

ТЕСТИКУЛЯРНА ІНТРАЕПТЕЛІАЛЬНА НЕОПЛАЗІЯ (ТІН) В ПАТОГЕНЕЗІ ГЕРМІНОГЕННИХ ПУХЛИН ЯЄЧКА (ОГЛЯД ТА РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

А.В. Сакало

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Вступ. Герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ) діагностують переважно у чоловіків віком 20–34 роки. В останні роки відмічено значне збільшення захворюваності на ГПЯ у світі [1]. ГПЯ походять з гермінативних клітин та розподіляються на семіноми та несеміномні пухлини (ембріональний рак, тератоми, хоріонкарциноми та пухлини жовткового мішка). У 10% випадків в одній пухлині можуть поєднуватись одночасно елементи семіноми та несеміноми. Вважається, що всі ГПЯ, за винятком спермацитарної семіноми, походять з ТІН. З практичної точки зору важливим є визначення групи хворих, у яких можливо запідозрити наявність ТІН.

ТІН як попередник інвазивної стадії ГПЯ. Клітини ТІН типово розташовані на потовщеній базальній мембрані сім'яних каналців в один ряд. Для ІГХ визначення ТІН можливо використання PLAP (плацентарної лужної фосфатази), проте біологічна роль PLAP в клітинах ТІН залишається невизначеною. Гіпотеза відносно походження ГПЯ з ТІН підтверджується частим виявленням ТІН в паратуморальній паренхімі яєчка та розвитком інвазивних форм ГПЯ у хворих з раніше виявленим ТІН. При наявності ТІН тестикулярна паренхіма часто атрофічна та містить мікрокальцинати, каналці з неповним диференціюванням та зниженим сперматогенезом. Значні труднощі виникають при діагностуванні ТІН в препубертатному віці, оскільки в цих випадках морфологічно клітини ТІН схожі з нормальними інфантильними гоноцитами. Подальша проліферація ТІН починається в період статевого дозрівання, ймовірно, через гормональну стимуляцію. Встановлено, що при наявності ТІН ризик розвитку інвазивної форми ГПЯ складає 50% протягом 5 та 70% протягом 7 років [2].

Гіпотетично вважається, що у всіх хворих з ТІН з часом може розвинути інвазивна стадія ГПЯ, проте, відомі випадки виявлення «перегорілого» («burned out») ТІН. Дослідження ускладнюються тим, що клітини ТІН не можуть бути вирощені *in vitro* за відсутності адекватної тваринної моделі.

Патогенез ГПЯ залишається до кінця невизначеним, невідомо які ініціальні трансформації перетворюють гоноцити в ТІН та які етіологічні чинники стимулюють цю подію. Крім того, невизначено, як з клітин ТІН формуються різні типи ГПЯ. Нині поширеною є гіпотеза фетального походження ТІН, яка підтверджується поєднанням в ТІН характеристик гоноцитів та стовбурових клітин. Початок злоякісної трансформації гоноцитів, швидше за все, відбувається в утробі матері під час раннього розвитку зародкових стовбурових клітин. Ця гіпотеза заснована на морфологічній єдності між ТІН та гоноцитами, оскільки в них спостерігається експресія маркерів транскрипції та плюрипотентності: с КІТ, ОСТ3/4 і AP-2i [3]. Розвиток ТІН тісно пов'язаний з експресією цих та інших генів. Так, с КІТ є протоонкогеном, що забезпечує міграцію та диференціювання первинних герміногенних клітин, вважається, що дія цього антиапоптичного фактора сприяє виживанню злоякісно трансформованих гоноцитів. ОСТ 3/4 підтримує плюрипотентний потенціал клітин та перешкоджає подальшій диференціації. Ген AP-2i бере участь у самооновленні і виживанні незрілих статевих клітин [4]. Дані, отримані в останні роки, підтверджують єдність експресії багатьох генів, що мають важливе значення для розвитку плода, клітин ТІН та ембріональних стовбурових клітин [5, 6].

Визначено деякі чинники, які пов'язані з підвищенням ризику розвитку ГПЯ: крипторхізм (RR=4,8), наявність ТІН контралатерального яєчка (RR=25), дисгенезія гонад та сімейний анамнез раку яєчка (RR=3), вплив материнських гормонів під час вагітності, перші пологи та низька вага дитини при народженні [7, 8]. Кількісно оцінити поширеність ТІН серед чоловіків молодого віку досить складно, проте можна стверджувати, що, наприклад в Данії, розповсюдженість ТІН складає 0,8% (95% ДІ 0,2–2,2%), що практично відповідає ризику розвитку ГПЯ в Скандинавських країнах [9]. За даними ретроспективних досліджень у чоловіків з порушенням

фертильності ТІН виявляється у 0,5–1% випадків, при цьому частота діагностування ТІН найвища при атрофії яєчка та при кількості сперматозоїдів до 3×10^6 /мл [10–12]. При наявності пухлини одного яєчка ТІН діагностується в протилежному у 5–8% випадків, що приблизно відповідає частоті розвитку двобічних ГПЯ [13,14]. При наявності крипторхізму в анамнезі ТІН виявляється у 2–4%, при дисгенезії гонад та гермафродитизмі у 16,7% випадків [15,16]. Збільшення частоти ТІН не є випадковим при синдромі тестикулярної дисгенезії (СТД), що діагностується при крипторхізмі, безплідді та гіпоспадії [17], при цьому єдиним симптомом може бути зниження якісних показників спермограми.

Морфологічно клітини ТІН мають більший розмір та збільшені ядра, вони типово розташовуються в сім'яних каналцях зменшеного розміру на потовщеній базальній мембрані. Часто в сім'яних каналцях з наявністю ТІН спостерігається пригнічення або відсутність сперматогенезу. Клітини ТІН розташовуються в багатьох сім'яних каналцях в паренхімі яєчка, в більшості випадків навколо пухлини визначаються декілька ділянок ТІН.

На базі урологічного відділення КГКОЦ проведено визначення частоти експресії ОСТ 3/4 у 57 хворих на ГПЯ різної гістологічної будови, для проведення ІГХ використані набори фірми ДАКО, дослідження проведено за загальноприйнятими методиками. Середній вік хворих становив 28,5 роки. Також додатково досліджені на експресію ОСТ 3/4 чотири випадки сперматоцитарної семіноми, 2 лейдігоми та 2 аденоматоїдні пухлини.

Розподіл хворих на ГПЯ в залежності від гістологічної будови первинної пухлини та наявності ТІН подано в табл. 1.

Позитивна експресія ОСТ 3/4 в ТІН в тканині яєчка при семіномі представлена на рис.1.

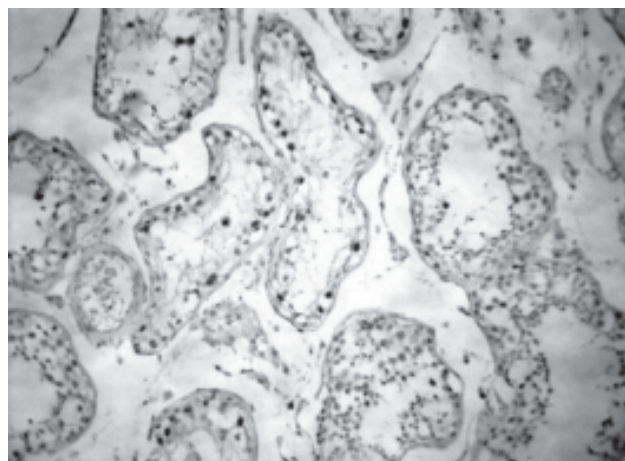


Рис. 1. Позитивна експресія ОСТ 3/4 в ТІН, ІГХ забарвлення (клон NRG1.1, виробник Dako, візуалізація EnVision, chromogene DAB) x400

За отриманими даними позитивна експресія ОСТ 3/4 в первинній пухлині виявлена в семіномі та ембріональному раку практично в усіх випадках, при цих гістологічних типах пухлини ТІН у паренхімі виявлено у 77,7% випадків. Слід зазначити, що при стандартному патоморфологічному дослідженні частота виявлення ТІН у паренхімі значно менша. Гермінативні пухлини іншої будови характеризуються меншою частотою виявлення ТІН та відсутністю експресії ОСТ 3/4, в сперматоцитарній семіномі, лейдігомах та аденоматоїдних пухлинах експресія ОСТ 3/4 відсутня.

Таким чином, підтверджується генетична гетерогенність ГПЯ – ембріональний рак та семіноми зберігають плуріпотентний потенціал, обумовлений наявністю ТІН; зі зростанням ступеня диференціювання в пухлинах експресія ОСТ 3/4 відсутня. У клітинах ТІН виявляється висока експресія ОСТ3/4, що підтверджує характеристику ТІН як преінвазивної стадії ГПЯ.

Деякі екологічні фактори та спосіб життя можуть бути причетними до зростання захво-

Таблиця 1

Розподіл хворих на ГПЯ в залежності від гістологічної будови первинної пухлини, експресії ОСТ 3/4 та наявності ТІН у паренхімі яєчка

Гістологічна будова пухлини	Кількість спостережень	ОСТ 3/4+ в первинній пухлині	ТІН в паратуморальній паренхімі (ОСТ 3/4+)
Семінома	15	15	12
Ембріональний рак	12	12	9
Пухлина жовткового мішка	4	0	0
Зріла тератома	10	0	3
Незріла тератома	7	0	3
Хоріонепітеліома	3	0	1
Пухлини змішаної будови	6	3	3
Всього	57	30	31

рюваності на ГПЯ за останні десятиліття, при цьому поява одного розладу є фактором ризику для виникнення іншого. Нині вважається, що всі компоненти STD мають спільні етіологічні фактори, в тому числі екологічні чинники, внутрішньоутробний та перинатальний гормональний дисбаланс, які затримують диференціацію зародкових клітин та роблять їх більш схильними до трансформації. У подальшому, ендокринна стимуляція в період статевого дозрівання стимулює злоякісну трансформацію [17]. Значення ендокринної стимуляції в розвитку ГПЯ підтверджується надзвичайно рідкісним виникненням пухлин яєчка у осіб з гіпогонадотропним гіпогонадізмом, незважаючи на те, що у цих хворих яєчка зазвичай недостатньо розвинені. Можливий вплив ендогенних факторів – природних і синтетичних естрогенів і антиандрогенів, наприклад, тих, що зустрічаються в пластиці і косметичних засобах або пестицидах, негативний вплив цих сполук на розвиток яєчок доведено на тваринних моделях [18].

Діагностування ТІН. Зараз не існує неінвазивних методів виявлення ТІН, який зазвичай протікає безсимптомно. Діагноз встановлюється за даними біопсії яєчка (розміри біоптата приблизно 3x3 мм та він має містити як мінімум 30–40 каналців). Якщо біопсія виконана правильно, то діагностична чутливість методу близька до 100% та відсоток ускладнень не перевищує 3% [19]. Необхідність виконання біопсії контралатерального яєчка під час проведення орхіфунікулектомії (ОФЕ) всім хворим вважається невиправданою, оскільки подальше спостереження та самообстеження дозволяє в більшості випадків своєчасно діагностувати пухлину протилежного яєчка. Проте, з іншої точки зору, при негативному дослідженні на наявність ТІН в протилежному яєчку тривалість спостереження може бути обмежена до 5 років на відміну від 10–15 років для хворих без дослідження. До групи ризику на наявність ТІН належать хворі з мікролітіазом яєчка, що виявляється на УЗД, особливо якщо мікролітіаз супроводжується атрофією або зменшенням об'єму яєчок [21]. Дослідження яєчка на наявність ТІН (УЗД органів калитки та біопсія) може бути рекомендовано у наступних випадках: при односторонній ГПЯ, хворим з екстрагонадними ГПЯ, при виявленні Y-хромосоми, з наявністю крипторхізму в анамнезі та при гіпотрофії яєчка (особливо в поєднанні з мікролітіазом), а також у субфебрильних хворих. Наявність ТІН часто асоціюється зі зниженням сперматогенезу, при цьому андрогенна функція може залишатися задовільною за рахунок протилежного яєчка.

Лікування ТІН. Можливе опромінення яєчка, спостереження, виконання ОФЕ та ПХТ. Вважається, що опромінення в дозі 2 Гр за сеанс (всього 7–10 сеансів) призводить до елімінації ТІН [22,23]. Опромінення викликає пошкодження активно проліферуючих клітин ТІН та герміногенного епітелію, при цьому частково зберігаються більш резистентні до опромінення клітини Лейдігу, в біоптаті яєчка після опромінення часто виявляють симптом «тільки клітин Сертолі». Виконання опромінення не завжди гарантує елімінацію ТІН, Petersen RM et al. (2003), приводять дані про можливість розвитку інвазивної ГПЯ і після опромінення [23].

При виборі методу лікування ТІН необхідно враховувати вік хворого, стан протилежного яєчка, бажання мати дітей та односторонній або двобічний характер ураження. Так, при виявленні клітин, підозрілих на ТІН у хлопчиків в препубертатному віці, має бути обрана тактика спостереження, оскільки не існує чітких морфологічних критеріїв для діагностування ТІН у підлітковому віці [24]. У випадках хірургічного або гормонального лікування крипторхізму біопсія яєчка може бути проведена після періоду пубертату, а у випадках виявлення ТІН – лікування. Лікування ТІН також може бути відкладено у хворих, які бажують мати дітей, оскільки існує значний проміжок часу від діагностування ТІН до розвитку інвазивної стадії ГПЯ. В усіх випадках, при наявності ТІН, потрібно рекомендувати криозбереження еякуляту перед початком лікування. Протягом спостереження після лікування ТІН бажано проводити визначення рівня тестостерону з призначенням замісної терапії при субнормальному рівні гормону.

При діагностуванні ТІН у дорослих, при нормально функціонуючому протилежному яєчку, можливо проведення ОФЕ без додаткового лікування. Наявність ТІН часто супроводжується пригніченням сперматогенезу, в той же час, гормональна функція залишається задовільною за рахунок протилежного яєчка. ПХТ на основі препаратів платини іноді призводить до елімінації ТІН, проте в більшості випадків після ПХТ (за даними повторних біопсій) спостерігаються персистуючі вогнища ТІН або розвивається інвазивна форма ГПЯ [25].

Хворим з ТІН необхідно призначати КТ дослідження ОГК та ОЧП та визначати рівень пухлинних маркерів АФП та ХГТ для виключення екстрагонадних форм ГПЯ, оскільки приблизно у 30% випадків ТІН може поєднуватись із заочеревинними метастазами, що в більшості випадків класифікуються як екстрагонадні форми захворювання [26].

Враховуючи збільшення захворюваності на ГПЯ у світі, потрібні подальші дослідження для визначення причин цієї тенденції, крім того, актуальним залишається пошук методів неінвазивної діагностики ТІН. Особлива увага для діагностики ТІН (що базується на даних УЗД, біопсії яєчка та всебічного клінічного обстеження) має приділятися хворим в групах ризику.

Висновки

1. Спостерігається генетична гетерогенність ГПЯ – ембріональний рак та семінома зберіга-

ють плюріпотентний потенціал, обумовлений наявністю ТІН; зі зростанням ступеня диференціювання в пухлинах експресія ОСТ 3/4 відсутня. У клітинах ТІН виявляється висока експресія ОСТ 3/4, що підтверджує характеристику ТІН як преінвазивної стадії ГПЯ.

2. Нині біопсія яєчка є єдиним точним методом діагностики ТІН; принципи лікування ТІН залишаються дискусійними: можливо спостереження, опромінення яєчка, ПХТ та видалення орхіфунікулектомії.

Список літератури

1. Smith S. *Epidemiology of Testicular Cancer in Oklahoma and the United States* / S. Smith, A. Janitz, J. Campbell // *J. Oklah. State Med. Assoc.* – 2016. – V. 109. – P. 385–390.
2. Von der Maase H. *Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients* / von der Maase H., M. Rorth, S. Walbom-Jorgensen [et al.] // *BMJ.* – 1986. – V. 293. – P. 1398–1401.
3. Rajpert-De Meyts E. *Developmental expression of POU5F1 (OCT 3/4) in normal and dysgenetic human gonads* / E. Rajpert-De Meyts, R. Hanstein, N. Jorgensen [et al.] // *Hum Reprod.* – 2004. – V. 19. – P. 1338–1344.
4. Looijenga L.H. *Human testicular (non)seminomatous germ cell tumours: the clinical implications of recent pathobiological insights* / L.H. Looijenga // *J. Pathol.* – 2009. – V. 218. – P. 146–162.
5. Elzinga-Tinke J.E. *Etiology and early pathogenesis of malignant testicular germ cell tumors: towards possibilities for preinvasive diagnosis* / G.R. Dohle, L.H. Looijenga // *Asian J. Androl.* – 2015. – V. 17(3). – P. 381–393.
6. Almstrup K. *Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling* / K. Almstrup, C.E. Hoei-Hansen, U. Wirkner [et al.] // *Cancer Res.* – 2004. – V. 64. – P. 4736–4743.
7. Dieckmann K.P. *Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors* / K.P. Dieckmann, U. Pichlmeier // *World J. Urol.* – 2004. – V. 22. – P. 2–14.
8. Sonke G.S. *Prenatal and perinatal risk factors and testicular cancer: a hospital-based case-control study* / G.S. Sonke, S. Chang, S.S. Strom // *Oncol Res.* – 2007. – V. 16(8). – P. 383–387.
9. Giwercman A. *Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly* / A. Giwercman, J. Muller, N.E. Skakkebaek // *J. Urol.* – 1991. – V. 145. – P. 77–80.
10. Skakkebaek N.E. *Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men* / N.E. Skakkebaek // *Histopathology.* – 2002. – V. 41. – P. 5–18.
11. Gouveia Brazao CA. *Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men* / CA. Gouveia Brazao, F.H. Pierik, J.W. Oosterhuis [et al.] // *J. Urol.* – 2004. – V. 171. – P. 158–160.
12. Peng X. *The association risk of male subfertility and testicular cancer: a systematic review* / X. Peng, X. Zeng, D. Deng [et al.] // *PLoS One.* – 2009.
13. Hoei-Hansen C.E. *Histological evidence of testicular dysgenesis in contralateral biopsies from 218 patients with testicular germ cell cancer* / C.E. Hoei-Hansen, M. Holm, E. Rajpert-De Meyts [et al.] // *J. Pathol.* – 2003. – V. 200. – P. 370–374.
14. Kliesch S. *Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN)* / S. Kliesch, T. Thomaidis, B. Schutte [et al.] // *APMIS.* – 2003. – V. 111. – P. 70–74.
15. Kristensen D.M. *Origin of pluripotent germ cell tumours: the role of microenvironment during embryonic development* / D.M. Kristensen, S.B. Sonne, A.M. Ottesen [et al.] // *Mol Cell Endocrinol.* – 2008. – V. 288. – P. 111–118.
16. Slowikowska-Hilczner J. *Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype* / J. Slowikowska-Hilczner, T.E. Romer, K. Kula // *J. Androl.* – 2003. – V. 24. – P. 270–278.

17. Skakkebaek N.E. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects / N.E. Skakkebaek, E. Rajpert-De Meyts, K.M. Main // *Hum. Reprod.* – 2001. – V. 16. – P. 972–978.

18. Toppari J. Male reproductive health and environmental xenoestrogens / J. Toppari, J.C. Larsen, P. Christiansen [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 1996. – V. 104. – P. 741–803.

19. Kliesch S. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN) / S. Kliesch, T. Thomaidis, B. Schutte [et al.] // *APMIS.* – 2003. – V. 111. – P. 70–74.

20. Rocher L. Incidentally detected non-palpable testicular tumours in adults at scrotal ultrasound: impact of radiological findings on management Radiologic review and recommendations of the ESUR scrotal imaging subcommittee / L. Rocher, P. Ramchandani, J. Belfield [et al.] // *Eur. Radiol.* – 2016. – V. 26(10). – P. 2268–2278.

21. Holm M. Increased risk of carcinoma in situ in patients with testicular germ cell cancer with ultrasonic microlithiasis in the contralateral testicle / M. Holm, C.E. Hoei-Hansen, E. Rajpert-De Meyts [et al.] // *J. Urol.* – 2003. – V. 170. – P. 1163–1167.

22. Classen J. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the German Testicular Cancer Study Group / J. Classen, K. Dieckmann, M. Bamberg [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 2003. – V. 88(6). – P. 828–831.

23. Petersen P.M. Endocrine function in patients treated for carcinoma in situ in the testis with irradiation / P.M. Petersen, G. Daugaard, M. Rorth, N.E. Skakkebaek // *APMIS.* – 2003. – V. 111. – P. 93–98.

24. Engeler D.S. Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome / D.S. Engeler, P.O. Hosli, H. John [et al.] // *Urology.* – 2000. – V. 56. – P. 144–148.

25. Christensen T.B. Effect of chemotherapy on carcinoma in situ of the testis / T.B. Christensen, G. Daugaard, P.F. Geertsen, von der Maase H. // *Ann. Oncol.* – 1998. – V. 9. – P. 657–660.

26. Fossa S.D. Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy / S.D. Fossa, N. Aass, A. Heilo [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2003. – V. 14. – P. 1412–1418.

Реферат

ТЕСТИКУЛЯРНАЯ
ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ
(ТИН) В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕРМИНОГЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ЯИЧКА (ОБЗОР И
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ)

А.В. Сакало

Герминогенные опухоли яичка (ГОЯ) (семиномы, эмбриональный рак, тератомы, опухоли желточного мешка) в процессе развития имеют общего предшественника – ТИН. Исследования экспрессии генов, проведенные в последние годы, подтверждают сходство ТИН с эмбриональными стволовыми клетками и подтверждают теорию возникновения клеток ТИН из фетальных моноцитов *in vitro*. Частое сочетание ТИН различными компонентами синдрома дисгенезии яичек (ГОЯ, крипторхизм, некоторые формы снижения сперматогенеза) также доказывают пренатальное происхождение ТИН. Установление диагноза на преинвазивной стадии развития опухоли позволяет минимизировать побочные действия дополнительного лечения. Нали-

Summary

TESTICULAR INTRAEPITHELIAL
NEOPLASIA (TIN) IN THE PATHOGENESIS
OF GERM CELL TESTICULAR TUMORS
(REVIEW AND THE RESULTS OF OWN
RESEARCH)

A.V. Sakalo

Testicular germ cell tumors (TGCT, seminoma, embryonal carcinoma, teratoma, yolk sac tumors) indevelopment have a common precursor – intratubular germ cell neoplasia (IGCN). Investigation in gene expression of recent years, proving the similarities between IGCN and embryonic stem cells and confirm the theory of IGCN origin from fetal gonocytes *in vitro*. Frequently IGCN associated with various components of testicular dysgenesis syndrome (TGCT, cryptorchidism, some forms of decrease spermatogenesis) also show prenatal origin of IGCN. Diagnosis for preinvasive stage of tumor can minimize the side effects of additional treatment. The presence of IGCN may be suspected in cases of extragonadal localization of TGCT, cryptorchidism and in some forms of infertility (testicular atrophy and microlithiasis). Today testicular biopsy is the

чие ТИН возможно заподозрить при экстрагонадной локализации ГОЯ, крипторхизме и в некоторых случаях infertility (атрофия яичка и микролитиаз). На сегодняшний день биопсия яичка является единственным точным методом диагностики ТИН. Принципы лечения ТИН остаются дискуссионными: возможно наблюдение, облучение яйца, назначение ПХТ и выполнения орхифуникулэктомии. Считается, что примерно у 5% больных ГОЯ выявляется ТИН в контралатеральном яичке, поэтому, возможно, целесообразно с диагностической целью предлагать проведение биопсии контралатерального яичка во время ОФЕ. Дальнейшие исследования должны раскрыть причины увеличения заболеваемости ГОЯ и предложить методики неинвазивной диагностики ТИН.

Ключевые слова: Герминогенные опухоли яичка, ТИН, эмбриональные стволовые клетки, фетальные гоноциты, синдром дисгенезии яичек, биопсия яичка, диагностика ТИН.

Адреса для листування

А.В. Сакало

E-mail: anatoliisakalo@gmail.com

only accurate method of IGCN diagnosis. The principles of IGCN treatment are debated: surveillance, radiation to the affected testicle, orchiectomy and chemotherapy. It is believed that about 5% of patients with TGCT have IGCN in contralateral testicle, so perhaps it is appropriate for diagnostic purposes to offer contralateral testicular biopsy during orchiectomy. Further studies should reveal the reasons for the increase in the incidence of TGCT and suggest methods of non-invasive diagnosis of IGCN.

Keywords: germ cell testicular tumors, IGCN, embryonic stem cells, testicular dysgenesis, testicular biopsy, diagnosis of IGCN.