

EPIDEMIOLOGY OF TESTICULAR CANCER

O.K.Jalolov¹  D.Z.Mamarasulova¹ 

1. Andijan State Medical Institute, Andijan, Uzbekistan.

Abstract.

This review article, devoted to the study of the epidemiology of testicular tumors, presents the analysis of global statistics on oncological diseases, collected from the materials of the World Health Organization (WHO), especially from the International Agency for Research on Cancer, as well as from the GLOBOCAN database. The article highlights the key trends in the incidence of disease and survival of patients with testicular cancer in various regions, including the countries of America, Western, Eastern and Central Europe, as well as the states of the Middle East and East Asia, Southeast and Central Asia. In parallel, statistical data are provided for the CIS countries. Particular attention is paid to the prevalence of this pathology in the Republic of Uzbekistan. Further, testicular cancer is considered in the light of the etiopathogenesis of carcinogenesis. The risks associated with the development of this disease have various aspects, but are united by a common pathogenetic mechanism: long-term hormonal imbalance in the male body, as well as hereditary and genetic factors, such as a personal or family history of testicular cancer and the presence of hereditary mutations. In addition, a link between ethnicity and the incidence of testicular cancer is highlighted, which emphasizes the importance of taking these factors into account in further research.

Key words: testicular cancer, germ cell tumors, epidemiology, risk factors.

1.1. Общая характеристика рака яичка

Рак яичка - самое частое онкологическое заболевание у мужчин в молодом возрасте (15–40 лет). В целом, это довольно редкая злокачественная опухоль, составляющая около 1% всех опухолей у взрослых и 5% урологических новообразований[1,5]. В 2020 году Международное агентство по изучению рака (МАИР) зарегистрировало 74458 новых случаев во всем мире. Заболеваемость сильно варьируется в разных регионах, от 3 до 12 новых случаев на 100 000 мужчин в год в западных странах. В Азии и Африке эти показатели, напротив, очень низкие. Мужчины европеоидной расы, кажется, в большей степени подвержены этому заболеванию, независимо от страны проживания и миграции, по сравнению с другими этническими группами. Заболеваемость растет во всем мире, и в некоторых странах, таких как Словения и Нидерланды, за последние двадцать лет отмечено удвоение случаев рака яичек. Причины этого пока не установлены.

Рак яичка подразделяется на две основные гистопатологические группы: герминогенные и негерминогенные опухоли. Герминогенные опухоли составляют подавляющее большинство случаев - 90–95%. Поэтому зачастую термины «герминогенная опухоль яичка» и «рак яичка» используются как взаимозаменяемые. Герминогенные опухоли гистологически делятся на семиномы, несеминомы, сперматоцитарные семиномы и смешанные типы. Пик заболеваемости несеминомой приходится на возраст 25–29 лет, а семиномой - на 35–39 лет. В отличие от других видов герминогенных опухолей, сперматоцитарные семиномы, как правило, менее агрессивны и, по-видимому, не связаны с общими факторами риска для семином и несемином. Также для них характерен более поздний пик заболеваемости (50–54 года). Сперматоцитарные семиномы встречаются крайне редко, составляя лишь 0,6% от всех герминогенных опухолей, в то время как семиномы - 56%, а несеминомы - 43%. Небольшой процент (2%) случаев рака яичка, не являющихся герминогенными опухолями, включает стромальные опухоли, такие как опухоли клеток Лейдига и Сертоли, а также другие редкие или нечетко определенные гистоло-

гические подтипы[25,29].

В течение последних пяти десятилетий заболеваемость раком яичка в развитых странах увеличилась, в то время как смертность с 1970 года снизилась благодаря существенному улучшению схем химиотерапии. Последние данные программы SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) показывают общую выживаемость на уровне 95%. Показатели выживаемости варьируют от 99% при локализованном заболевании до 73% при отдаленном метастазировании. При локальном распространении на близлежащие структуры или лимфатические узлы выживаемость составляет 96%[18,45].

Актуальность проблемы злокачественных образований в области мужской репродуктивной системы является одной из ключевых задач в современной онкологии. Для эффективного противодействия этому заболеванию и его предотвращения крайне важно учитывать статистические данные по данному вопросу. Следует отметить, что существует значительное разнообразие в распространенности злокачественных образований яичек, простаты и полового члена в различных регионах мира.

В странах с высоким уровнем экономического развития урологические и мочеполовые опухоли составляют около 10-11% от общего числа злокачественных новообразований среди мужчин. Примечательно, что почти половину из всех случаев составляют случаи рака предстательной железы, затем следуют такие виды, как рак легких, колоректальный рак и рак желудка. В связи с этим заболеваемость в экономически развитых странах значительно превышает показатели, наблюдаемые в менее развитых государствах.

Таким образом, для полноценного понимания проблемы и разработки эффективных методов лечения и профилактики, важно учитывать как статистические данные, так и географические различия в распространенности этих заболеваний.

1.2. Статистика заболеваемости в мире и Узбекистане

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заболевания органов мочеполовой системы среди всех причин смертности составляют около 3% и занимают седьмое место. Данные ВОЗ от 2019 года демонстрируют, что в Узбекистане структура общей смертности от заболеваний мочеполовой системы составила 2482 случая, причем наибольшая смертность приходилась на возраст 55-74 лет [47].

Оценка Глобального бремени болезней показывает, что «болезни почек и мочевыводящих путей ежегодно являются причиной примерно 830 000 смертей и приводят к инвалидности 18 467 000 людей, занимая 12-е место среди причин смерти (1,4 процента всех смертей) и 17-е место среди причин инвалидности» [34].

Необходимо подчеркнуть, что имеющиеся в настоящее время сведения касательно урологической заболеваемости, распространенности урологических заболеваний в Республике Узбекистан не в полной мере отражают существующее положение вещей и в определенной степени являются устаревшими. Для изучения реального положения вещей и объективной оценки сложившейся ситуации необходимо свежие данные, основанные на эпидемиологических исследованиях в сфере урологической патологии.

Рак яичек является наиболее распространенным типом новообразования среди молодых мужчин (в возрасте 15–40 лет) во многих частях мира[1]. В целом, он составляет 1% новообразований у взрослых и 5% урологических опухолей, с частотой от 3 до 11 новых случаев на 100 000 мужчин/в год в западных обществах[6, 17]. В 2020 году самые высокие показатели заболеваемости были зафиксированы в Европейском пространстве, где первые три позиции заняли Норвегия, Словения и Дания[22,29]. Напротив, в странах Азии и Африки показатели заболеваемости очень низкие. Рак яичек – редкое заболевание. В 2020 году Международное агентство по изучению рака (МАИР) зафиксировало 74 458 новых случаев заболевания во всем мире. Стандартизированные по возрасту коэффициенты (ASR) значительно различаются по всему миру, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в промышленно развитых странах, таких как Европа, Северная Америка и Австралия, на долю которых в совокупности приходится 49,6% (36852 случая) от общего числа случаев. Особенно высокие цифры в Европе, и стоит отметить, что все 10 стран с самым высоким уровнем заболеваемости раком являются

европейскими.

Несмотря на то, что это наиболее распространенный рак, диагностируемый у мужчин в возрасте от 15 до 35 лет, ASR достигает пика у мужчин в возрасте от 25 до 29 лет и от 30 до 43 лет (14,5 и 13,7 на 100 000 мужчин с 2008 по 2012 год соответственно), с более низкими показателями в старших и младших возрастных группах. Тем не менее, рак яичек все еще может быть диагностирован в любом возрасте. Его заболеваемость варьируется в зависимости от этнической группы, при этом белые мужчины имеют более высокие показатели заболеваемости с поправкой на возраст по сравнению с афроамериканцами и латиноамериканским населением: 6,7 против 1,5 против 4,9 на 100 000 мужчин соответственно [5]. Заболеваемость растет в течение последних десятилетий в США и других странах Запада по причинам, которые до сих пор неизвестны. Обращая внимание на смертность от рака, данные программы SEER показывают очень высокую 5-летнюю общую выживаемость на уровне 95,0% для всех стадий рака и 99,2% для локализованного до яичкового рака [6].

Северная Америка

Рак яичка является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у мужчин в США в возрасте 15–35 лет. В 2020 году было зафиксировано 10 617 новых случаев рака яичка, что составило 14,3% от общего числа диагностированных случаев во всем мире [11]. Его заболеваемость, как представляется, демонстрирует тенденцию к росту. В 2015 году стандартизированный коэффициент заболеваемости (ASR) составлял 5,6 случая на 100 000 человек [11], а к 2019 году увеличился до 5,9 [5]. Обзор Khem et al [12], опубликованный в 2019 году, показал, что в период с 1975 по 2015 год наблюдалось среднегодовое процентное изменение (APC) на уровне +1,69 для локализованных раковых заболеваний у мужчин в возрасте 25–39 лет. Предыдущие исследования, основанные на базе данных SEER США, продемонстрировали увеличение частоты герминогенных опухолей яичка на 51% в период с 1973 по 1995 годы [13,14]. Эти цифры коррелируют с данными базы данных МКПИ, согласно которым было зарегистрировано 220 случаев в 1975 году, а к 1985 году их число увеличилось до 414, в 1995 году – 497, в 2005 году – 533, а к 2016 году – 618 [13].

Новые случаи заболевания диагностированы в США в период с 1975 по 2015 год.

Исследование, проведенное Nigam et al., показало, что в период с 1992 по 2009 год у 18 037 мужчин был диагностирован рак яичка, из них 10 661 (59%) – семиномы и 7376 (41%) – несеминомы. В целом, ASR был самым высоким среди белых мужчин (8,3 случая на 100 000 мужчин), за ними следовали испаноязычные мужчины (4,6 случая на 100 000 мужчин), мужчины из Азии и Тихоокеанских островов (API) (2,3 случая на 100 000 мужчин) и чернокожие мужчины (1,5 случая на 100 000 мужчин).

Если проанализировать данные по семиномам и несеминомам отдельно, то ASR для семином у белых мужчин (5,0 случаев на 100 000 мужчин) был в два раза выше, чем у латиноамериканских мужчин (2,5 случая на 100 000 мужчин), за которыми следовали чернокожие мужчины (1,0 случая на 100 000 мужчин). У несемином ASR для белых мужчин (3,3 случая на 100 000 мужчин) был лишь незначительно выше, чем у латиноамериканцев (2,1 случая на 100 000 мужчин), но почти в 7 раз выше, чем у чернокожих мужчин (0,5 случая на 100 000 мужчин). Что касается показателей смертности, то, по данным SEER, к концу 2022 года следует ожидать 460 смертей от рака яичка, что составит 0,1% от всех смертей от рака. Тенденция смертности оставалась стабильной в период с 1992 по 2019 год и составила 0,3 умерших на 100 000 человек. В период с 2012 по 2018 год 5-летняя общая выживаемость составила 95% для всех видов рака и 99,2% для локализованных заболеваний [5].

Южная Америка и Карибский бассейн

К сожалению, не существует всеобъемлющей эпидемиологической литературы по раку яичек, охватывающей страны Южной Америки. По данным МАИР, в 2020 году в Латинской Америке и Карибском бассейне было зарегистрировано 13653 случая заболевания, что составляет 18,3% от общего числа случаев, зарегистрированных во всем мире. Бразилия, Мексика, Аргентина и Колумбия являются четырьмя ведущими странами по заболеваемости с 3388 (24,8%), 3337 (24,4%), 2047 (15%) и 1369 (10%) случаями соответственно. Что касается

ASR, то Аргентина занимает первое место в списке с 8,7 случаями на 100 000 мужчин, за ней следуют Уругвай и Чили с ASR 8,1 и 7,6 случаев на 100 000 мужчин соответственно. Эти цифры являются одними из самых высоких в мире. Судя по немногочисленным доступным публикациям, эти цифры, по-видимому, увеличиваются за последние несколько десятилетий. Как показали Shanmugalingam et al., ежегодный ASR рака яичек в Колумбии значительно варьировал в течение исследуемого периода (1983–2002 гг.), при этом колебания заболеваемости наблюдались от 1 до 3 на 100 000 мужчин. Это отразилось в изменениях в годовом процентном изменении (+29,1% [1989–1992] и +10,8% [1995–2002]), хотя они не были значительными. В целом, ежегодный рост заболеваемости составил +2,3% (1983–2002) [15].

Европа

В 2020 году было зарегистрировано 25 058 новых случаев рака, что составляет 33,7% от общего числа зарегистрированных во всем мире случаев заболевания [11], и на Европу приходится самый высокий показатель заболеваемости раком яичек, зарегистрированный в мире. Лидирует Западная Европа с ASR 8,7 на 100 000 мужчин, за ней следуют Северная Европа (7,2), Южная и Центральная и Восточная Европа (5,9 и 3,2 случая на 100 000 мужчин соответственно). Если рассматривать конкретные страны, то Норвегия, Словения и Дания занимают первую тройку в Европе (и во всем мире) по уровню заболеваемости с 11,8, 10,8 и 10,4 случаями на 100 000 мужчин соответственно. В таблице 1 представлены 10 стран с самым высоким уровнем заболеваемости в Европе. В исследовании, опубликованном в 2014 году, в котором была предпринята попытка предсказать, каким будет ASR в Европе к 2025 году, сообщалось о почти 23 000 новых случаев рака яичек в Европе в год, что почти на 24% больше, чем 18 400 случаев в 2005 году. Как видно в начале абзаца, эти цифры были значительно занижены, учитывая, что к 2020 году мы превысили 25 000 подтвержденных случаев. На рисунке 3 показаны тенденции ASR и смертности в некоторых европейских странах с самыми высокими показателями рака яичек за период 18 лет. Как видно, в таких странах, как Словения и Нидерланды, заболеваемость раком увеличилась более чем в два раза. Веб-сайт МАИР не позволяет провести всесторонний анализ данных, которые относятся к более свежим данным, чем 2016 год (в зависимости от страны), но, как видно из рисунка 3, к 2020 году эти цифры еще больше увеличились, достигнув почти 12 случаев на 100 000 мужчин в Дании и почти 11 в Словении. Напротив, смертность в целом кажется либо стабильной, либо снижающейся, как отмечали Park et al. в 2018 году [1].

Стандартизированные по возрасту показатели и смертность в некоторых европейских странах с самой высокой заболеваемостью раком яичек. Некоторые тенденции являются неполными из-за отсутствия доступных данных. Период анализа» 2018-2016.

Африка

Заболеваемость раком яичек в Африке является одной из самых низких в мире; Тем не менее, весьма вероятно, что она будет занижена. Он колеблется от 0,3 до 0,6 случая на 100 000 человек (16). По данным МАИР, на Африканский континент пришлось 3302 случая, что составляет 4,4% от общего числа случаев в 2020 году. Данные GLOBOCAN за 2008 год показывают относительно высокий уровень смертности в странах к югу от Сахары, таких как Мали, Эфиопия, Нигер и Малави. Коэффициент смертности демонстрирует обратную тенденцию к заболеваемости с более высокими показателями в странах с низким и средним уровнем дохода (0,5 на 100 000), чем в странах с высоким уровнем дохода. Тем не менее, в отсутствие национального реестра рака трудно достичь истинной заболеваемости на национальном уровне [16].

Ближний Восток и Азия

У нас скудные данные по восточным странам. В 2020 году во всей Азии и на Ближнем Востоке был зарегистрирован 20651 случай рака яичек. В пятерку стран с самыми высокими показателями входят Индия, Китай, Япония, Турция и Индонезия с 4638 (22,7%), 4502 (21,8%), 2458 (11,9%), 1605 (7,8%) и 1497 (7,2%) случаев соответственно [11]. ASR обычно низкий; Лидирует Турция с зарегистрированным ASR 4 случая на 100 000 мужчин, за ней следуют Япония и Китай с соответственно 2,9 и 1,6 случаями на 100 000 мужчин, зарегистрированными в по-

следний раз в 2012 и 2010 годах. Цифры МАИР Китая, по-видимому, выше, чем те, о которых сообщают Pang et al. [17]. Данные взяты из годового отчета NCCR of China за 2015 год. Общая заболеваемость раком яичек составила 0,46 случая на 100 000 мужчин. Заболеваемость раком яичек составила 0,53 случая на 100 000 мужчин в городах и 0,39 случая на 100 000 мужчин в сельской местности [17]. Похоже, что тенденции следуют за остальным миром с прогрессивным и устойчивым ростом числа случаев из года в год, за редким исключением. С 1990 года в таких странах, как Турция, Япония и Китай, число случаев заболевания удвоилось. В отличие от этого, в Индии показатели практически не изменились [11]/

Стандартизированные по возрасту показатели и смертность для некоторых стран Ближнего Востока, Азии и Австралии. Некоторые тенденции являются неполными из-за отсутствия доступных данных. Анализируемый период: 1990–2016.

1.3. Географические и этнические различия распространенности

Следует отметить, что уровни заболеваемости различаются среди этнических групп, проживающих в одном и том же регионе. Например, частота случаев рака яичка в Дании в четыре раза превышает аналогичные показатели в Финляндии. Это наблюдение может свидетельствовать о значительной роли генетических факторов в патогенезе данного заболевания. В последние годы фиксируется устойчивый рост заболеваемости раком яичка. Согласно данным глобальной статистики, за последние пять лет средний прирост составил 30 %. Данная тенденция наблюдается в нескольких популяциях, включая Англию и Уэльс, а также страны Северной и Западной Европы и Северной Америки.

С начала века до середины 1970-х годов уровень смертности от рака яичка неуклонно увеличивался, однако затем началось его снижение. Это явление объясняется внедрением эффективных схем химиотерапии на основе цисплатина, улучшением методов лучевой терапии и разработкой новых диагностических подходов, включая обнаружение опухолевых маркеров. В результате рак яичка перестал быть неизбежно летальным заболеванием и стал характеризоваться высокой вероятностью излечения, достигающей 90 %. В период с начала 1970-х до начала 1990-х годов уровень смертности от рака яичка на 100 000 мужчин в Европе снизился с 1,2 до 0,3.

Отмечаются также географические различия в частоте встречаемости рака яичка, которые обусловлены этническими особенностями и экологическими факторами. Например, среди чернокожего населения заболеваемость раком яичек и мочевого пузыря выше, чем среди белых. Тем не менее, до настоящего времени не установлены причины или совокупность факторов, способствующих росту заболеваемости раком яичка, в частности, среди белых мужчин европейского происхождения. Некоторые исследования подтверждают, что данная этническая группа имеет более высокий риск развития рака яичка по сравнению с чернокожими и азиатскими мужчинами, проживающими в аналогичных условиях. В конце XX века белые мужчины продемонстрировали наибольший рост заболеваемости по сравнению с другими этническими группами.

Некоторые страны, проанализировав динамику заболеваемости раком яичка, пришли к выводу, что она больше связана с эффектом когорты рождения, чем с календарными периодами. В настоящее время отсутствуют четкие данные о влиянии факторов окружающей среды или привычек питания как о рисках для здоровья.

Важно учитывать, что факторы окружающей среды, социальноэкономического статуса и питания имеют значительное значение, особенно в контексте воздействия канцерогенов. Эпидемиологические исследования злокачественных новообразований органов мужской репродуктивной системы подтверждают наличие неоспоримой связи между заболеваемостью и воздействием определенных внешних и внутренних факторов. Сбор и анализ этих данных способствуют улучшению организации онкологической помощи и поиску эффективных профилактических мер. Несмотря на значимость данной тематики, эпидемиология злокачественных новообразований мочеполовой системы еще недостаточно изучена, особенно в отдельных странах и регионах.

Частично это объясняется тем, что до недавнего времени в статистических данных зло-

качественные новообразования предстательной железы и яичка учитывались в других категориях, в то время как рак мочевого пузыря и почки фиксировался отдельно. Информация о заболеваемости раком мочеполовой системы и мочевыводящих путей в Кыргызстане крайне ограничена, а причины этих изменений остаются неясными, что подчеркивает необходимость научного анализа заболеваемости онкоурологическими заболеваниями среди мужчин, являющихся основной нагрузкой на онкологические учреждения.

1.4. Основные факторы риска:

Генетическая предрасположенность

В последнее время активное изучение роли белка p53 у пациентов с опухолями яичка стало предметом значительного интереса. Данный белок, как известно, является критически важным регулятором процессов клеточного деления и запрограммированной клеточной гибели, известной как апоптоз. В обычных клетках уровень p53 практически незначителен. Однако в случае повреждения ДНК наблюдается резкое увеличение его экспрессии, что приводит к приостановке митоза до тех пор, пока не будет устранено повреждение. В ситуациях, когда степень повреждений оказывается чрезмерной для восстановления, p53 инициирует процесс апоптоза. Мутации в гене p53 были выявлены во множестве злокачественных образований. Чаще всего наличие неактивного мутанта p53 предрекает неблагоприятный исход и устойчивость к терапевтическим методам. Интересно отметить, что выраженная экспрессия нормального p53 наблюдается в герминогенных опухолях семенников, что может объяснять повышенную чувствительность таких опухолей к химиотерапии и радиотерапии.

Кроме того, исследователи обнаружили 12 участков на хромосомах опухолевых клеток у пациентов с раком яичка, которые могут наследоваться. Данный факт указывает на возможное влияние наследственности на развитие данных опухолей. Вероятность появления рака у потомства может достигать 25%. Это открытие предоставляет ученым возможность, используя современные технологии геной инженерии, разрабатывать препараты, способные блокировать дефектные гены, что откроет новые горизонты для пациентов с раком яичка и повысит шансы на полное излечение.

Также проведены многочисленные геномные исследования, направленные на выявление генетических локусов, вероятно связанных с раком яичка. В результате этих исследований были выявлены шесть локусов на четырех хромосомах, которые, по всей вероятности, коррелируют с развитием данного вида рака: 9q24 (DMRT1), 5q31 (SPRY4), 12p13 (ATF7IP), 6p21 (BAK1), 5p15 (TERT, CLPTM1L) и 12q21 (KITLG). Наиболее выраженная связь была обнаружена в однонуклеотидных полиморфизмах локуса 12q21, что увеличивает риск развития рака примерно в три раза на каждый пораженный аллель. Однако, даже среди ближайших родственников мужчин, страдающих раком яичка, эти локусы, по оценкам, определяют лишь незначительную долю риска: 11% для братьев и 16% для сыновей.

Крипторхизм и другие врожденные аномалии

Крипторхизм (неопущенное яичко) - это системное заболевание (МКБ-10: Q53), характеризующееся нарушением миграции (мальдесценцией) из эмбриональной позиции (мезодермы) в мошонку. Частота встречаемости этого заболевания очень высока, независимо от возраста: 10-20% новорожденных (до 30% у недоношенных детей), 3% годовалых детей, 1% подростков и 0,3% взрослых мужчин. Этиология неправильного расположения яичек связана с проблемами влагалищного отростка промежности. Формирование яичка в матке и его миграция в мошонку зависят от мезенхимы, которая образует интерстициальную ткань, содержащую клетки Лейдига. Активная выработка тестостерона и дегидроэпиандростерона клетками Лейдига обеспечивает нормальное опускание яичка. Мошонка является терморегуляторным протектором физиологически расположенного яичка и обеспечивает оптимальную температуру для сперматогенеза. Характерное расположение мошонки в стороне от тела, тонкая кожа без подкожного жира, многочисленные потовые железы и клемастиновый рефлекс защищают яички от перепадов температуры. Поэтому правильное положение яичек в мошонке важно для обеспечения оптимального жизненного и терморегуляционного режима, образования и созревания сперматозоидов, а также нормальной гормональной функции. Одним из наиболее

серьезных и важных последствий опущения яичек является нарушение репродуктивной функции: при гистологическом исследовании опущенных яичек в возрасте старше 3 лет диаметр семенных канальцев и количество сперматогониальных клеток уменьшаются в 90 % случаев. Даже при своевременном опущении яичка снижение фертильности наблюдается у 50 % пациентов с двусторонним крипторхизмом и у 20 % пациентов с односторонним крипторхизмом; в исследовании F. Hadziselimovic 89 % пациентов с двусторонним крипторхизмом были азооспермиками.

Сперматогенез в крипторхидном яичке нормален при рождении, но его снижение начинается в 6 месяцев и прогрессирует с закономерностью «чем выше орган, тем меньше половых клеток» в зависимости от уровня яичка; к 18 месяцам наблюдается первое резкое снижение числа половых клеток, а к 2 годам половые клетки полностью отсутствуют примерно у 40% крипторхидов. Происходит потеря; к 3 годам сперматогенез отсутствует почти в 70% неопущенных яичек, а к зрелому возрасту сперматогенез отсутствует в 100% случаев. В случае одностороннего неопущенного яичка может быть повреждено противоположное яичко, что приводит к тестикулярной недостаточности и снижению фертильности, что происходит у 76 % мужчин. В случае двустороннего абдоминального яичка сперматозоиды обнаруживаются только у 4,1 % взрослых. Аномалии, связанные с эктопией или дифференцировкой яичек, часто рассматриваются как изолированные нарушения, связанные с гормональными или анатомическими нарушениями. Исследования показали, что 92 % детей с крипторхизмом имеют нездоровое телосложение, низкую массу тела (67 %), тонкую и неэластичную кожу (53 %), холестаза (25 %). Морфологическая картина тканей пахового канала при крипторхизме характеризуется незначительным увеличением количества молодых фибробластов и тучных клеток, накапливающих гликозаминогликаны, нарушением коллагеновых волокон в межклеточных структурах, микроциркуляторными нарушениями, проявляющимися субэндотелиальным отеком, кровоточивостью и гипертрихозом). Микролитиаз ткани яичка выявляется у 10,2% пациентов. Без хирургического вмешательства у детей развивается атрофия яичка (10-15%), гипоплазия (40-60%) и рак (до 20%), а 70% детей с двусторонним яичком бесплодны. Среди других распространенных осложнений - отек, перекрут и рак неопущенного яичка. Риск злокачественных новообразований у пациентов с неопущенными яичками в 10 раз выше, чем в общей популяции мужчин: из всех случаев, зарегистрированных в Semin, в половине случаев диагностируется астенция яичка, которая особенно часто встречается в брюшной полости. Обращает на себя внимание частота встречаемости хориоэпителиомы и тератобластомы у мужчин с неопущенными яичками. Результаты многих хирургических вмешательств показали, что 50-60% пациентов становятся бесплодными, если их оперируют в возрасте 5 лет и старше. Располагаясь в брюшной полости, паховый канал яичка длительное время подвергается воздействию высоких температур, что делает его весьма восприимчивым к сперматогенным клеткам, что негативно сказывается на сперматогенезе. В нелеченых яичках гистологические изменения наблюдаются уже на первом году жизни, а обширное отложение коллагена - к 4 годам. К 6 годам прогрессирование заболевания характеризуется сужением семявыводящих путей, сильным фиброзом вокруг семявыносящего протока и уменьшением количества сперматогенных клеток. Несмотря на нормальный размер яичек к моменту полового созревания, большинство пациентов страдают бесплодием из-за почти полного отсутствия сперматогенного эпителия. Это подчеркивает мультидисциплинарный характер проблемы, требующий взаимодействия между хирургами, педиатрами и эндокринологами.

Крипторхизм (неопущение яичек), который увеличивает шансы развития рака яичек в 3,7–7,5 раза по сравнению с общей мужской популяцией, является единственным единогласно признанным фактором риска. Несмотря на рост заболеваемости, рак яичек остается относительно вялым заболеванием, а показатели смертности практически не меняются на протяжении более трех десятилетий.

В ситуации с неопущенным яичком существует значительное увеличение вероятности возникновения заболеваний в общей популяции, что составляет пять раз. У мужчин, страдающих от двустороннего неопущения яичек, этот риск возрастает более чем в десять раз.

Однако вопрос о том, снижает ли раннее хирургическое вмешательство при неопущенных яичках вероятность опухолевых образований, остается открытым. В исследовании, проведенном Forman D. в 1994 году, было установлено, что риск развития рака яичек у пациентов, у которых была проведена коррекция до достижения половой зрелости, не существенно. Примечательно, что большинство опухолей, развивающихся в неопустившихся яичках, не являются секреторными. Вероятно, это связано с тем, что хирургическое исправление крипторхизма может приводить к посттравматической атрофии яичка, которая в дальнейшем может спровоцировать злокачественную трансформацию клеток, от семиномы к несеминоме.

Существует мнение, что определенные химические вещества, такие как пестициды и гербициды, способны вызывать атрофию яичек и, как следствие, повышать риск развития рака яичка, хотя убедительных доказательств этого пока нет. Важность травмы как фактора риска активно обсуждается. Исследования показали повышенную частоту рака яичек после травм мошонки, операций по поводу паховых грыж и орхипексии. Предполагается, что в развитии опухолей могут участвовать цитокины и факторы роста, высвобождающиеся при травмах. Интересно, что опухоли, возникшие после травм, часто имеют несекреторную структуру.

Мужчины с гипогонадальными яичками также имеют повышенный риск развития рака яичек. Вирус эпидемического паротита является единственным вирусом, вызывающим атрофию яичек и связанным с развитием локальных опухолей. Однако вирусный орхит встречается редко, и частота рака яичек у пациентов с эпидемическим паротитом не превышает таковую в общей популяции. Повышенный риск рака яичек наблюдается у ВИЧ-инфицированных мужчин. Генетические факторы также играют роль, так как семейные случаи рака яичка указывают на генетическую предрасположенность. Исследования показывают, что наличие родственников, болевших раком яичка, увеличивает вероятность заболевания в 2-10 раз.

Гормональные и эндокринные нарушения

Эпидемиологические наблюдения также служат косвенным подтверждением участия эстрогенов в развитии рака яичка, дополняя экспериментальные исследования. Выявлено, что у мужчин, чьи матери испытывали токсикоз во время беременности (связанный с избытком эстрогенов) или длительно принимали эстрогенные препараты, повышен риск развития данной онкологии. Кроме того, увеличение заболеваемости раком яичка связывают с воздействием избыточного количества эстрогенов в окружающей среде, вызванного загрязнением пестицидами (диоксинами, полихлорированными дифенилами и фитоэстрогенами).

К другой категории относятся факторы, вызывающие атрофию яичек различной этиологии. К ним относятся крипторхизм, воздействие химических веществ, травмы, идиопатическая атрофия яичек и различные инфекции. Снижение выработки тестостерона атрофированными яичками активизирует гормональную функцию гипоталамуса посредством механизма отрицательной обратной связи. Возрастание уровня гонадотропинов увеличивает вероятность мутаций, приводящих к формированию множественных тетраплоидных опухолей *in situ*. Это способствует клональному развитию разнообразных фенотипов герминогенных опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Опухоль яичка, носящая злокачественный характер, встречается сравнительно нечасто и составляет всего около 5% от всех урологических онкозаболеваний. При этом, в некоторых возрастных категориях наблюдается значительный рост заболеваемости. У мужчин в возрасте от 15 до 40 лет это наиболее часто встречающаяся форма рака. Европейская раса более подвержена этому заболеванию, и в последние 20-30 лет отмечается стабильный рост общей заболеваемости. В ряде стран, включая Словению и Нидерланды, за тот же период количество случаев заболевания удвоилось. К сожалению, причины возникновения пока остаются неясными. На данный момент выявлено лишь незначительное количество факторов риска. Единственным общепризнанным фактором риска является крипторхизм (неопущение яичка), который может повысить вероятность развития рака яичка в 3,7–7,5 раз по сравнению со средней популяцией. К счастью, несмотря на увеличение заболеваемости, рак яичка остается относительно хорошо поддающимся лечению заболеванием, а показатели смертности практически не изменяются уже более трех десятилетий.

List of references

- [1] Okulov A. B., Mirakov K. K., Volodko E. A., Godlevsky D. N., Okulov E. A., Akhmina N. I., Anikiev A. V. Cryptorchidism: a retrospective and current issues. *Pediatric Surgery* 2017; 21(4): 202–206.
- [2] Degtyarev Yu. G., Akselrov M. A., Batsevich L. Hospital-replacing technologies in pediatric surgery. Various approaches. Pros and cons. *Medical Science and Education of the Urals* 2018; 19(2): 66–70.
- [3] Akilov F. A., Makhmudov A. T., Shavakhabov T. T., Mirkhamidov D. Kh. Comparative study of original questionnaires for assessing the premature ejaculation index. *Experimental and Clinical Urology*. 2016. - No. 2. - P. 102-107.
- [4] Akilov F.A., Rakhmonov O.M., Mirkhamidov D.Kh., Alijanov Zh.F. Evaluation of the reliability and validity of the Uzbek and Russian versions of the International Prostate Symptom Scale (IPSS) questionnaire // *Experimental and Clinical Urology*. - 2012. - No. 4. - P. 63-66.
- [5] Apolikhin O.I., Komarova V.A., Nikushina A.A., Sivkov A.V. Prostate diseases in the Russian Federation: statistical data 2008-2017. *Experimental and Clinical Urology*. - 2018. - No. 4. - P. 4–14.
- [6] Apolikhin O.I., Sivkov A.V. et al. Analysis of urological morbidity in the Russian Federation based on official statistics. // *Experimental and Clinical Urology*, 2010. No. 2. P. 4-10.
- [7] Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A., Nikushina A.A. Diseases of the prostate gland in the Russian Federation: statistical data 2008-2017. *Urology Digest* No. 5 2021, pp. 13-30.
- [8] Gamidov S.I., Popova A.Yu., Shatylo T.V., Li K.I., Safiullin R.I. Evaluation of the effectiveness of dapoxetine in primary and secondary forms of premature ejaculation. *Urology* 2022; 1:46–49.
- [9] Gevorkyan A.R. Urological service of municipal outpatient and polyclinic institutions taking into account modern economic approaches. *Diss. Doc. of Medicine: spec. 14.01.23, 14.02.03 - Moscow*. - 2021. - 385 p.
- [10] Giyasov Sh.I., Gafarov R.R., Shodmonova Z.R., Mukhtarov Sh.T., Akilov F.A. The role of systematization of postoperative complications in assessing the effectiveness and safety of surgical methods for the treatment of benign prostatic hyperplasia // *Urology*. - 2022. - No. 3. - P.83-91.
- [11] Golovachev S.V., Nurgaliev N.S., Kamarli Z.P., Makimbetov E.K. The state of oncological care and the epidemiology of prostate cancer in the Central Asian republics. *Oncology*. - 2016. - V. 12. - No. 3. - P. 82-86.
- [12] Kulai D.G. Justification of antidiuretic therapy for benign prostatic hyperplasia. *Diss. for the degree of Cand. Sci. (Medicine)*. St. Petersburg, 2017.
- [13] Prosyannikov M.Yu. Results of the implementation of a comprehensive staged standardized program for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Social aspects of population health* I 25/02/2015. URL: <http://vestnic.mtdnet.ru>
- [14] Potapov S.V., Galata D., Pliten O. Immunohistochemical assessment of proliferative-apoptotic processes in embryonic testicular cancer. *Ukrainian journal of medicine, biology and sport*. 2020; 1 (23): 72-78. (Ukrainian)
- [15] Pushkar D.Yu., Rasner P.I. Modern algorithm for examination and treatment of patients with prostate adenoma. *Urology* 2017;(3):87-93.
- [16] Rakhimov M.K. Early diagnosis of urinary tract diseases among the rural population of the Khorezm region of the Republic of Uzbekistan. *Medical news*. - 2016. - No. 6. - P. 60-62.
- [17] Sivkov, A.V. Benign prostatic hyperplasia: a personal view / A.V. Sivkov // *Urology today*. - 2016. - No. 6. - P. 7-11. 17. Tillyashaykhov M.N. Current state of the oncology service in Uzbekistan. *Clinical and experimental oncology*, No. 3 (5) - 2018. - P. 15-19.
- [18] Tkachuk, V.N. Benign hyperplasia of the prostate gland / V.N. Tkachuk, A.E. Lukyanov. St. Petersburg: SpetsLit, 2003. – 109 p. 19. Khairullaeva S.S., Khamraev A.A. On the effectiveness of spilactone in liver cirrhosis, the relationship between the diuretic response and the clinical course “*Bulletin of the Association of Doctors of Uzbekistan*. - 2021. - No. 4. - P. 66-68

- [19] Khairullaeva S.S. Liver diseases in pregnant women in the practice of a primary care physician Uzbekiston umumiy amaliyot vrachlari akhbo-rotnomasi.- 2018.- No. 1. - P. 31-32.
- [20] Shaykhova G.I. Low-protein diet for patients with chronic kidney disease Experimental and clinical gastroenterology. - 2019. - No. 12. - P. 135 –142.
- [21] Corona G. Erectile dysfunction and premature ejaculation: a continuum moves supporting couple sexual dysfunction. *J Endocrinol Invest.* 2022 Nov;45(11):2029-2041. doi:10.1007/s40618-022-01793-8. Epub 2022 May 3. PMID: 35503598; PMCID: PMC9063256.
- [22] EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5.
- [23] Etter JL, Eng K, Cannioto R, et al. Hereditary association between testicular cancer and familial ovarian cancer: a family-based ovarian cancer registry study. *Cancer Epidemiology.* 2018;53:184–186.
- [24] Guessous I., Cullati S., Fedewa S.A. et al. Prostate cancer screening in Switzerland: 20-year trends and socioeconomic disparities. *Prev Med* 2016;82:83–91. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.11.009
- [25] Maroto P, García del Muro X, Valverde C, et al. Incidence and clinical features of contralateral synchronous and metachronous testicular germ cell carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars & Original Research.* 2021; 39(2):135.e17-135.e23.
- [26] Herget KA, Patel DP, Hanson HA et al. Recent decline in prostate cancer incidence in the United States, by age, stage, and Gleason score. *Cancer Med* 2016;5(1): 136–41. DOI: 10.1002/cam4.549.
- [27] Park JS, Kim J, Elgyati A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore).* 2018 Sep;97(37):e12390.
- [28] Lobo J, Costa AL, Vilela–Salgueiro B, et al. Testicular germ cell tumors: reexamination of a series in light of the new WHO classification and AJCC staging systems, with emphasis on pathologists' concerns. *Hum Pathol.* 2018 Dec;82:113–30. Laksita TB, Kloping YP, Hakim L, Rizaldi F. Translation validity and reliability of the Indonesian version of the 5-item International Index of Erectile Function (IIEF-5). *Turk J Urol.* 2021 Nov;47(6):489-494. doi: 10.5152/tud.2021.21185.
- [29] Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia. *Asian J Urol.* 2017 Jul;4(3):148-151. doi: 10.1016/j.ajur.2017.06.004. Epub 2017 Jun 9. PMID: 29264223; PMCID: PMC5717991.
- [30] Mustafa S.A., Mitla V., Bandai S.Z., Kuchai S. Profile of testicular germ cell tumors in Kashmir: a retrospective analysis. *Int J Sci.* 2017; 5(4):183-6
- [31] María Molero J, Miñana B, Palacios-Moreno JM, Téllez Martínez-Fornes M, Lorite Mingot D, Agra Rolán A, Carreño Á, Cuervo Pinto R. Real-world assessment and characteristics of men with benign prostatic hyperplasia (BPH) in primary care and urology clinics in Spain. *Int J Clin Pract.* 2020 Nov;74(11):e13602. doi: 10.1111/ijcp.13602.
- [32] Fukawa T, Kanayama HO. Current knowledge of risk factors for testicular germ cell tumors. *Int. J. Urol.* 2018; 25: 337–344.
- [33] Ng M, Baradhi KM. Benign Prostatic Hyperplasia. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32644346.
- [34] Novara G., Galfanoa, Gardi M., Ficcaro V., Boccon Giboni., Artibani W. Critical review of guidelines for BPH diagnosis and treatment strategy. // *Eur Urol Suppl.*, 2016; 5: 418-29.
- [35] Sovgiryra S.V., Starchenko I.V., Vinnik N.V., et al. Supra-Rassellar intracranial mature teratoma in an adolescent: a clinical case. *Azerbaijan Medical Journal.* 2021; 2:118–123.
- [36] Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peñ BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2019;11:319–326.. 10.1038/sj.ijir.3900472).
- [37] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): A multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 2017;49:822–30.

[38] Saeed R, Amin F, Durrani N, Saif SMA, Zafar MT. Prevalence of erectile dysfunction and associated factors among males visiting family medicine clinics in a Tertiary Care Hospital in Karachi, Pakistan. *J Family Med Prime Care*. 2021 Mar;10(3):1294-1300. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1871_20. Epub 2021 Apr 8.

[39] Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, Althof SE, Shindel A, Adaikan G, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second International Society for Sexual Medicine Ad Hoc Committee for the Definition of Premature Ejaculation. *J Sex Med* 2016;11(6):1423-1441. doi: 10.1002/sm2.27

[40] WHO Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs / ed. by Eble Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter. – Lyons: IARC Press, 2016. – R. 184–258.

[41] Lutke Holzik M.F., Rapley E.A., Hoekstra H.J. et al. Genetic predisposition to testicular germcell tumors // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol.5. – P. 363–371

[42] Tao Z.Q., Shi A.M., Wang K.X., Zhang W.D. Epidemiology of prostate cancer: current status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;19(5):805–12.

[43] Ferlay J., Shin H., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020.

[44] Welliver C, Feinstein L, Ward JB, Kirkali Z, Martinez-Miller E, Matlaga BR, McVary K; Urologic Diseases in America Project. Evolution of healthcare costs for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol*. 2022 Nov;54(11):2797-2803. doi:10.1007/s11255-022-03296-0. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35906501.

[45] WHO mortality database. Interactive platform visualizing mortality data. <https://platform.who.int/mortality/themes/theme-details/topics/topic-details/MDB/genitourinary-diseases>.