, PLAP – яркая экспрессия в клетках опухоли. В придатке и семенном канатике опухолевого роста нет. Код по МКБ-10: С62.

На основании результатов дополнительного метода ИГХ был подтвержден диагноз типичной семиномы.

При исследовании гистологических препаратов семенного канатика не было обнаружено опухолевых эмболов, таким образом, у пациента была установлена стадия pT1pNx (I), которая после оперативного лечения предполагает диспансерное наблюдение без дальнейшего химиотерапевтического лечения, включающее физикальный осмотр, исследование опухолевых маркеров, УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и паховоподвздошных областей – каждые 2–3 мес в первый год, каждые 3 мес – во второй год, затем – каждые 4 мес в третий и четвертый годы, раз в полгода – в пятый год и далее ежегодно; рентгенография органов грудной клетки – на каждом втором визите [19].

Обсуждение

Согласно World Cancer Report (2014) [20], профилактика неоплазии половых клеток яичек в настоящее время (на момент публикации отчета) невозможна, надежных скрининговых тестов на эти виды рака не существует, самообследование яичек не улучшает результаты, потому что вызывает у большинства пациентов неприятные или болезненные ощущения во время пальпации мошонки. Следуя World Cancer Report (2020) [16], в настоящее время (на момент публикации отчета) в подавляющем большинстве случаев профилактические меры ограничены из-за неопределенности в отношении причин возникновения заболевания яичек. Наиболее эффективной стратегией профилактики инвазивного рака является ранняя диагностика на прединвазивной стадии, что, к сожалению, возможно только у пациентов из групп высокого риска, включая лиц с нарушениями полового развития, крипторхизмом, бесплодием или другими признаками дисгенезии яичек.

Клинические рекомендации «Герминогенные опухоли у мужчин» (2020) [10] регламентируют следующие *критерии* для установления *диагноза*:

1) данные анамнеза; 2) данные физикального обследования; 3) данные лабораторных исследований: сывороточных онкомаркеров АФП и ХГЧ, биохимического маркера ЛДГ (подчеркивается, что при семиноме не может быть повышенного уровня АФП); повышение АФП и высокий (свыше 1000 мМЕ/мл) уровень ХГЧ позволяют заподозрить наличие несеминомного компонента); 4) данные инструментального обследования: ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки датчиком > 10 МГц для оценки размера, структуры и расположения опухоли; магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов мошонки для уточнения характеристик опухоли; компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства, органов таза для определения стадии после установления диагноза гермиогенной опухоли яичка; 5) данные патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала.

Также в КР предусмотрены иные диагностические исследования: 1) рекомендуется core-биопсия под контролем УЗИ или КТ для морфологической верификации диагноза у пациентов с внегонадной локализацией первичной опухоли; 2) не рекомендуется рутинная биопсия контралатерального «здорового» яичка пациентам с герминогенными опухолями для диагностики герминогенной опухоли *in situ* [10]. С другой стороны, согласно утверждению зарубежных авторов, для однозначной постановки диагноза требуется обычно двусторонняя биопсия яичек с последующим иммуногистохимическим окрашиванием полученных образцов ткани яичка [21].

Клинический диагноз, следуя КР, должен основываться на комбинации результатов физикального осмотра (визуальный осмотр и пальпация), лабораторных показателях АФП, бета-ХГЧ, ЛДГ и морфологической верификации диагноза [10]. По шкале оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и шкале оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) рекомендованные методы диагностики относятся к УУР-С (УДД 5), что можно расценивать как низкую диагностическую эффективность применяемых технологий, то есть существует риск получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов ввиду недостаточной специфичности перечисленных методов в верификации новообразований яичка.

Перспективным направлением диагностики герминогенных опухолей можно считать современные наукоемкие исследования, такие как обнаружение сывороточной микро-РНК, чувствительность и специфичность которых составляет 88 и 97 % для пациентов с семиномой и несеминомами соответственно [22]. Был разработан метод иммуноцитохимического определения с использованием автоматизированного анализа с двойным окрашиванием на щелочную фосфатазу и AP2-гамма или OCT4 в эякуляте, но для рутинного использования в клинической практике такого диагностического подхода необходимы дальнейшие исследования и повышение чувствительности методик [23].

Еще один тест на определение уровня экспрессии короткой изоформы белка PIWIL2 может служить маркером, отличающим недифференцированные опухоли яичка, поддающиеся химиотерапии цисплатином, от злокачественных дифференцированных тератом с неблагоприятным прогнозом [22]. По-прежнему остается неясным, будут ли эти тесты достаточно чувствительными для выявления GCNIS или ранних микроинвазивных опухолей.

В настоящее время перечисленные тесты не нашли широкого применения в клинической практике ввиду того, что наборы реагентов на них могут использоваться на территории РФ только в научных целях из-за отсутствия регистрационного удостоверения на изделие медицинского назначения.

Впервые в мире российскими учеными был разработан способ микроскопической диагностики качества спермы после седиментации эякулята [17], который позволяет в условиях медицинской лаборатории не только установить дополнительные причины нарушений репродуктивной функции мужчин, но и выявить на клеточном уровне цитологические находки, позволяющие предположить или утверждать о наличии неопластического процесса в яичке.

Как показывает одно представленное клиническое наблюдение из серии накопленных за последнюю декаду лет, ЦОЭ – это неинвазивная, быстрая (один рабочий день) лабораторная технология и экономически целесообразная в условиях настоящего времени. Применение в клинической и лабораторной практике ЦОЭ – это первый шаг на пути однопрофильного скрининга групп лиц мужской популяции с хроническими заболеваниями мужских добавочных половых желез или с начальными их признаками в целях первичного отбора лиц, требующих консультации узких специалистов, оптимизации выбора тактики дообследования и формирования групп повышенного риска [24 – 26]. ЦОЭ можно считать продолжением начинаний великого цитопатолога Д. Папаниколау, интерес которого в области исследования образцов эякулята на атипичные клетки при опухолях яичка возник еще 70 лет назад [27].

Заключение

ЦОЭ позволяет сократить диагностический интервал, уменьшить лекарственную нагрузку и время пребывания пациента под анестезиологическим пособием. Клиническое наблюдение демонстрирует возможности инновационной лабораторной технологии ЦОЭ в выявлении на клеточном уровне неоплазии в биоматериале, полученным неинвазивным способом. Ввиду быстроты технологии исполнения, ЦОЭ может претендовать на скрининговый метод в диагностике опухолей яичка. Для валидации метода в целях повышения его специфичности и чувствительности, а также широкомасштабного внедрения метода в лабораторную и клиническую практику требуются рандомизированные клинические исследования.

Список литературы

1. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Ed. by H. Moch, et al. Lyon: IARC, 2016.

2. Мацко Д.Е., Иванцов А.О. Патологическая анатомия герминогенных опухолей // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 1(25). С. 6-15.

3. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология герминогенных опухолей // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 1(25). С. 1-5.

4. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? // Lancet. 1993. Vol. 341(8857). P. 1392-1395.

5. Garner M.J., Turner M.C., Ghadirian P., et al. Epidemiology of testicular cancer: an overview // Int J Cancer. 2005. Vol. 116, N 3. P. 331-339.

6. Chieffi P., Franco R., Portella G. Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors // Int Rev Cell Mol Biol. 2009. Vol. 278. P. 277-308.

7. Hemminki K., Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues // Int J Androl. 2006. Vol. 29, N 1. P. 205-210.

8. Looijenga L.H., de Munnik H., Oosterhuis J.W. A molecular model for the development of germ cell cancer // Int J Cancer. 1999. Vol. 83, N 6. P. 809-814.

9. Grigor K.M., Skakkebaek N.E. Pathogenesis and cell biology of germ cell neoplasia: general discussion // Eur Urol. 1993. Vol. 23, N 1. P. 46-53.

10. Клинические рекомендации «Герминогенные опухоли у мужчин» (утв. Минздравом России), 2020 г.

11. Хохлова А.В., Семенова Т.С., Кудайбергенова А.Г., и др. Чувствительность и специфичность иммуногистохимических маркеров в диагностике герминоклеточных тестикулярных опухолей // Вопросы онкологии. 2018. Т. 64, № 3. С. 374-377.

12. Жукова А.Е., Проценко С.А., Новик А.В., Юрлов Д.О. Прогностические маркеры при герминогенных опухолях яичка. Перспективы исследований // Фарматека. 2019. Т. 26, № 7. С. 21-26. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.00-00

13. Носов А.К., Гафтон Г.И., Мерабишвили В.М., и др. Герминогенные опухоли яичка: состояние диагностики и стадирования в Санкт-Петербурге // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 2. С. 238-242.

14. Калпинский А.С., Прядилова Е.В., Каприн А.Д., Алексеев Б.Я. Диагностика и лечение метахронного рака яичек. Клинический случай // Онкоурология. 2013. № 2. С. 69-72.

15. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // Eur J Cancer. 2018. Vol. 103. P. 356-387.

16. Christopher P. Wild, Elisabete W., Bernard W. Stewart World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer. WHO. Lyon, 2020. P. 430-437.

17. Пат. на интеллектуальную собственность «Способ микроскопической диагностики качества спермы после седиментации эякулята» / Ж.Ю. Сапожкова. 2019. ©2686685 http://new.fips.ru

18. Сапожкова Ж.Ю. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Исследование осадка эякулята в диагностике инфекций, передаваемых половым путем: учеб. пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, 2017. 27 с. ISBN 978-5-7249-2488-7.

19. Трякин А.А., Гладков О.А., Маткеев В.Б., и др. Практические рекомендации по лечению герминогенных опухолей у мужчин. Злокачественные опухоли // Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2020. Т. 10. С. 34.

20. Christopher P. Wild, Elisabete W., Bernard W. Stewart World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer. WHO. Lyon, 2014. P. 461-464.

21. Rajpert-De Meyts E., McGlynn K.A., Okamoto K., et al. Testicular germ cell tumours // Lancet. 2016. Vol. 387, N 10029. P. 1762-1774.

22. Кондратьева С.А., Гайнетдинов И.В., Скворцова Ю.В., и др. Белок PIWIL2 как маркер дифференцировки герминогенных опухолей яичка / Председатель Организационного комитета д.х.н. Т.В. Овчинникова // Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии: XXVII зимняя молодежная научная школа, Москва, 09 – 12 февраля 2015 года М.: Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 2015. С. 24.

23. Almstrup K., Lippert M., Mogensen H.O., et al. Screening of subfertile men for testicular carcinoma in situ by an auto- mated image analysis-based cytological test of the ejaculate // Int J Androl. 2011. 34(4 Pt 2): e21–30.

24. Сапожникова Ж.Ю. Новые диагностические возможности цитологического исследования осадка эякулята / Vision Cyto® Sperm Sediment // Лаборатория. 2016. № 1. С. 46.

25. Сапожникова Ж.Ю., Маколин И.А. Злокачественные новообразования мочеполовой системы у мужчин // Медицина: образование, практика и наука: сборник науч. тр. – М.: ОАО «Медицина», 2018. Вып. 1. С. 11-16.

26. Сапожкова Ж.Ю., Почерников Д.Г., Галкина И.С. Роль цитологии осадка эякулята и ПЦР-диагностики в поиске возможной причины мужского бесплодия и ранней онкопатологии // Тезисы Первого национального конгресса с междунароным участием ЛАБРиН. Научно-практический журнал «Акушерство и гинекология». Приложение 2019. № 4. С. 75-76. ISSN 0300-9092 (печ.вер.), ISSN 2412-5679 (эл.вер.).

27. Papanicolau G.N. Atlas of Exfoliative Cytology. Harvard University Press, Cambridge. 1963

References

1. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Ed. by H. Moch, et al. Lyon: IARC, 2016.

2. Macko DE, Ivancov AO. Patologicheskaya anatomiya germinogennyh opuholej. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006;7(1):6-15. (In Russ).

3. Imyanitov EN. Epidemiologiya i biologiya germinogennyh opuholej. *Prakticheskaya onkologiya*. 2006;7(1):1-5. (In Russ).

4. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993;341(8857):1392-5. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90953-e

5. Garner MJ, Turner MC, Ghadirian P, Krewski D. Epidemiology of testicular cancer: an overview. *Int J Cancer*. 2005 Sep 1;116(3):331-9. DOI: 10.1002/ijc.21032

6. Chieffi P, Franco R, Portella G. Molecular and cell biology of testicular germ cell tumors. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2009;278:277-308. DOI: 10.1016/S1937-6448(09)78006-2

7. Hemminki K, Chen B. Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int J Androl*. 2006 Feb;29(1):205-10. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00599.x

8. Looijenga LH, de Munnik H, Oosterhuis JW. A molecular model for the development of germ cell cancer. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):809-14. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<809::aid-ijc20>3.0.co;2-0

9. Grigor KM, Skakkebaek NE. Pathogenesis and cell biology of germ cell neoplasia: general discussion. *Eur Urol.* 1993;23(1):46-53. DOI: 10.1159/000474569

10. Klinicheskie rekomendatsii “Germinogennye opukholi u muzhchin”, 2020 g.

11. Hohlova AV, Semenova TS, Kudajbergenova AG, et al. CHuvstvitel'nost' i specifichnost' immunogistohimicheskih markerov v diagnostike germinokletochnyh testikulyarnyh opuholej. *Voprosy onkologii*. 2018;64(3):374-7. (In Russ).

12. ZHukova AE, Procenko SA, Novik AV, et al. Prognosticheskie markery pri germinogennyh opuholyah yaichka. Perspektivy issledovanij. *Farmateka*. 2019;26(7):21-6. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.00-00. (In Russ).

13. Nosov AK, Gafton GI, Merabishvili VM, et al. Germinogennye opuholi yaichka: sostoyanie diagnostiki i stadirovaniya v Sankt-Peterburge. *Voprosy onkologii*. 2012;58(2): 238-42. (In Russ).

14. Kalpinskij AS, Pryadilova EV, Kaprin AD, et al. Diagnostika i lechenie metahronnogo raka yaichek. Klinicheskij sluchaj. *Onkourologiya.* 2013;2:69-72. (In Russ).

15. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018 Nov;103:356-87. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005. Epub 2018 Aug 9

16. Christopher P Wild, Elisabete W, Bernard W. Stewart World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer. WHO. Lyon, 2020:430-7.

17. Sapozhkova ZhYu. Patent na intellektual'nuyu sobstvennost' “Sposob mikroskopicheskoy diagnostiki kachestva spermy posle sedimentatsii eyakulyata”, 2019 g ©2686685 http://new.fips.ru (In Russ).

18. Sapozhkova ZhYu. Issledovanie osadka eyakulyata v diagnostike infektsiy, peredavaemykh polovym putem. Uchebnoe posobie. M.: FGBOU DPO RMANPO MZ RF, 2017. 27s. ISBN 978-5-7249-2488-7. (In Russ).

19. Tryakin AA, Gladkov OA, Matveev VB., i dr. Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu germinogennykh opukholey u muzhchin. Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2. 2020. Vol. 10. S. 34. (In Russ).

20. Christopher P Wild, Elisabete W, Bernard W. Stewart World Cancer Report. Cancer research for cancer prevention. International Agency for Research on Cancer. WHO. Lyon, 2014:461-4.

21. Rajpert-De Meyts E, McGlynn KA, Okamoto K, et al. Testicular germ cell tumours. *Lancet*. 2016 Apr 23;387(10029):1762-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00991-5. Epub 2015 Dec 3

22. Kondrat'eva SA, Gajnetdinov IV, Skvorcova YuV., et al. Belok PIWIL2 kak marker differencirovki germinogennyh opuholej yaichka. Perspektivnye napravleniya fiziko-himicheskoj biologii i biotekhnologii: XXVII zimnyaya molodezhnaya nauchnaya shkola. M.: Institut bioorganicheskoj himii im. akademikov MM SHemyakina i YuA. Ovchinnikova RAN, 2015. S. 24. (In Russ).

23. Almstrup K, Lippert M, Mogensen HO, et al. Screening of subfertile men for testicular carcinoma in situ by an auto- mated image analysis-based cytological test of the ejaculate. *Int J Androl*. 2011;34(4 Pt 2):e21–30, discussion e30–1. Available at: https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011. 01192.x

24. Sapozhnikova ZhYu, Vision Cyto® Sperm Sediment. Novye diagnosticheskie vozmozhnosti tsitologicheskogo issledovaniya osadka eyakulyata. *Laboratoriya*. 2016;1:46. (In Russ).

25. Sapozhnikova ZhYu, Makolin IA. Zlokachestvennye novoobrazovaniya mochepolovoy sistemy u muzhchin. *Meditsina: obrazovanie, praktika i nauka: sbornik nauchnykh trudov*. Vypusk 1. M.: OAO “Meditsina”, 2018:11-6. (In Russ).

26. Sapozhnikova ZhYu, Pochernikov DG, Galkina IS. Rol' tsitologii osadka eyakulyata i PTsR-diagnostiki v poiske vozmozhnoy prichiny muzhskogo besplodiya i ranney onkopatologii. *Tezisy Pervogo natsional'nogo kongressa s mezhdunaronym uchastiem LABRiN. Nauchno-prakticheskiy zhurnal “Akusherstvo i ginekologiya”*. 2019;4:75-76. (In Russ).

27. Papanicolau GN. Atlas of Exfoliative Cytology. Harvard University Press, Cambridge. 1963

Поступила в редакцию / Received 12.05.2022
Принята к публикации / Accepted 31.05.2022

Вклад авторов.
Ж. Ю. Сапожкова – цель исследования, дизайн исследования, подбор материала, обработка фото-материала, описание клинического случая цитологической части, редактирование, перевод на английский.
А. В. Никанорова–подготовка литературного обзора.
О. И. Пацап – обработка фото-материала, описание клинического случая гистологической части, редактирование.
Д.Г. Почерников – предоставление материала для исследования, предоставление информации об истории болезни пациента, редактирование.
Е.Н. Ковальчук — идеологическая поддержка концепции

Authors' contributions.
Zh. Yu. Sapozhkova – the aim of the study, design of the study, collection of material, processing of photo material, description of the case report in the cytological part, editing, translation into English.
A.V. Nikanorova – preparation of a literary review.
O. I. Patsap – processing of photo material, description of the case report in the histological part, editing.
D.G. Pochernikov - providing material for research, providing information about the patient's medical history, editing
E.N. Kovalchuk — enrichment of main concept

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

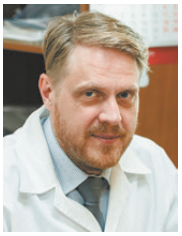
Финансирование. Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was conducted without sponsorship.

Сведения об авторах / Information about authors

Жанна Юрьевна Сапожкова – к.м.н, руководитель Международной Школы Цитологии и Медицинской Школы Инноваций, Москва, Россия; заведующий Подольским диагностическим центром, Подольск, Московская область, Россия.
Zhanna Yu. Sapozhkova – MD, PhD, International Cytology School, Head, Senior Lecturer, Moscow Russia; Privat Medical Centre of Podolsk, Moscow Region, Head of Clinical Lab, doctor/cytologist, Podolsk, Moscow region, Russia.
E-mail: icsschool.2019@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 3191-4189
ORCID: 0000-0003-3068-2260

Александра Владимировна Никанорова – врач-ординатор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия.
Alexandra V. Nikanorova – Resident Pathologist, "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.
E-mail: Nikanorovaalex@gmail.com. **SPIN РИНЦ:** 3815-4541
ORCID: 0000-0001-5485-5803

Ольга Игоревна Пацап – к.м.н., заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, Москва, Россия.
Olga I. Patsap – MD, PhD, Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies FMBA, Moscow, Russia.
E-mail: cleosnake@yandex.ru. **SPIN РИНЦ:** 6460-1758
ORCID: 0000-0003-4620-3922



Денис Геннадьевич Почерников – к.м.н., ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия.
Denis G. Pochernikov – MD, PhD, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia.
E-mail: urologkmn@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 3490-8453
ORCID: 0000-0002-8944-7524

Ковальчук Елена Николаевна – заведующий клинико-диагностической лабораторией ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского», врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории, Старый Оскол, Белгородская область, Россия.
Elena N. Kovalchuk – Head of the Clinical Lab of the Stary Oscol District Hospital of St. Luka Crimean, doctor of clinical laboratory diagnostics, Stary Oskol, Belgorod region, Russia.
E-mail: kdlgb1@mail.ru. **SPIN РИНЦ:** 5174-3634
ORCID: 0000-0002-2600-6449