

睾丸间质细胞瘤 3 例报告及文献复习

淡明江 吕 军[△] 胡卫列 张长征 童 亮

(广州军区广州总医院泌尿外科 广东 广州 510010)

摘要 目的:探讨睾丸间质细胞瘤的临床病理特点及诊疗方法。**方法:**分析并总结 3 例睾丸间质细胞瘤患者的临床病理资料并文献复习。**结果:**1 例术中冰冻切片诊断为睾丸间质细胞瘤, 2 例术前细针穿刺病理诊断为睾丸间质细胞瘤, 病理组织学表现为瘤细胞呈团、条索或弥漫分布, 体积较大, 呈多角形胞质丰富嗜酸性, 边界清楚。2 例患者行单侧睾丸切除, 1 例行睾丸肿瘤剜除术, 术后分别随访 24、15、10 个月未见复发。**结论:**睾丸间质细胞瘤发病率低, 临床表现缺乏特异性, 易误诊, 确诊需依赖病理组织学检查, 细针穿刺病理可明确诊断并有助于手术的选择及手术范围的确定。

关键词: 间质细胞瘤; 睾丸

中图分类号: R737.21 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2011)21-4081-03

Report of three Cases of Testicular Leydig Cell Tumor and Literature Review

DAN Ming-jiang, LV Jun[△], HU Wei-lie, ZHANG Chang-zheng, TONG Liang

(Department of Urology, Guangzhou General Hospital, Guangzhou 510010, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinicopathological characteristics, diagnosis and treatment of adult Leydig cell tumor of the testis. **Methods:** Summarize the clinical and pathological data from 3 cases of the testis Leydig cell tumor, retrospectively analyze and review literatures from September 2008 to February 2010. **Results:** Leydig cell tumor of the testis was diagnosed by fine-needle aspiration cytology (FNAC) and intraoperative frozen section. Microscopically, the neoplasm was composed of medium-large sized cells of abundant eosinophilic cytoplasm arranged in cords, nets or diffusion. The tumor cells were usually predominantly polygonal with clear margin. Two Patients were treated with ipsilateral orchiectomy, and another one was treated with testis-sparing surgery (TSS). All patients underwent postoperative follow-up, respectively 24, 15, 10 months. No local recurrence or distant metastasis was observed during the follow-up. **Conclusion:** The testicular Leydig cell tumor is a rare carcinoma lacking of atypical clinical manifestation and easily misdiagnosed in clinic. The diagnosis can be made by pathological examination. Fine-needle aspiration can confirm the diagnosis and contribute to the extent of surgery options.

Key words: Leydig cell tumor; Testis

Chinese Library Classification(CLC): R737.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)21-4081-03

睾丸间质细胞瘤又称 Leydig 细胞瘤, 是一种少见的睾丸肿瘤, 其发生率约占所有睾丸肿瘤的 1%-3%, 随着阴囊超声在临床的常规应用, 其发生率有不断上升的趋势^[1,2]。因 Leydig 细胞瘤没有特征性的临床表现, 亦缺乏特异性的影像学特征或实验室检查, 术前诊断较为困难, 易造成误诊, 确诊需依赖组织病理学。2009-2011 期间我院收治睾丸 Leydig 细胞瘤 3 例, 结合临床资料及复习国内外文献, 对本病的病理特点及诊疗方法做初步探讨。

1 临床资料

例 1 患者 58 岁。已婚。2010 年 2 月因左睾丸疼痛肿大半年余, 伴坠痛 1 月就诊。查体: 喉结突出, 乳腺成男性形态, 阴毛分布正常, 阴茎大小正常, 勃起功能正常, 阴囊外观正常, 未见精索明显增粗。触诊: 左侧睾丸大小约 80mmx50mm, 表面光滑,

无粘连, 质地韧, 压痛(+), 双侧腹股沟未触及肿大淋巴结。B 超示: 左睾丸内见一实性低回声, 大小约 52x35mm, 内部回声不均, 边界清, 外形不规则。彩色多普勒(CDFI)显示睾丸内部较丰富血流信号, 左睾丸受压移位、变形。入院后查甲胎蛋白 AFP: 4.72ug/ml; 人绒毛膜促性腺激素 β -HCG < 2.00mIU/ml。术前左侧睾丸包块细针穿刺病理: 镜下肿瘤细胞呈弥漫的片状排列, 细胞多角形, 中等大小, 多角形, 边界清楚, 胞质丰富嗜酸性, 细胞核中等大小, 圆形或卵圆形, 核仁明显, 少见核分裂像肿瘤间质由毛细血管和纤维结缔组织构成, 未见 Reinke 结晶。肿瘤组织中未见支持细胞、颗粒细胞或其他混合成分。免疫组化: 波形蛋白(vimentin)、钙结合蛋白(calretinin)和抑制素(inhibin)(+), CK、LCA、PLAP、HCG、S-100、 κ 、 λ 和 Ki-67(-)。术前、术后病理均诊断: 左睾丸单纯型间质细胞瘤。外科手术行左睾丸切除术, 随访 10 个月, 未见复发转移。

例 2 患者 28 岁。已婚。2009 年 9 月因婚后不育 3 年, 发现睾丸双侧肿大 1 月就诊。查体: 喉结突出, 乳腺成男性形态, 阴毛分布正常, 阴茎大小正常, 勃起功能正常, 阴囊外观正常, 未见精索明显增粗。触诊: 右侧睾丸下极触及一大约 20mmx15mm 大小实质性包块, 左侧睾丸触及一约 15mmx1cm 包

作者简介: 淡明江(1984-08-17), 男性, 硕士研究生,

电话 020-36653531, E-mail: dmj0817@163.com

[△]通讯作者: 吕军, 主任医师, 医学博士, 教授, 硕士研究生导师;

电话 020-36653336; E-mail: lujun53531@163.com

(收稿日期: 2011-03-10 接受日期: 2011-03-31)

块,质地较硬,无明显压痛,包块与睾丸关系紧密,活动度差,双侧附睾触诊正常,双侧腹股沟区未触及肿大淋巴结。彩超提示:左、右侧睾丸大小分别为 50 mm× 31 mm, 48 mm× 26 mm, 双侧睾丸内各见一低回声区,边界清,内部回声不均,大小分别为 25 mm× 12 cm(右), 20 mm× 18 mm(左),低回声区可见丰富血流信号。入院后查 AFP:5.02 ug/ml, β -HCG < 2.00 mIU/ml。术前双侧睾丸包块细针穿刺病理:镜下见肿瘤呈巢状和条索状排列,肿瘤细胞中等到较大,多角型,胞浆嗜酸性,肿瘤细胞形态规则,大小一致,未见明显异型性和坏死,偶见双核或多核瘤细胞,未见核分裂象。肿瘤组织中未见支持细胞、颗粒细胞或其它成分,未见 Reinke 结晶体。免疫组化:肿瘤细胞 vimentin、calretinin、inhibin 和 S-100 (+), CK、LCA、PLAP、HCG、 κ 、 λ 和 Ki-67(-)。术前、术后病理均诊断:睾丸间质细胞瘤。外科手术行双侧睾丸肿瘤切除术,随访 15 个月,未见复发转移。

例 3 患者 47 岁。已婚。2009 年 3 月因左阴囊疼痛不适 1 月,加重 1 天入就。查体:胡须稀少,喉结突出,乳腺成男性形态,阴毛略稀少,呈菱形分布,阴茎大小正常,勃起功能正常,阴囊外观正常,未见精索明显增粗。触诊:左侧睾丸大小约 60 mm× 50 mm,表面光滑,无粘连,质地韧,压痛(+),双侧腹股沟未触及肿大淋巴结。B 超提示:左睾丸内见一实性低回声,大小约 36× 20 mm,边界清,有晕征,内见 22× 10 mm 高回声区,左睾丸受压移位、变形。入院后实验室检查示 HCG < 2.00 IU/ml; AFP: 4.99 ug/ml。术中冰冻切片提示为 Leydig 细胞瘤,病例特点:镜下肿瘤细胞圆形,呈小梁排列,胞浆嗜酸,核仁明显,偶见核分裂,伴大片出血、坏死,未见 Reinke 结晶体。免疫组化:肿瘤细胞 melan-A、syn、inhibin、CD56、CD68 和 CD99 (+), HMB-45、CK19、CgA、CK、EMA、VIM、NSE、S-100、PLAP 和 CD117(-)。病理诊断:左侧睾丸间质细胞瘤。外科手术行左侧睾丸切除术,随访 24 个月,未见复发转移。

2 讨论

睾丸 Leydig 瘤是来源于睾丸间质细胞的一种罕见肿瘤,约占所有睾丸肿瘤的 1%-3%。单侧好发,双侧仅占 3%-9%^[3]。可发生于任何年龄,大多数发生于 20-60 岁,约 25% 发生在青春前期。

Leydig 细胞的生长、发育、成熟以及合成、分泌睾酮的功能均受下丘脑-腺垂体-睾丸轴通过负反馈调控。目前,睾丸 Leydig 瘤的病因还不十分清楚。Leydig 瘤大概有两种发病机制,一种是下丘脑-腺垂体-睾丸轴受到破坏,导致 LH 对 Leydig 细胞的过度刺激;另外一种是在 Leydig 细胞中 LH 受体和 G 蛋白的改变,从而诱导肿瘤的发生^[4]。

2.1 睾丸 Leydig 瘤的临床表现

阴囊内肿物是睾丸肿瘤的共同特征,但由于睾丸 Leydig 瘤能分泌睾酮,雌二醇等性激素,因而它除了表现为睾丸无痛性肿大或两侧不对称外,还可能由于肿瘤分泌性激素所引起的男性女性化等症。

青春前期的病例(平均年龄 5 岁),通常表现为同性性早熟,外生殖器明显,生长发育突然迅速增快,外生殖器发育,胡须、阴毛及腋毛提早出现,喉结出现,声音低沉,部分患者可伴有情感障碍,乳房发育,前列腺增大,全身色素沉着。

成人,大多数病例出现内分泌失衡,但也有少数病例没有。内分泌表现可能先于可触及的睾丸肿块,该表现是最常见的症状,其他还可能有女性化症状,如阳痿,男子乳腺发育及性欲下降,不育(如本文例 2)。男性乳房女性化长期持续表明肿瘤进展缓慢,它可能发生于睾丸肿块识别前,持续期为 6 个月-10 年,平均为 3 年多^[5]。而恶性间质细胞瘤占有睾丸 Leydig 瘤约 10%,好发于中老年人群,肿块较大,一般超过 5 cm,既没有典型临床表现,也没有化学内分泌证据,它们多表现出转移性症状,常转移至淋巴结、肺、肝、脏和骨骼,存活时间为 2 个月至 17 年,(平均存活时间 2 年)^[6,7]。

2.2 术前诊断

2.2.1 实验室检查 睾丸 Leydig 细胞瘤是一种具有分泌功能的肿瘤,可以产生雄激素,主要是睾酮;也可以产生雌激素,主要是睾酮直接芳化后生成的雌二醇,故患者的睾酮和雌二醇可升高;部分患者尿 17-酮类固醇可升高。患者血清肿瘤标志物 AFP, β -HCG, 胎盘碱性磷酸酶等一般在正常范围内。个别患者可出现低血钾的临床表现,这可能与肿瘤分泌过多糖皮质激素有关。本文 3 例患者 AFP, β -HCG 均在正常范围内。

2.2.2 影像学检查 B 超检查:阴囊 B 超可发现睾丸内有实质性占位病变,一般为低回声均质性团块,彩色多普勒超声可显示肿瘤周围血流丰富,肿瘤内部血流信号少量^[8]。部分患者可出现有强回声光团,其后伴有声影,可能与肿瘤中出现钙化有关。

同时国内朱贤胜、王莎莎等指出,彩色多普勒超声对各种睾丸肿瘤有较高的诊断准确性,是睾丸肿瘤首选的影响学诊断方法^[9]。对于有转移的恶性睾丸肿瘤,可选择 CT 对淋巴结、肺、肝脏检查。对于有性早熟的患者,应行颅脑 MRI 检查与双侧肾上腺 CT 或 MRI 检查,排出颅内肿瘤,肾上腺肿瘤或增生等疾病,CT 颅脑表现为儿童成人型大脑,扫描双侧肾上腺区无异常,X 线平片示掌骨和桡骨远端骨髓过早融合。

2.2.3 组织学检查 睾丸 Leydig 细胞瘤术前传统上一般不行组织病理检查,对可疑恶性病例采取术中冰冻切片明确肿瘤的良恶性,这样对疾病的诊断上不十分明确,而便于选择手术方式及手术范围。术前细针穿刺组织检查不但可以从组织学、细胞学上与其他睾丸肿瘤鉴别,而且还可以明确肿瘤的性质,而且它兼有安全、快速、无痛等优点^[10,11]。本文 3 例术前均行术前细针穿刺活检,对肿瘤的分类及性质都做出了明确诊断,同时也明确了手术方式及手术范围。

2.3 病理特征

病理特征是鉴别睾丸 Leydig 细胞瘤与其他睾丸肿瘤、判断肿瘤性质的主要方法,其表现为体积一般较小,边界清晰,呈实性结节。外观颜色主要取决于肿瘤中脂质的含量,通常为黄色,棕褐色或灰白色。镜检:肿瘤细胞体积中等到较大,呈团状或条索状排列,多角形,胞质丰富嗜酸性,边界清楚。胞质内含多量脂质而透明,因而典型的细胞核呈圆形,核居中或偏位伴有单个明显核仁,偶有核沟,似颗粒细胞,部分病例瘤细胞大小不一,伴怪异巨核细胞,核分裂象稀缺。细胞内可见丰富的质褐素,这是 Leydig 细胞瘤的特征之一,然而这在其他一些可分泌类固醇的肿瘤或老化细胞中也可以见到。Reinke 结晶体是间质细胞瘤的另一个特征之一,它们一般为浅染色,可折射,圆柱

形, 直角形或菱形呈直线排列, 在胞浆内或细胞核内都可见到。Reinke 晶体的作用目前仍不太清楚, 25% -40% 病例中可见特征性晶体^[2]。本文 3 例患者均未见 Reinke 晶体。

大约有 10% 的 Leydig 细胞瘤为恶性肿瘤, 常伴有以下特征:

①肿瘤往往大于 5cm; ②细胞异型性明显; ③有丝分裂活跃增加(每 10 个高倍镜视野大于 3 个); ④Ki-67/MIB-1 和 p53 表达增加(其中 MIB-1 恶性为 18.6%, 良性为 1.2%)^[4,13]; ⑤组织坏死; ⑥血管、淋巴侵袭^[4]; ⑦边缘浸润; ⑧病变蔓延致睾丸实质外; ⑨DNA 非整数倍。

2.4 鉴别诊断

睾丸 Leydig 细胞瘤发病率低, 肿瘤体积小, 临床上不易与其他睾丸肿瘤及睾丸、附睾炎相鉴别, 主要通过病理确诊。肿瘤良恶性的鉴别有一定的困难, 绝大多数为良性, 约 10% 为恶性, 且以成人多见。但鉴别点还主要参考病理, Reinke 晶体也不能作为良恶性肿瘤的鉴别。病理诊断时要注意与睾丸间质细胞增生、肾上腺生殖综合征的睾丸肿瘤等鉴别, 其中①睾丸间质细胞增生主要表现: 在 Klinefelter syndrome 患者中, 弥漫增生的间质细胞在间质内生长, 不破坏周围的曲细精管, 生精正常, 不形成肿块, 可以在隐睾或其他情况下见到。节结增生的特点是多发, 而真正的间质细胞瘤在剩余的睾丸中不伴有间质细胞增生; ②肾上腺生殖综合征的睾丸肿瘤: 2/3 的病例为盐形成型, 病变常为双侧, 肉眼观察肿物似小叶状, 边界清楚, 呈棕绿色。镜下观察, 瘤细胞排列及形态似间质细胞瘤, 胞质内也可含质褐素, 但无 Reinke 晶体, 伴有透明变的纤维间质。皮质类固醇治疗有效。

2.5 治疗

睾丸 Leydig 细胞瘤对放疗和化疗治疗都不敏感, 外科手术切除是目前唯一的有效治疗方法。对于睾丸实质内小体积肿瘤, 尤其是出现男性乳房症或激素异常的病例, 非生殖性细胞肿瘤应当考虑, 应避免立即行根治性睾丸切除术, 术前行细针穿刺活检或术中冰冻切片, 争取术前或术中明确肿瘤的良恶性, 而确定手术方式。传统的手术方法采用根治性睾丸切除术。近年来有人提出青春前期的病人, 常常表现为良性过程, 基于此对于青春前期患者或双侧睾丸间质细胞瘤的患者, 术前行细针穿刺活检明确肿瘤为良性, 可行肿瘤剜除术, 特别是对于肿瘤小于 25mm, 行肿瘤剜除术是安全可行的^[15]。对保留患者的生育及生理功能, 心理健康具有重要意义, 本文例 2 行双侧肿瘤均小于 25mm, 而行肿瘤剜除术, 术后 15 月未见复发、转移。对于青春期后、肿瘤直径较大者的病例应当行根治性睾丸切除术, 在间质肿瘤中出现恶性病例特征时, 根治性睾丸切除是标准治疗方法^[6], 尤其是老年患者伴有淋巴结肿大者应行根治性睾丸切除术和腹膜后淋巴清扫以防止肿瘤转移。对于晚期恶性间质细胞瘤也只能采取手术、放疗和化疗的综合治疗。

参考文献(References)

[1] Carmignani L, Colombo R, Gadda F, et al. Conservative surgical therapy for leydig cell tumor.[J]. J Urol, 2007, 178: 507-511
[2] Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, et al. High incidence of benign

testicular neoplasms diagnosed by ultrasound.[J]. J. Urol, 2003, 170: 1783-1786

- [3] Markou A, Vale J, Vadgama B, Walker M, Franks S. Testicular leydig cell tumor presenting as primary infertility [J]. Hormones, 2002,1: 251-254
[4] Al-Agha OM, Axiotis CA. An in-depth look at Leydig cell tumor of testis[J]. Arch Pathol Lab Med, 2007,131:311-316
[5] 郭应禄、周立群等主译, 坎贝尔 - 沃尔什泌尿外科学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2009:958-959
Guo Ying-lu, Zhou Li-qun, et al Translation. Campbell-Walsh Urology [M]. BEI JING:Beijing University Medical Press,2009:958-959 (In Chinese)
[6] Cruceyra Betriu G, Tejido Sanchez A, Duarte Ojeda JM, Garcv a De La Torre JP, De La Morena Gallego JM, Martv nez Silva V, et al. Leydig cell tumor: Report of 8 cases and review of the literature[J]. Actas Urol Esp, 2002, 26:36-40
[7] Rich MA, Keating MA. Leydig cell tumors and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia [J]. Urol Clin North Am 2000;27: 519-528
[8] Haas GP, Pittaluga S, Gomella L, et al. Clinically occult Leydig cell tumor Presenting with gynecomastia[J]. JUrol.1989, 142:1325-1327
[9] 朱贤胜、王莎莎等, 彩色多普勒超声对睾丸肿瘤的诊断价值[J]. 临床超声医学杂志, 2008, 10(8): 557
Zhu Xian-sheng, Wang Sha-sha, et al. Color Doppler ultrasound diagnosis testicular cancer [J]. Journal of Utrasound in medicine, 2008, 10(8): 557(In Chinese)
[10] Valeri RM, Papanikolaou A, Panagiotou A, et al. A rare case of paratesticular embryonal rhabdomyosarcoma diagnosed by fine needle aspiration: A case report[J]. Acta Cytol, 2009, 53: 319-322
[11] Handa U, Sood T, Punia RS. Malignant Leydig-Cell Tumor of the Testis Diagnosed by Fine-Needle Aspiration Using ThinPrep Technique[J]. Diagn Cytopathol, 2010, 20. [Epub ahead of print]
[12] Kim I, Young RH, Seully RE. Leydig cell tumors of the testis. A Clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature [J]. Am J Surg Pathol, 1985;9:177-192
[13] Cheville JC, Sebo TJ, Lager DJ, Bostwick DG, Farrow GM. Leydig cell tumor of the testis: A clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors [J]. Am J Surg Pathol, 1998;22:1361-1367
[14] Sawin PD, VanGilder JC. Spinal cord compression from metastatic Leydig cell tumor of the testis: case report [J]. Neurosurgery, 1996, 38: 407-411
[15] Loeser A, Vergho DC, Katzenberger T, Brix D, Kocot A, Spahn M, Gerharz EW, Riedmiller H. Testis-sparing surgery versus radical orchiectomy in patients with Leydig cell tumors[J]. Urology, 2009, 74(2): 370-372
[16] Gianluca Giannarini, Klaus-Peter Dieckmann, Peter Albers, Axel Heidenreich, Giorgio Pizzocaro. Organ-Sparing Surgery for Adult Testicular Tumors: A Systematic Review of the Literature [J]. EUA, 2010, 57: 780-790