

L. Hyršl¹, J. Abrahámová², A. Zuntová³,
I. Kawaciuk¹, P. Dušek¹

¹Urologická klinika 2. LF UK Praha a FN Motol, Praha
přednosta doc. MUDr. I. Kawaciuk, CSc.

²Onkologické oddělení FTN, Praha,
přednosta doc. MUDr. J. Abrahámová, DrSc.

³Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK
a FN Motol, Praha
přednosta prof. MUDr. R. Kodet, CSc.

NÁDORY VARLETE Z LEYDIGOVÝCH A SERTOLIHO BUNĚK

KLÍČOVÁ SLOVA

Nádor z Leydigových buněk
Nádor ze Sertoliho buněk
Symptomy
Diagnostika
Léčba

KEY WORDS

Leydig cell tumour
Sertoli cell tumour
Symptoms
Diagnostic criteria
Treatment

SOUHRN

Autoři předkládají vlastní zkušenosti s diagnostikou a léčbou 5 nemocných s nádorem z Leydigových buněk a 1 nemocného s nádorem ze Sertoliho buněk. Suverénní diagnostickou metodou je ultrasonografie varlat. Stanovení hladiny nádorových markerů (AFP, β -hCG), estradiolu a testosteronu může potvrdit podezření na nádor z Leydigových a Sertoliho buněk. Radikální orchiektomie je v léčbě těchto nádorů metodou první volby. Resekce nebo enukleace nádoru má své oprávnění pouze v přísně vymezených indikacích. U maligní varianty s postižením retroperitoneálních uzlin vzhledem k chemorezistenci a radiorezistenci indikujeme retroperitoneální lymfadenektomii. Důležitá je dlouhodobá dispenzarizace všech nemocných.

SUMMARY

DIDYMAL TUMOURS FROM LEYDIG AND SERTOLI CELLS

The authors present their own experience with diagnostics and treatment in five patients with Leydig cell tumors (LCT) and one patient with Sertoli cell tumors (SCT). Ultrasonography appears an excellent diagnostic method in testicular tumors. Blood markers (AFP, β -hCG), estradiol and testosterone help to confirm diagnosis of LCT and SCT. Radical orchiectomy is the initial treatment of choice. Retroperitoneal lymph node dissection is recommended for malignant lesions with nodal involvement because of chemoresistance and radioresistance. All patients must be observed for a long period.

ÚVOD

Nongerminální nádory varlete jsou vzácné. Představují asi 6 % všech testikulárních nádorů [1]. Nejčastěji z nich se vyskytují nádory z Leydigových a Sertoliho buněk, které dohromady tvoří asi 2–4 % všech testikulárních nádorů. Přibližně 10 % z těchto nádorů se chová maligně. Vyskytují se převážně u mužů produktivního věku a jejich léčba je obtížná. Jsou radiorezistentní a účinné chemoterapeutické schéma jejich léčby není doposud známé. V předkládané práci hodnotíme naše zkušenosti s léčbou 5 nemocných s nádorem z Leydigových a 1 nemocného s nádorem ze Sertoliho buněk.

METODIKA A VÝSLEDKY

Retrospektivně hodnotíme soubor 6 nemocných léčených na naší klinice od roku 1984 do roku 1999. U 5 nemocných šlo

o nádor z Leydigových buněk a u 1 nemocného o nádor ze Sertoliho buněk. Věkový průměr souboru je 33,3 roku. Nejmladšímu nemocnému bylo 19 a nejstaršímu 55 let (tab. 1). Mikroskopicky byl primární nádor 3krát hodnocen jako benigní, 1krát jako maligní a 2krát jako nádor s nejistým chováním, vzhledem k ložiskové invazi do pouzdra. Ve 3 případech se nádor projevil hmatnou rezistencí, ve 2 gynekomastií a v 1 případě si nemocný vyhmatal rezistenci v nadvarleti a při sonografickém vyšetření bylo kromě výše uvedené cysty diagnostikováno hypoechogenní ložisko o velikosti 7,2 mm ve varleti. Průměrná délka anamnézy do stanovení diagnózy byla 20,8 týdne. Zejména jeden nemocný s roční anamnézou gynekomastie byl opakovaně vyšetřován pro tento symptom, sonografie varlat byla provedena až při posledním vyšetření s nálezem neostře ohraničeného hypoechogenního ložiska o průměru 14 mm. U druhého nemocného s roční anamnézou byla rezistence zpočátku jak palpačně, tak sonograficky hod-

nocena jako spermatokéla. Po roce se nález zvětšil, změnil konzistenci a sonograficky se prokázalo solidní hypoechogenní ložisko o průměru 18 mm. Třetí nemocný s tumorem velikosti dětské pěsti a anamnézou 6 měsíců nevyhledal lékařské vyšetření pro neinformovanost, stud a strach z malignity.

Základní nádorové markery byly negativní, hladiny estrogenu a testosteronu v séru a vylučování 17-ketosteroidů do moči jsme mohli stanovit pouze u některých nemocných (tab. 2).

Základem léčby byla radikální orchiektomie u 5 nemocných a resekce tumoru ve zdravé tkáni u 1 nemocného. U 2 nemocných byla pro podezření na postižení regionálních lymfatických uzlin indikována retroperitoneální lymfadenektomie. U prvního nemocného se histologicky jednalo o posthemoragickou pseudocystu, u druhého o metastázu nádoru z Leydigových buněk, i když byl primární nález ve varleti patologem hodnocen jako benigní. Tento nemocný byl dále léčen systémovou chemoterapií (Lysodren, PVB, Cyvadic, IFO + VP). Za 82 měsíců umírá na generalizaci. Ostatní nemocní jsou bez známek recidivy onemocnění. Průměrná doba sledování nemocných je 48,5 měsíce.

DISKUSE

Nádory z Leydigových buněk (NLB) tvoří asi 2–3 % všech testikulárních nádorů. Vyskytují se v kterémkoliv věku, 2/3 mezi 20.–50. rokem života. V 10 % případů jsou bilaterální, často se vyskytující simultánně a asi 10 % jich je maligních [2]. Maligní varianta NLB byla popsána pouze u dospělých mužů po pubertě.

Etiologie není známá. Jako predisponující faktory jsou v literatuře uváděny kryptorchismus a abnormality hormonální regulace. Byl popsán vznik 6 NLB po terapii infertility klomifenem, z toho byl 1 benigní a 5 maligních [3]. Byl popsán také familiální výskyt nádoru z Leydigových buněk u otce a syna [4].

Makroskopicky se nádor nejčastěji jeví jako expanzivně rostoucí solidní uzel nebo uzly, obvykle do průměru 5 cm. Na řezu bývá uniformní, žlutohnědé barvy.

Mikroskopicky je nádor charakterizován rozsáhlými plošnými ložisky středně velkých polygonálních buněk s eozinofilní cytoplazmou. Jádra jsou relativně malá, sférická s centrálněji umístěnými jádérky. V cytoplasmě nalézáme inkluze obsahující lipidy a lipofuscin, který dává nádoru makroskopicky typickou žlutohnědou barvu. Typický je také nález Reinkeho krystalů v cytoplasmě, jádrech i extracelulárně, které se vyskytují asi u 40–50 % nádorů. Stroma nádoru je fibrózní (obr. 1).

Asi v 50 % případů je NLB hormonálně aktivní. Produkuje testosteron, estrogény a progesteron [5].

Za maligní je třeba považovat nádor větší než 5 cm, pokud se zjistí infiltrace do kapsuly, rete testis, nadvarlete, funikulu, invaze do lymfatických nebo krevních cév, přítomnost nekrózy, zvýšená mitotická aktivita (více než 3 mitózy na zorné pole při 10 násobném zvětšení) a jaderné atypie vyššího stupně (grade G2-3). Při vyšetření preparátu průtokovou cytometrií je u většiny maligních NLB aneuploidie [6] a zvýšená aktivita markeru buněčné proliferace MIB-1 při imunohistochemickém barvení [5,7,8,9]. Přesto řada autorů považuje stále za jediný důkaz malignity nádoru přítomnost vzdálených metastáz. Maligní nádory provázejí metastázy téměř u 1/4 nemocných v době stanovení primární diagnózy nebo těsně po ní. U ostatních se mohou objevit v čase od 4 měsíců do 9 let (v průměru 28 měsíců) po orchiektomii, a to i u původně patologem benigně hodnoceného nádoru [5,10,11,12]. Maligní nádor z Leydigových buněk nejčastěji metastazuje do regionálních lymfatických uzlin, dále do plic, jater a kostí. Byly popsány ale i další lokalizace jako prsní žláza, ledvina, nadledvina, mezenterium, kůže, omentum, parietální peritoneum, jejunum, ureter, srdce, pleura a mícha [13].

Nádor ze Sertoliho buněk (NSB) je velmi vzácný a představuje méně než 1 % všech testikulárních nádorů. Může se vyskytnout v kterémkoliv věku, ale vykazuje dva vrcholy výskytu. První s maximem do 1. roku, druhý mezi 20.–45. rokem věku. Asi jedna třetina těchto nádorů se diagnostikuje do 12 let. Přibližně 10 % lézí je maligních. Kritéria malignity jsou obdobná jako u NLB. Etiologie

Nemocný	Věk	Varle	Délka anamnézy	Příznak	Hormonální hladiny
1	24	pravé	1 týden	gynekomastie dx.	TST, gonadotropiny snižené AFP, bHCG norma
2	50	pravé	1 rok	hmatný tumor	AFP, bHCG norma
3	19	pravé	1 rok	gynekomastie dx.	AFP, bHCG norma
4	55	levé	6 měsíců	hmatný tumor	nezjištěny
5	31	pravé	1 měsíc	hmatný tumor	AFP, bHCG, TST, prolaktin norma
6	21	pravé	Náhodný nález	cysta nadvarlete	AFP, bHCG, testosteron norma

Tab. 1. Charakteristika souboru - věk, lokalizace nádoru, délka anamnézy, příznaky, hladiny hormonů.

Nemocný	Sono	Operace	Histologie	Další léčba	Stav
1	hypoechogenní Ø 20 mm	OE l. dx. rad.	NLB nejisté chování	0	bez známek onemocnění
2	hypoechogenní Ø 18 mm	OE l. dx. rad.	NLB maligní	0	bez známek onemocnění
3	hypoechogenní Ø 14 mm	OE l. dx. rad.	NLB benigní	modif. RPLA (neg.)	bez známek onemocnění
4	neprovedeno	OE l. sin. rad.	NLB benigní	RPLA (pozit.) Chemoterapie Lysodren, PVB, Cyvadic, IFO+VP	7/96 exitus generalizace nádoru
5	hyperechogenní Ø 6,7 mm	extirpatio tumoris	NLB benigní	0	bez známek onemocnění
6	hypoechogenní Ø 7,2 mm	OE l. dx. rad.	NSB nejisté chování	0	bez známek onemocnění

Tab. 2. Charakteristika souboru - sonografický nález, typ operace, další léčba, stav nemocných.

vzniku nádoru není známa. Většina se jich vyvíjí ve zřejmě normálních intraskrotálně uložených varlatech, ačkoliv byl také popsán jeho výskyt při poruše sestupu varlat nebo přímo kryptorchismu.

Popsané NSB měly průměr od 1 cm až do více než 20 cm. Na řezu se jeví jako krémově žlutý nebo šedobílý nádor s cystickými složkami, které jsou zřetelnější se vzrůstající velikostí nádoru. Jeho přesný původ není zcela jasný. Předpokládá se, že vychází z primitivního gonadálního mezodermu. Mikroskopicky cylindrické nádorové buňky tvoří čepy, trámce a tubuly. Cytoplazma buněk je často vodojasná v důsledku vysokého obsahu lipidů. Jádra jsou oválná se středně velkými jádérky. Stroma nádoru je fibrózní nebo hyalinizovaná (obr. 2). U méně diferencovaných forem může epitelových rysů ubývat a mohou být přítomny různé gonadostromální příměsi [14,15].

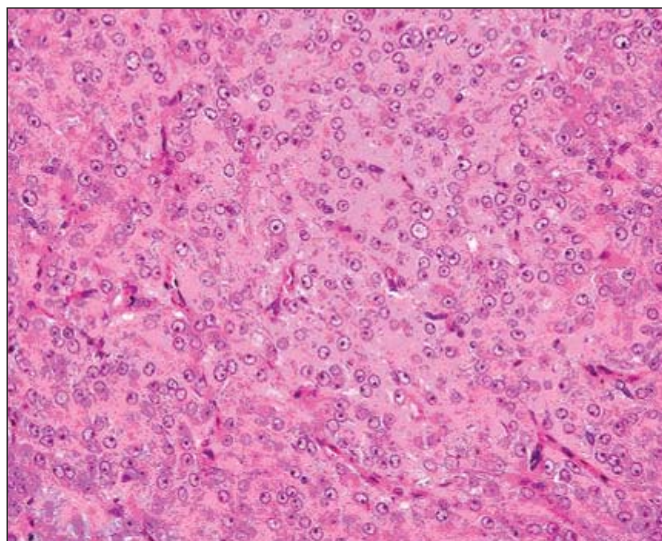
Endokrinologická aktivita těchto nádorů není zcela známá. Nejčastěji se zjišťuje zvýšená produkce estrogenů, ale není zcela jasné, zda zdrojem jsou Sertoliho nebo stromální elementy. Byla popsána i produkce testosteronu u chlapce s klinickými projevy pseudopubertas praecox isosexualis [16].

Klinicky se nádory z Leydigových nebo Sertoliho buněk projevují nejčastěji zvětšením a eventuálně bolestivostí postiženého varlete. Další symptomy vznikají z nadprodukce steroidních hormonů. U NLB se nadprodukce androgenů projevuje pouze v dětství jako pseudopubertas praecox. Nadprodukce estrogenů u obou nádorů se projeví u 20–30 % nemocných feminizací, a to nejčastěji gynekomastií. Méně často se prezentují ztrátou libida, ženským typem ochlupení, omezeným vývojem genitálu, snížením spermatogeneze a infertilitou [17].

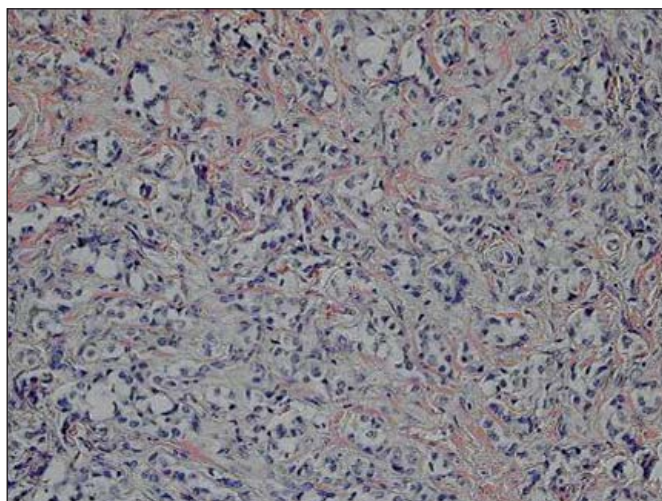
V diagnostice těchto nádorů je důležité stanovení některých steroidních hormonů. U NLB stanovujeme testosteron, estradiol (jejich poměr T/E2 je konstantně nízký), LH, FSH a prolaktin v krevním séru. Při mikroskopické nejistotě o povaze nálezu můžeme stanovit 17-ketosteroidy v moči. Jejich vysoká hladina podporuje podezření z malignity nádoru. U NSB je zatím minimum údajů o jeho endokrinní aktivitě. Může být zvýšená produkce estrogenů, ale i testosteronu. K odlišení těchto nádorů od germinálních nádorů varlete stanovujeme β -hCG a alfa-fetoprotein.

Ze zobrazovacích metod hraje nejdůležitější úlohu v diagnostice primárního nádoru ultrasonografie, která ale neodliší jiné typy nádorů varlete. Kompletní staging nádoru doplňujeme vyšetřením CT retroperitonea, plic a scintigrafií skeletu.

Základem léčby primárního nádoru je radikální orchiektomie. V literatuře byly publikovány také orgán šetřící výkony. Enukeace nebo resekce nádoru ve zdravé tkáni je metodou volby zejména u dětí, kde nebyla popsána maligní varianta NLB. U dospělých ji můžeme zvážit u solitárního varlete a velmi malých, náhodně zachycených nádorů. Na druhou stranu byla publikována lokální recidiva i po enukleaci benigního NLB [18,19]. Pro jeho nejisté biologické chování a nemožnost bezpečně klinicky odlišit germinální nádor varlete, nelze tento výkon paušálně doporučit. Jestliže ve vybraných případech zvolíme orgán šetřící postup, je třeba nemocného v dalších letech velmi pečlivě sledovat. U nádorů klasifikovaných jako maligní se diskutuje retroperitoneální lymfadenektomie. Zdá se, že je vhodná nejen u nemocných s klinicky zřejmými metastázami v retroperitoneálních uzlinách, ale také primárně u nemocných bez zvětšených uzlin při CT-vyšetření. V literatuře byl popsán úspěšně léčený nemocný s mikrometastázami do uzlin, který zůstal dlouhodobě bez relapsu onemocnění [10]. Metastázy, které jsou technicky odstranitelné, léčíme chirurgicky. Dosud totiž nebylo publikováno účinné chemoterapeutické schéma. Dočasné parciální odpovědi bylo u maligního NLB dosaženo aplikací mitotanu (1-orto-para-dichlorfenyl-2,2 dichloretyl, derivát DDT). Pů-



Obr. 1. Mikroskopický nález u NLB. Barveno HE, zvětšení 200x.



Obr. 2. Mikroskopický nález u NSB. Barveno HE, zvětšení 200x.

sobí selektivní atrofii zona fasciculata a reticularis v kůře nadledviny a inhibuje steroidogenezi. Biochemicky blokuje glukozo-5-fosfát dehydrogenázu [20]. Také Van der Hem et al popsali kompletní dočasnou odpověď recidivy nádoru z Leydigových buněk v retroperitoneálních uzlinách na léčbu mitotanem u nemocného po retroperitoneální lymfadenektomii [21]. Radioterapie metastatických lézí, zejména kostních, je neúčinná. Prognóza nemocných s prokázanými metastázami je velmi špatná. Nemocní s generalizací NLB přežívají v průměru 2 roky (2 měsíce až 17 let).

ZÁVĚR

Nádory z Leydigových a Sertoliho buněk jsou vzácnou skupinou nádorů varlete. V 90 % jsou benigního charakteru a k vyléčení vede pouhá radikální orchiektomie. Maligně se chovají v 10 %. Spolehlivá mikroskopická kritéria malignity stále nejsou známa. Také u nemocných s nádorem, který byl původně patologem hodnocen jako benigní, se mohou objevit vzdálené metastázy i mnoho let po orchiektomii. Proto je nutno všechny nemocné s těmito nádory dispenzarizovat a pečlivě sledovat.

U všech nemocných s nevysvětlitelnou gynekomastií je třeba myslet na možnost nádoru z Leydigových buněk. Důležité je

stanovení hladiny estradiolu a testosteronu v séru a provedení ultrasonografického vyšetření varlat. Urologicky je také třeba vyšetřit všechny infertilní nemocné před a po léčbě klomifenem.

LITERATURA

1. Sesterhenn IA, Cheville J, Woodward PJ, Damjanov I, Jacobsen GK, Nistal M, Paniagua R, Renshaw AA. Sex cord/gonadal tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press 2004: 250-258.
2. Dounis A, Papacharalampous A. Clinically occult Leydig cell tumor in cryptorchid man. Eur Urol 1997; 32: 368-370.
3. Bujan L, Mieusset R, De Zong Z, Mansat A, Pontonnier F. Development of Leydig cell tumour in Association with Clomiphene treatment for oligozoospermia. Br J Urol 1992; 69: 659-660.
4. Bokemeyer C, Kuczyk M, Schoffski P, Schmoll HJ. Familial occurrence of Leydig cell tumors: a report of a case in a father and his adult son. J Urol 1993; 150, 5. Pt 1: 1509-1510.
5. Gana BM, Windsor PM, Lang S, MacIntyre J, Baxby K. Leydig cell tumour. Br J Urol 1995; 75: 676-678.
6. Palazzo JP, Petersen RO, Young RH, Scully RE. Deoxyribonucleic acid flow cytometry of testicular Leydig cell tumors. J Urol 1994; 152, 2. Pt 1: 415-417.
7. 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. Am J Surg Pathol 1998; 22: 1361-1367.
8. McCluggage WG, Shanks JH, Arthur K, Banerjee SS. Cellular proliferation and nuclear ploidy assessments augment established prognostic factors in predicting malignancy in testicular Leydig cell tumours. Histopathology 1998; 33: 361-368.
9. Naughton CK, Nadler RB, Basler JW, Humphrey PA. Leydig cell hyperplasia. Br J Urol 1998; 81: 282-289.
10. Kim I, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol 1985; 9: 177-192.
11. Grem JL, Robins HD, Wilson NK, Gilchrist L, Trump DL. Metastatic Leydig cell tumor of the testis. Report of three cases and review of the literature. Cancer 1986; 58: 2116-2119.
12. Horňák M, Matoška J. Nádory testis diagnostika a léčba. Bratislava: Veda 1990: 63-90.
13. Ahsan Z, Maloney JL, English PJ. Metastasis to skin from Leydig cell tumour. Br J Urol 1993; 72: 510-511.
14. Young RH, Koelliker DD, Scully RE. Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: A clinicopathologic analysis of 60 cases. Am J Surg Pathol 1998; 22: 709-721.
15. Anderson GA. Sclerosing Sertoli cell tumor of the testis: A distinct histological subtype. J Urol 1995; 154: 1756-1758.
16. Gabrilove JL, Freiberg EK, Leiter E, Nicolis GL. Feminizing and non-feminizing Sertoli cell tumors. J Urol 1980; 124: 757-767.
17. Fallick ML, Lin WW, Lipshultz LI. Leydig cell tumors presenting as azoospermia. J Urol 1999; 161: 1571-1572.
18. Wegner HEH, Herbst H, Andresen R, Dieckmann KP. Leydig cell tumor recurrence after enucleation. J Urol 1996; 156: 1443-1444.
19. Wegner HE, Dieckmann KP, Herbst H, Andresen R, Miller K. Leydig cell tumor-comparison of results of radical and testis-sparing surgery in a single center. Urol Int 1997; 59: 170-173.
20. Azer PC, Braunstein GD. Malignant Leydig cell tumor: objective tumor response to o,p'-DDD. Cancer 1981; 47: 1251-1255.
21. Van der Hem KG, Boven E, Van Hennik MB, Pinedo HM. Malignant Leydig cell tumor of the testis in complete remission on o,p'-dichlorodiphenyl-dichloroethane. J Urol 1992; 148: 1256-1259.

MUDr. Lubomír Hyršl
Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5