

Μοριακή Γενετική των Όγκων από Γεννητικά Κύτταρα του Όρχεως

Λάζαρης Χ.Α.

Molecular genetics of testicular germ cell tumors

Dr Andreas C. Lazaris

1st Department of Pathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens

Testicular germ-cell tumors (TGCTs) are pluripotent and show various histologic features ranging from the germ-cell stage until initial and somatic-cell differentiation. An initial precursor stage, intrabubular germ cell neoplasia (IGCN) is characterized by triploidization and an upregulation of *KIT*, *ALPP*, *CCDN2* and *ZNF354A*, and a downregulation of *CDKN2D*. Macroscopically overt TGCTs are linked with a characteristic series of abnormalities in the retinoblastoma pathway including upregulation of cyclin D2 and p27 and downregulation of *RB1* and the cyclin-dependent kinase inhibitors p16, p18, p19 and p21. TGCTs thus have a synergistic pattern in gene expressions of the retinoblastoma pathway that is uncommon in other malignant tumors.

Key words: Testicular germ cell tumors, molecular genetics

Οι όγκοι από γεννητικά κύτταρα του όρχεως είναι πολυδύναμοι και εμφανίζουν μορφολογικά στοιχεία διαφοροποίησης από το στάδιο του γεννητικού κυττάρου έως εκείνο του σωματικού κυττάρου. Η πρόδρομη μορφή τους, η ενδοσωληναριακή νεοπλασία των γεννητικών κυττάρων, χαρακτηρίζεται από τριπλοειδία, υπεργύμηση των γονιδίων *KIT*, *ALPP*, *CCDN2* και *ZNF354A* και κατασταλτική ρύθμιση του *CDKN2D*. Οι γνήσια διηθητικοί όγκοι των γεννητικών κυττάρων χαρακτηρίζονται από ανωμαλίες στο μονοπάτι του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος που περιλαμβάνουν την υπεργύμηση της κυκλίνης D2 και του p27 και την κατασταλτική ρύθμιση του *RB1* και των αναστολέων των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών p16, p18, p19 και p21. Οι εν λόγω συνεργικές επιδράσεις συνδυαζόμενες με ανωμαλίες στο γονίδιο υποδοχέα αυξητικού παράγοντα σπάνια απαντούν σε άλλους κακοήθεις όγκους.

Λέξεις-κλειδιά: Όγκοι γεννητικών κυττάρων του όρχεως, μοριακή γενετική, μεδύλιωση, ενδοσωληναριακή νεοπλασία γεννητικών κυττάρων του όρχεως

Οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων (ΟΓΚ) του όρχεως στον ενήλικα διαδέχονται ένα ιδιαίτερο κυτταρογενετικό χαρακτηριστικό: περί το 80% αυτών διαθέτει ένα ισοχρωμόσωμα i (12p). Σε επίπεδο γονιδιακών αλλοιώσεων, αξίζει να αναζητηθούν παρόμοια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στους εν λόγω όγκους είτε στις πρόδρομες μορφές τους (ενδοσωληνιακή-μικροδιηθητική) είτε στις κατεξοχήν διηθητικές μορφές τους. Οι ΟΓΚ μπορεί να σχετίζονται με ανωμαλίες σε κυτταρικά πρωτο-ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια (φύλακες ή επιστάτες) οι οποίες κατατάσσονται σε ένα πολυσταδιακό πρότυπο εξέλιξης στο οποίο οι δύο πρόδρομες μορφές των ΟΓΚ επιδεικνύουν λιγότερες γονιδιακές ανωμαλίες από τις κατεξοχήν διηθητικές μορφές¹. Με την εξαίρεση του ωρίμου τερατώματος στον προεφηβικό όρχι, οι ΟΓΚ είναι σχεδόν πάντα υπερδιπλοειδικοί και έχουν τουλάχιστον ένα Χ και ένα Υ χρωμόσωμα, άρα η κακοήθης εξαλλαγή οφείλει να έχει γίνει πριν την ανάφαση της μείωσης.

Το γενικό πρότυπο ογκογένεσης των ΟΓΚ περιλαμβάνει αυξημένο αριθμό αντιγράφων του χρωμοσώματος 12p, αυξημένη έκφραση της κυκλίνης D2 στο προδιηθητικό στάδιο, ανάπτυξη τριπλοειδίας-τετραπλοειδίας και υπερέκφραση του φυσικού στέλεχους του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53. Το παραπάνω γενετικό πρότυπο προσομοιάζει με εκείνο του σπερματοκυττάρου του σταδίου της ζυγοταινίας-παχυταινίας κατά την πρόφαση της 1^{ης} μειωτικής διαίρεσης. Το σπερματοκύτταρο του εν λόγω σταδίου της μείωσης φαίνεται να είναι ο στόχος της κακοήθους εξαλλαγής. Στο στάδιο αυτό εκφράζεται προσωρινά το φυσικό στέλεχος του γονιδίου p53. Η ανώμαλη ανταλλαγή χρωματίδης που συμβαίνει μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο αριθμό αντιγράφων 12p και υπερέκφραση της κυκλίνης D2 οπότε προχωρά ο κυτταρικός κύκλος και έτσι το υπό εξαλλαγή κύτταρο ξεφεύγει από την απόπτωση που υπό άλλες συνθήκες θα το οδηγούσε το φυσικό στέλεχος του γονιδίου p53.

Γενικά, οι ανωμαλίες στην έκφραση γονιδίων που χαρακτηρίζουν τους ΟΓΚ περιλαμβάνουν την υπερρύθμιση γονιδίων σχετιζόμενων με δύο υποδοχείς της κυτταροπλασματικής μεμβράνης (KIT και FGF4) και μια σειρά ανωμαλιών στο μονοπάτι "INK4-κυκλίνη D-γονίδιο του ρετινοβλαστώματος (RB)-E2F" (υπερρύθμιση της κυκλίνης D2 και της p27-κατασταλτική ρύθμιση του RB1 και των ανα-

στολέων κυκλινο-εξαρτώμενων κινασών, p16^{INK4A}, p18^{INK4C} και p19^{INK4D}). Ο συνδυασμός γονιδιακών ανωμαλιών ευοδώνει τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Rb (pRb), την αποδέσμευση της πρωτεΐνης pRb από το E2F1, τη μετάβαση του κυττάρου στο σημείο ελέγχου G1R1 και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αυξητικοί παράγοντες ευοδώνουν την κυτταρική μετάβαση μέσω της φάσης G1 και μέσω του σημείου περιορισμού που συνδέεται με τη φωσφορυλίωση της pRb. Ο συνδυασμός γονιδιακών ανωμαλιών στο επίπεδο του υποδοχέα ενός αυξητικού παράγοντα και στο μονοπάτι του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος είναι σημαντικός για την κακοήδη εξαλλαγή των γεννητικών κυττάρων και την ανάπτυξή τους. Το συνδυαστικό πρότυπο των παραπάνω γονιδιακών ανωμαλιών σπάνια απαντά σε άλλες κακοήθεις εξεργασίες.

Η αδρή μορφολογική ταξινόμηση των ΟΓΚ σε σεμινωματώδεις και μη σεμινωματώδεις φαίνεται πως έχει και γονιδιακό υπόβαθρο. Από τη μελέτη 1.176 γονιδίων σε ανάλυση μακροσυστοικιών, στους μη σεμινωματώδεις ΟΓΚ ανευρέθησαν κατεσταλμένα γονίδια σε ποσοστό 75% ενώ στους σεμινωματώδεις όγκους κυριάρχησαν τα υπερρρυθμιζόμενα γονίδια (σε ποσοστό 64% επί του συνόλου των εξετασθέντων γονιδίων). Η πλειονότητα των γονιδίων που ευθύνονται για την ενδοκυττάρια σηματοδότηση ήταν κατεσταλμένα στους μη σεμινωματώδεις ΟΓΚ. Συγκεκριμένα, στους μη σεμινωματώδεις όγκους, ανευρέθησαν σιωπηρές (κατεσταλμένες) πολλές λειτουργίες ογκογονιδίων, γονιδίων ρυθμιζόντων την απόπτωση, τη μεταγραφή, τη σύνδεση και επιδιόρθωση του DNA, ενώ θετικά ρυθμισμένα ήταν τα γονίδια ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Στα σεμινώματα ανευρέθησαν ενεργοποιημένα αρκετά ογκογονίδια, γονίδια που ρυθμίζουν τη σύνδεση και επιδιόρθωση του DNA και γονίδια που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου. Αντίθετα, τα γονίδια μεταγραφικής δραστηριότητας και εκείνα της απόπτωσης, ανευρέθησαν αποσιωπημένα.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη διάκριση σεμινωματώδων και μη σεμινωματώδων ΟΓΚ έχει και η μελέτη της μεθυλίωσης και έκφρασης γονιδίων CTA (Cancer Testis Antigen) που κωδικούν πρωτεΐνες συμμετέχουσες στα μόρια τάξης I του Μείζονος Συμπλέγματος Ισοσυμβατότητας και εκφραζόμενες σε διάφορους

καρκίνους. Στα καρκινικά κύτταρα τα γονίδια CTA ενεργοποιούνται ανώμαλα με απομεδύλιωση ενώ στους σωματικούς ιστούς τα γονίδια CTA φυσιολογικά καθίστανται σιωπηλά με μεδύλιωση. Από τα γονίδια αυτά η έρευνα εστιάζεται στα MAGEA1 και MAGEA3². Τα 5' άκρα των γονιδίων MAGEA1 και MAGEA3 στο χρωμόσωμα X είναι μη μεδύλιωμένα στους σεμινωμάτωσης όγκους, ανεξάρτητα από την έκφραση των γονιδίων αυτών, ενώ είναι μεδύλιωμένα στους μη σεμινωμάτωσης όγκους, όταν η έκφραση των δύο γονιδίων απουσιάζει². Είναι ενδιαφέρον ότι στους μικτούς σεμινωμάτωσης και μη σεμινωμάτωσης ΟΓΚ, το σεμινωμάτωσης συστατικό βρίσκεται μεδύλιωμένο στις παραπάνω θέσεις. Αρα, φαίνεται ότι η μεδύλιωση των δύο γονιδίων CTA (MAGEA1 και MAGEA3) χρειάζεται ώστε να γίνει η μετάπτωση από ένα σεμινωμάτωσης σε μη σεμινωμάτωσης ΟΓΚ. Εάν μελετήσουμε συγκριτικά τη μεδύλιωση των γονιδίων CTA στα αμιγή σεμινώματα, στους μη σεμινωμάτωσης όγκους και στους σωματικούς ιστούς διαπιστώνουμε τα εξής: α) στα σεμινώματα τα γονίδια CTA είναι απομεδύλιωμένα όπως στα αρχέγονα γεννητικά κύτταρα πριν εισέλθουν στη γεννητική κορυφή, β) στους μη σεμινωμάτωσης όγκους ορισμένα γονίδια CTA είναι μεδύλιωμένα (MAGEA1 και MAGEA3): άλλα όμως όχι, γ) στους σωματικούς ιστούς όλα τα γονίδια CTA είναι μεδύλιωμένα.

Αναλόγως της βιολογικής επίδρασης της ανώμαλης έκφρασης γονιδίων στην ανάπτυξη των ΟΓΚ προκύπτει η κατάταξη του πίνακα 1.

Ως πρωτογενείς γονιδιακές αλλοιώσεις θεωρούνται εκείνες που σχετίζονται βιολογικά με την παρουσία νεοπλασματικών γεννητικών κυττάρων εντός των ορχικών σωληναρίων. Το C-KIT είναι το πρωτο-ογκογονίδιο που κωδικοεύει τον υποδοχέα για τον αυξητικό παράγοντα των αρχέγονων κυττάρων. Σημειακή μεταλλαγή στο C-KIT ενεργοποιεί σταθερά την τυροσινική κινάση του υποδοχέα, ανεξάρτητα από την πρόσδεση του συνδέτη. Το γονίδιο KIT και τα γονίδια του μονοπατιού του ρετινοβλαστώματος συνεργάζονται για να ωθήσουν τα ενδοσωληναριακά νεοπλασματικά γεννητικά κύτταρα να πολλαπλασιασθούν. Τα κύτταρα Sertoli εκκρίνουν το συνδέτη του KIT ο οποίος στέλνει σήμα μέσω του υποδοχέα KIT στην κυκλίνη D2.

Τα ενδοσωληναριακά νεοπλασματικά γεννητικά κύτταρα εκφράζουν πολλά γονίδια κατά

το πρότυπο των γεννητικών κυττάρων που βρίσκονται στη φάση της μείωσης ή πριν από αυτή. Καθώς η μείωση δυναμικά ρυθμίζεται δετικά από τον παράγοντα του συμπλέγματος "p34^{cdc2}-κυκλίνη B" και ευοδώνεται από την κυκλίνη A1, γονιδιακές αλλοιώσεις που συνεπάγονται αναστολή των μειωτικών διαιρέσεων είναι σημαντικές για την ανάπτυξη της ενδοσωληναριακής νεοπλασίας. Η αναστολή των μειωτικών διαιρέσεων φαίνεται να συνδέεται με αντιμετάθεση του συστήματος φυσιολογικής ανάδρομης ρύθμισης που διέπει τον πολλαπλασιασμό των γεννητικών κυττάρων, οδηγώντας τα σε υπερβολικό πολλαπλασιασμό και ανευπλοειδία. Στα ενδοσωληναριακά νεοπλασματικά γεννητικά κύτταρα ένα περαιτέρω ανασταλτικό σήμα τα εμποδίζει να διαφοροποιηθούν σε εμβρυικούς ή εξωεμβρυικούς ιστούς και τα κύτταρα αυτά συνεχίζουν να πολλαπλασιάζονται. Καθώς η αναστολή της διαφοροποίησης των κυττάρων του σπερματικού επιθηλίου απαντά επίσης στην κρυφορχία, σε ατροφικούς όρχεις και σε όρχεις ανδρών με υπογονιμότητα, μπορούμε να ερμηνεύσουμε την επιδημιολογική συσχέτιση των ως άνω καταστάσεων με την παρουσία ορχικών όγκων μέσω της γονιδιακής αναστολής των μειωτικών διαιρέσεων στα γεννητικά κύτταρα των σωληναρίων στον μετεφηβικό όρχι.

Ως δευτερογενείς γονιδιακές αλλοιώσεις θεωρούνται εκείνες που σχετίζονται βιολογικά με την εξωσωληναριακή επέκταση των κακοήδων γεννητικών κυττάρων και την ανάπτυξη του γνησιώς διηθητικού φαινοτύπου. Στο στάδιο αυτό σχηματίζεται το ισοχρωμόσωμα i (12p) και μπορεί να αυξάνει περαιτέρω ο δείκτης DNA (DNA index). Τα κύτταρα του μικροδιηθητικού ΟΓΚ ανεξαρτητοποιούνται από τη στήριξη και τα αναπτυξιακά σήματα των κυττάρων Sertoli. Ο διηθητικός φαινότυπος συσχετίζεται με την υπερρύθμιση και την κατασταλτική ρύθμιση των γονιδίων που αναγράφονται στον πίνακα 1. Η κατασταλτική ρύθμιση της p18 συμβάλλει στην αναστολή των μειωτικών διαιρέσεων και η κατασταλτική ρύθμιση του RAD17 δυναμικά ωθεί τα ανευπλοειδικά γεννητικά κύτταρα να πολλαπλασιασθούν.

Ως τριτογενείς γονιδιακές αλλοιώσεις θεωρούνται εκείνες που σχετίζονται βιολογικά με τη διαφοροποίηση σε ιστολογικούς υποτύπους των ΟΓΚ^{2,3} και τη χορήγηση μεταστάσεων. Η σεμινωμάτωσης διαφοροποίηση σχετίζεται με την υπερρύθμιση ορισμένων γονιδίων ενώ η

Πίνακας 1. Κατηγορίες γονιδιακών ανωμαλιών στην ανάπτυξη των όγκων γεννητικών κυττάρων του όρχεως

Είδος γονιδιακής Αλλοίωσης	Βιολογική σημασία	Ανωμαλία
Πρωτογενής	Εγκατάσταση ενδοσωληνιακής νεοπλασίας γεννητικών κυττάρων.	Τριπλοειδισμός (ανευπλοειδισμός) Υπερρύθμιση KIT, ZNF354A, CCND2, GRB7, JUP. Κατασταλτική ρύθμιση CDKN2D, FHIT, MGMT, RB1
Δευτερογενής	Εξωσωληνιαρική διήθηση κακοήθων γεννητικών κυττάρων. Εξωσωληνιαρική διήθηση και/ή εξέλιξη μικροδιήθησης σε γνήσια διήθηση.	Αύξηση στο 12p. Υπερρύθμιση του DADR Υπερρύθμιση MYCN, MOS, CCDN2, CCDNE1, MDM2. Κατασταλτική ρύθμιση FHIT, CDKN2C, MGMT, CTAG1, RAD17
Τριτογενής	Διαφοροποίηση νεοπλασματικών γεννητικών κυττάρων σε σεμίνωμα. Διαφοροποίηση σε εμβρυικό καρκίνωμα. Διαφοροποίηση από εμβρυικό καρκίνωμα σε όγκο του λεκιδικού ασκού. Διαφοροποίηση από εμβρυικό καρκίνωμα σε τεράτωμα. Διαφοροποίηση από εμβρυικό καρκίνωμα σε χοριοκαρκίνωμα. Χορήγηση μεταστάσεων.	Υπερρύθμιση MYCL1, POV1, CGT1, CGT2, PIWIL1, LLGL2 Εκφραση ID3, ID1, FGF4 Υπερρύθμιση CDF3, MDM2, GRB7 Κατασταλτική ρύθμιση MYCL1, ALPPL2, KIT, ZNF354A, POV1, CGT1, CGT2, PIWIL1, JUP, LLGL2, CHEK2 Έκφραση ID2 Έκφραση CCND3, IGFBP3, CTSD Έκφραση ID2 Αύξηση της πλοειδίας. Υπερρύθμιση των VEGF, FGF4. Κατασταλτική ρύθμιση του GRB7. Μεταβολή στα WNT1 και ARHA LDHB, APEX1
Τεταρτογενής	Ανάπτυξη χημειοαντίστασης στην πλατίνα	

διαφοροποίηση σε εμβρυικό καρκίνωμα σχετίζεται με ξεχωριστές γονιδιακές ανωμαλίες (Πίνακας 1). Το εμβρυικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα της κυκλίνης A1, όπως συμβαίνει και στους ιστούς του πρώιμου εμβρύου. Επίσης η έκφραση του CD30 στο εμβρυικό καρκίνωμα μπορεί να παίζει ρόλο ανασταλτικό για την περαιτέρω διαφοροποίηση των κακοήθων κυττάρων. Ο προερχόμενος από το τερατοκαρκίνωμα αυξητικός παράγοντας 1 πιθανώς συνιστά αυτοκρινή αυξητικό παράγοντα στο εμβρυικό καρκίνωμα που ευοδώνει τη σύνδεση του DNA και τον πολλαπλασιασμό. Στη διαφοροποίηση του εμβρυικού καρκινώματος πιθανώς εμπλέκεται το σύστημα Notch-Wnt, ενώ η υπερμεθυλίωση του DNA μπορεί να χαρακτηρίζει τα αρχέγονα κύτταρα του εμβρυικού καρκινώματος κατ' αντίστοιχο τρόπο με τους μηχανισμούς που απαντούν στο φυσιολογικό πρώιμο έμβρυο. Η κατασταλτική ρύθμιση του KIT κατά τη μετάπτωση των κακοήθων γεννητικών κυττάρων ενός μικροδιηθητικού ΟΓΚ σε εμβρυικό καρκίνωμα

υποδηλώνει ότι τα κύτταρα του εμβρυικού καρκινώματος είναι πλέον αυτόνομα ως προς τα αναπτυξιακά τους σήματα. Κατά τη διαφοροποίηση των επιμέρους μη σεμινωματώδων τύπων, λίγες τριτογενείς αλλοιώσεις εμπλέκονται (Πίνακας 1) και πιθανώς πυροδοτούνται από εξωγενή ερεθίσματα. Όσον αφορά στο μεταστατικό δυναμικό, ανάμεσα στους ασθενείς κλινικού σταδίου I, οι όγκοι που εκφράζουν το γονίδιο του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) διαδέχονται μεταστατικό δυναμικό. Οι μη σεμινωματώδεις όγκοι διαδέχονται υψηλότερα επίπεδα της bcl-2 από ότι τα σεμινώματα και αυτό σχετίζεται με την αυξημένη μεταστατική τους ικανότητα.

Ως τεταρτογενείς γονιδιακές αλλοιώσεις θεωρούνται εκείνες που σχετίζονται βιολογικά με την ανταπόκριση ή την αντίσταση στη μετεγχειρητική αγωγή και με την πρόγνωση του ασθενούς. Οι ΟΓΚ με φτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με πλατίνα διαδέχονται χαμηλά επίπεδα p21 και MDM2 και χαμηλή έκφραση του BAX. Τα ανθεκτικά κακοήδη γεν-

νητικά κύτταρα μπορεί να αποκτούν νέες χρωμοσωμικές απαλείψεις στο 2q και στο 18q.

Εν κατακλείδι, οι γονιδιακές αλλοιώσεις στους ΟΓΚ αφορούν σε πολλαπλούς τομείς της καρκινογένεσης: α) αναφορικά με το ανεξάντλητο δυναμικό αναδιπλασιασμού, οι ΟΓΚ εκφράζουν υψηλά επίπεδα τελομεράσης, β) αναφορικά με την απευαισθητοποίηση σε αντιναπτυξιακά ερεθίσματα, οι ΟΓΚ επιδεικνύουν καταστολή του μονοπατιού του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος. Επιπλέον, οι χρωμοσωμικές αλλοιώσεις δεν επιτρέπουν στο p53 να επάγει την p21. γ) Ως προς την αποφυγή της απόπτωσης, οι ΟΓΚ εκφράζουν έντονα το DADR και ασθενώς το ARAF1 και το RAD17. Παράλληλα όμως οι όγκοι έχουν χαμηλά επίπεδα του BCL2, γεγονός που αντιστρέφει τις επιδράσεις των DADR και ARAF1. δ) Αναφορικά με την ευόδωση της αγγειογένεσης, οι ΟΓΚ μπορεί να εκφράζουν το γονίδιο του VEGF. ε) Αναφορικά με την αυτάρκεια σε αναπτυξιακά σήματα, οι μη σεμινωμάτωδεις ΟΓΚ εκφράζουν FGF4 και τον προερχόμενο από το τερατοκαρκίνωμα αυξητικό παράγοντα 1, ενώ μερικοί όγκοι έχουν μεταλλαγμένο KIT. Τα υψηλά επίπεδα των πρωτεϊνών KRAS2 και c-myc μπορεί να ρυθμίζουν το ερέθισμα από αυξητικούς παράγοντες. στ) Αναφορικά με τη διήθηση των ιστών και τη μεταστατική διασπορά, οι ΟΓΚ διαθέτουν υψηλά επίπεδα γκατενίνης και χαμηλή έκφραση του APC. Οι παραπάνω γονιδιακές αλλοιώσεις που χαρακτηρίζουν τους ορχικούς ΟΓΚ μπορεί στο άμεσο μέλλον να τύχουν τόσο διαγνωστικών όσο και θεραπευτικών εφαρμογών⁴.

ΕΝΔΟΣΩΛΗΝΑΡΙΑΚΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ ΓΕΝΝΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

Η πλειονότητα των ΟΓΚ του όρχεως προέρχεται από μια κοινή νεοπλασματική πρόδρομη αλλοίωση, την ενδοσωληναριακή νεοπλασία γεννητικών κυττάρων (ΕΝΓΚ), αταξινόμητου τύπου (ΕΝΓΚΑ). Η αλλοίωση αυτή ορίζεται ως η παρουσία κακοήδων γεννητικών κυττάρων μέσα στα ορχικά σωληνάρια⁵. Οι όροι “καρκίνωμα *in situ*” και “ενδοεπιδηλιακή νεοπλασία” θεωρούνται αδόκιμοι καθώς το σπερματικό “επιδηλίο” και ο όρχις εμβρυογενετικά κατάγονται από το μέσο βλαστικό δέρμα. Τα κύτταρα της ΕΝΓΚΑ προσομοιάζουν με εκείνα του σεμινώματος σε μορφολογικό και μοριακό επίπεδο, γεγονός που ενισχύει την

άποψη ότι τα σεμινώματα μπορούν να θεωρηθούν πρόδρομες μορφές άλλων ΟΓΚ. Πρόκειται για διογκωμένα κύτταρα με διαυγές κυτταρόπλασμα που κείνται κατά μήκος του βασικού τμήματος των ορχικών σωληναρίων. Οι πυρήνες τους είναι στρογγυλοί, σημαντικά μεγαλύτεροι από εκείνους των σπερμιογονίων. Συγκεκριμένα, η μέση διάμετρός τους είναι 9,7 μm έναντι 6,5 μm των σπερμιογονίων. Οι πυρήνες στην ΕΝΓΚΑ είναι υπερχρωματικοί με προβάλλοντα πυρήνια. Οι πυρηνικές μεμβράνες είναι πεπαχυσμένες και ανώμαλες. Οι μιτώσεις μπορεί να είναι συχνές ή και άτυπες αλλά μπορεί και να μην είναι εμφανείς. Κύτταρα του Sertoli, όχι όμως σπερμιογόνα ή ωριμότερα κύτταρα του σπερματικού επιδηλίου, αναμιγνύονται με τα κύτταρα της ΕΝΓΚΑ και παρεκτοπίζονται προς τον αυλό των ορχικών σωληναρίων. Τα παρακείμενα της ΕΝΓΚΑ ορχικά σωληνάκια πιθανόν να είναι απολύτως φυσιολογικά με ανεπηρέαστη τη σπερματογένεση. Εχει αναφερθεί και παζετοιδής διασπορά ΕΝΓΚ στο αποχετευτικό δίκτυο του όρχεως. Η παρουσία μεμονωμένων γεννητικών κυττάρων στο διάμεσο υπόστρωμα συνηδέσται αντιστοιχεί σε μικροδιηθητική νόσο και σπανιότατα σε καλοήγη έκτοπα γεννητικά κύτταρα. Τόσο η ΕΝΓΚΑ όσο και η μικροδιηθητική συνοδεύονται συχνά από λεμφοκυτταρική αντίδραση. Δύο ή περισσότερες μορφές ταξινομήσιμης ΕΝΓΚ μπορεί να συνυπάρχουν με την ΕΝΓΚΑ, το ενδοσωληναριακό σεμίνωμα ή το ενδοσωληναριακό εμβρυικό καρκίνωμα. Στις δύο αυτές μορφές παρεκτοπίζονται πλήρως τα φυσιολογικά κύτταρα του σπερματικού επιδηλίου και τα κύτταρα του Sertoli. Σε υψηλό ποσοστό περιπτώσεων ΕΝΓΚΑ παρατηρείται ανοσοϊστοθετικότητα στην πλακουντιακή αλκαλική φωσφατάση (PLAP)⁵, με κυρίως μεμβρανικό αλλά και κυτταροπλασματικό πρότυπο χρώσης. Τα μη νεοπλασματικά κύτταρα του σπερματικού επιδηλίου σχεδόν ποτέ δεν εκφράζουν την PLAP (με μόνη εξαίρεση ορισμένα φυσιολογικά γεννητικά κύτταρα στον όρχι νεογνών και βρεφών έως 1 έτους).

Η ΕΝΓΚΑ, εν τη απουσία διηθητικού νεοπλασματος, είναι ασυμπτωματική και συνήθως αποτελεί τυχαίο εύρημα σε ορχική βιοψία. Η ορχική βιοψία αναδεικνύει την ΕΝΓΚΑ με υψηλή ευαισθησία. Ο κίνδυνος μέτεπεια ανάπτυξης κακοήδειας είναι τεκμηριωμένος⁶ για τους παρακάτω λόγους:

α) Όταν η ΕΝΓΚΑ απαντά σε ορχικές βιο-

ψίες, περί το 50% των ασθενών θα αναπτύξει διηθητική κακοήθεια εντός 5ετίας.

- β) Η ΕΝΓΚΑ συχνά απαντά στους πληθυσμούς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΟΓΚ του όρχεως.
- γ) Η ΕΝΓΚΑ σχεδόν πάντοτε αναγνωρίζεται στα ορχικά σωληνάρια που παράκινται σε διηθητικούς ΟΓΚ με εξαίρεση τις περιπτώσεις σπερματοκυτταρικού σεμινώματος και πολλές περιπτώσεις ΟΓΚ που απαντούν σε παιδιά.

Η αντιμετώπιση της ΕΝΓΚΑ περιλαμβάνει την ορχεκτομή ή, εναλλακτικώς, χαμηλές δόσεις ακτινοθεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. von Eyben FE. Chromosomes, genes and de-

velopment of testicular germ cell tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 151:93-138, 2004.

2. Zhang C, Kawakami T, Okada Y, Okamoto K. Distinctive epigenetic phenotype of cancer testis antigen genes among seminomatous and non-seminomatous testicular germ-cell tumors. *Genes Chromosomes and Cancer* 43:104-112, 2005.
3. Port M, Schmelz HU, Stockinger M, Sparwasser C, Albers P, Pottek T, Abend M. Gene expression profiling in seminoma and non-seminoma. *J Clin Oncol* 23:58-69, 2005.
4. Paule B. New therapeutic targets in testicular cancer: contribution of molecular biology. *Prog Urol* 14:243-245, 2004.
5. Dieckmann K-P, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer* 83:815-822, 1999.
6. Montironi R. Intratubular germ cell neoplasia of the testis: Testicular intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 41:651-654, 2002.

Corresponding author:

Andreas C. Lazaris
Pathologist, 1st Department of Pathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens
5 Martinegou Str., Nea Filothei Psychikou,
GR-115 24 Athens,
Tel.: 210-7462167, 210-6990975,
Fax: 210-7462157,
e-mail: alazaris@med.uoa.gr

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Ανδρέας Χ. Λάζαρης,
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής,
Μαρτινέγκου 5, Νέα Φιλοδέη Ψυχικού,
115 24 ΑΘΗΝΑ,
Τηλ. 210-7462167, 210-6990975,
Fax 210-7462157,
e-mail: alazaris@med.uoa.gr