



Диагноз метастаза опухоли Лейдига по материалу тонкоигольной аспирационной пункции. Отчет о случае и обзор литературы

John Biemer, MD, Stefan E. Pambuccian, MD, Güliz A. Barkan, MD*

Кафедра патологии и лабораторной медицины, Медицинский центр Университета Лойола, Мэйвуд, Иллинойс
Получено 17 января 2019 г.; получено в исправленном виде 7 февраля 2019 г.; принято 10 февраля 2019 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Опухоль из клеток Лейдига;
злокачественная;
опухоль яичка;
лимфатический узел;
метастазы

Опухоли из клеток Лейдига представляют собой редкие опухоли стромы полового тяжа, на долю которых приходится менее 1% всех новообразований яичка.

Менее 10% этих опухолей - злокачественные. В данной работе представлен случай метастатической злокачественной опухоли из клеток Лейдига в подвздошном лимфатическом узле, диагностированном при тонкоигольной аспирационной пункции (Fine Needle Aspiration, далее «FNA») у 70-летнего мужчины. Пациент был направлен из другого лечебного учреждения с лимфаденопатией, в анамнезе у него имелась лимфоплазмоцитарная лимфома / макроглобулинемия Вальденстрема и хирургическое вмешательство по поводу орхиэктомии. Была выполнена FNA подвздошного лимфатического узла, в пунктате обнаружены крупные разрозненные плазмацитоидные клетки с нечеткими клеточными границами, обильной мелкозернистой цитоплазмой, круглыми, эксцентричными ядрами с равномерно распределенным хроматином и заметными ядрышками. Опухолевые клетки дали положительную реакцию на ингибин и отрицательную на кальретинин и кератин, что позволило диагностировать метастаз злокачественной опухоли из клеток Лейдига. Анализ истории болезни пациента и предшествующего операционного материала, тщательная оценка цитоморфологических характеристик и обоснованное использование иммуногистохимического исследования могут позволить поставить точный диагноз метастатической опухоли из клеток Лейдига.

©2019 Американское общество цитопатологии. Опубликовано ElsevierInc. Все права защищены.

Введение

Опухоль из клеток Лейдига (Leydig cell tumor, далее «LCT») представляет собой редкую опухоль стромы полового тяжа, на которую приходится менее 1% всех случаев новообразований яичка¹⁻³. LCT могут встречаться в любом возрасте, но чаще у мальчиков препубертатного периода и у мужчин в возрасте 30-60 лет. Большинство этих опухолей, особенно у детей в препубертате, имеют доброкачественный характер, а 5-10% являются злокачественными^{2,4,5}. LCT гормонально активны и вырабатывают андрогены, в основном тестостерон, но могут также продуцировать эстроген - как путем непосредственной выработки эстрадиола, так и посредством периферической ароматизации тестостерона.

*Контакты авторов для корреспонденции:

Güliz A. Barkan, MD; Department of Pathology and Laboratory Medicine, Building 110, 2160 South First Avenue, Maywood, IL 60153; Tel.: (708) 327-2572; Fax: (708) 327-2620.
E-mail address: gbarkan@lumc.edu (G.A. Barkan).

Андрогенсекретирующие опухоли у большинства взрослых пациентов протекают бессимптомно, так как избыток андрогена редко вызывает ощутимые эффекты. При опухолях, секретирующих эстроген, у взрослых чаще всего наблюдается гинекомастия в сочетании с потерей либидо, эректильной дисфункцией, импотенцией и бесплодием³. Этиология и биологические особенности LCT до сих пор неизвестны; изредка эта опухоль наблюдается в ассоциации с синдромом наследственного лейомиоматоза и почечно-клеточного рака (Hereditary leiomyomatosis renal cell carcinoma (HLRCC), вызванного мутациями зародышевой линии гена фумаратгидратазы (fumarat hydratase(FH)⁶.

LCT редко встречается в цитологической практике, потому что FNA, также как биопсия, противопоказана при опухолях яичек, для предотвращения возможной диссеминации. Мы представляем случай, в котором с помощью FNA был диагностирован метастаз LCT в увеличенном подвздошном лимфатическом узле у 70-летнего мужчины.

История болезни

Мужчина в возрасте 70 лет явился на контрольное обследование к своему лечащему врачу. Из истории болезни было известно, что у пациента 12 лет назад диагностирована лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема; кроме этого, 3 года назад у него была обнаружена злокачественная опухоль из клеток Лейдига, а также имелась доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Результат компьютерной томографии (КТ) брюшно-тазовой области показал наличие увеличенного подвздошного лимфатического узла с левой стороны размером 3,1x3,1 см, который заметно вырос по сравнению с предыдущим КТ. Общий анализ крови и уровень IgM, которые контролировались в связи с имевшей место макроглобулинемией Вальденстрема, были в пределах нормы. Под контролем КТ была выполнена пункция увеличенного подвздошного лимфатического узла.

Пунктат оказался клеточным и содержал крупные разрозненные клетки с нечеткими контурами, среди которых отчетливо просматривались ветвящиеся капилляры (рис. 1). Клетки имели крупный размер, округлую и полигональную форму и обильную мелкозернистую цитоплазму. В окраске Diff-Quik цитоплазма голубого цвета (рис. 2), без вакуолей. В препаратах, окрашенных по Папаниколау, цитоплазма выглядела скудной и нечеткой, содержала красноватые гранулы (рис. 3, рис. 4). В фоне препарата обнаруживали аналогичные красноватые гранулы в сочетании с голыми ядрами.

Ядра имели округло-овальную форму и располагались эксцентрически, что придавало опухолевым клеткам плазмоцитоподобный вид, напоминающий нейроэндокринные опухоли. Клетки содержали, как правило, одно ядро, но иногда встречались двухъядерные и многоядерные; хроматин нежный, распределен равномерно. В большинстве клеток имелись одиночные центрально расположенные ядрышки, в части клеток выраженные. В некоторых ядрах обнаруживали борозды, но включений или фигур митоза не отмечали.

При иммуногистохимическом исследовании на клеточных блоках в опухолевых клетках отмечена положительная реакция на ингибин (рис. 5) и отрицательная на кальретинин, CD45, панцитокератин и CD56.

При пересмотре операционного материала орхихэктомии, выполненной тремя годами ранее, и забрюшинной лимфаденэктомии, сделанной два года назад, был подтвержден диагноз злокачественной опухоли из клеток Лейдига с атипией ядер, повышенной митотической активностью и очаговым некрозом, а также метастазами в 2-х из 35 лимфатических узлов. Гистопатологические признаки метастазов в этих лимфатических узлах оказались аналогичны тем, которые присутствовали в образце пунктата подвздошного лимфатического узла, что позволило поставить диагноз метастатической опухоли из клеток Лейдига.

Через два месяца после пункции пациенту была выполнена резекция опухолевой массы малого таза размером 6,8 x 5,5 x 4,0 см, представленной метастатической опухолью из клеток Лейдига. Еще через 5 месяцев в биопсии печени был также установлен метастаз ЛСТ. Вскоре после этого пациент скончался.

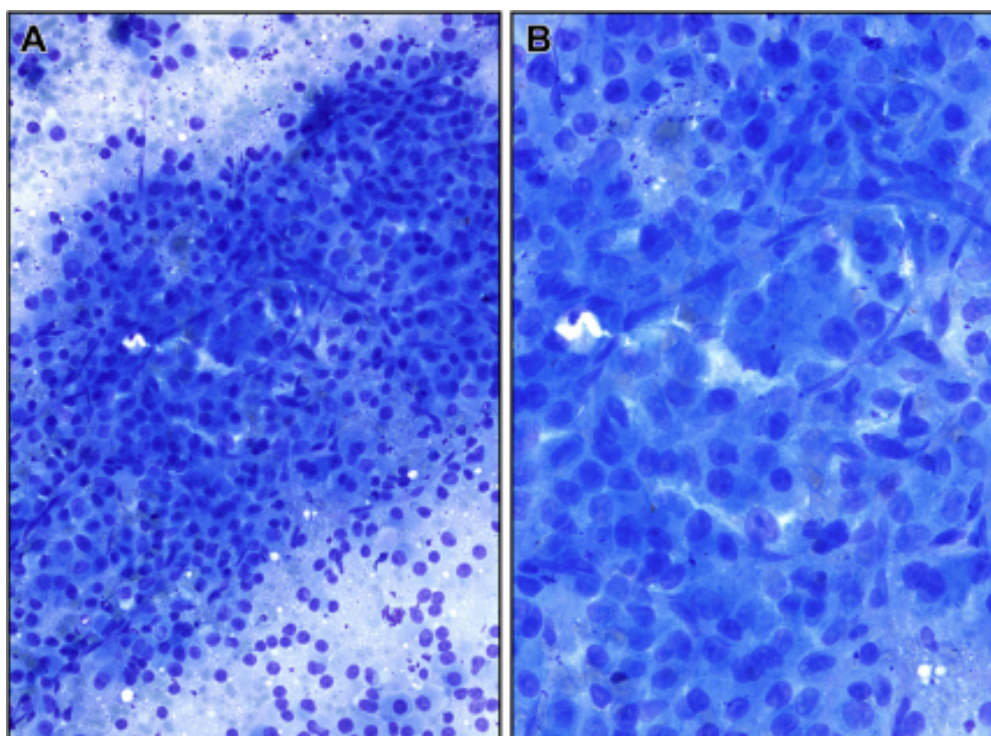


Рис. 1. Пунктат подвздошного лимфатического узла. **А.** Относительно однородные неопластические клетки, расположенные вокруг разветвленной сети капилляров; одиночные плазмоцитоподобные клетки и голые ядра на зернистом синеватом фоне. **В.** На большом увеличении видны: эндотелиальная выстилка, умеренный анизонуклеоз и плеоморфизм ядер, редкие выраженные ядрышки. (Окрашивание Diff-Quick, А x100, В x400).

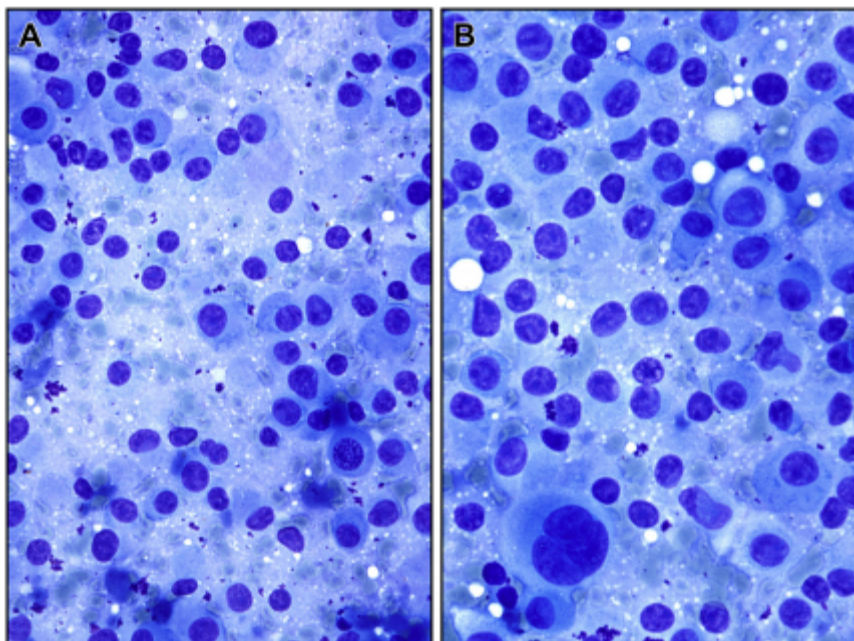


Рис. 2. А и В. Пунктат подвздошного лимфатического узла. На большом увеличении (x1000) крупные разрозненные неопластические клетки с эксцентрически расположенными, округло-овальными ядрами и обильной цитоплазмой. Обратите внимание на единичные ядерные борозды и многоядерную клетку. (Окраска Diff-Quik, x1000).

Обсуждение

Клетки Лейдига или интерстициальные клетки, располагающиеся между семенными канальцами яичка, впервые описаны в 1870 г. немецким анатомом Францем фон Лейдигом (1821-1908)⁷.

При стимуляции лютеинизирующим гормоном клетки Лейдига вырабатывают тестостерон, участвующий в развитии вторичных половых признаков и поддержании сперматогенеза.

Механизм онкогенеза опухолей из клеток Лейдига до сих пор не ясен, не известны и факторы риска. В отличие от герминогенных опухолей, лейдигоммы не связаны с крипторхизмом.

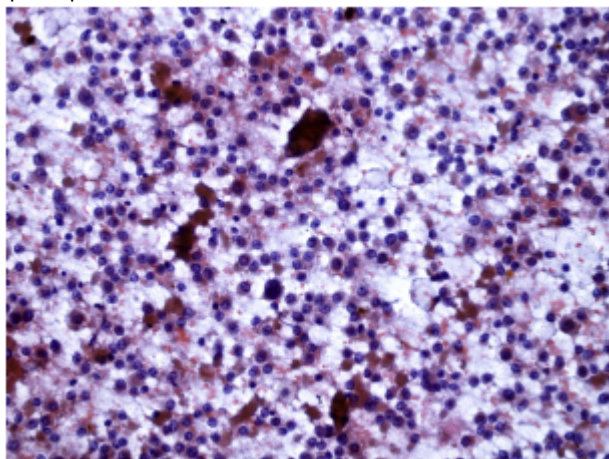


Рис. 3. Пунктат подвздошного лимфатического узла. Монотонный рисунок из однотипных опухолевых клеток со слабыми межклеточными связями. (Окраска Папаниколау, x1000).

Что касается гистологии, то опухоли из клеток Лейдига чаще всего расположены в виде гнезд или пластов, разделенных тонкими фиброваскулярными перегородками. Они также могут иметь вид небольших групп или трабекул, отделенных между собой разным количеством фиброзной или миксоидной стромы.

Обильный пигмент липофусцин представленный цитоплазматическими гранулами от золотисто-желтого до коричневого цвета является отличительным, хотя и неспецифическим признаком этих клеток. При иммуногистохимическом окрашивании лейдигоммы положительны на ингибин и стероидогенный фактор 1 (SF1), характерные для опухолей стромы полового тяжа; и это лучший способ отличить эти клетки от из герминогенных опухолей. Следует отметить, что SF1 также дает положительную реакцию при новообразованиях коры надпочечников. Последние можно отличить от ЛСТ на основании морфологических и клинкорadiологических данных. Дифференцирование ЛСТ от других опухолей стромы полового тяжа яичка проводится на основании морфологических признаков, хотя в качестве дополнительного средства в пользу клеток Сертоли, и, соответственно, гранулезных клеток могут использоваться маркеры SOX9 и FOXL2. Реакция с кальретинином, мелан-А и виментином также положительная, в то время как ЕМА и цитокератины, как правило, негативны, как в рассматриваемом случае.

Наличие метастазов является исключительным доказательством злокачественности. Наряду с этим, навести на мысль о злокачественном образовании могут следующие признаки: большой размер опухоли, инфильтративный рост, лимфоваскулярная инвазия, цитологическая атипия, некроз и высокая митотическая активность⁸. Метастазы обнаруживают при постановке диагноза у 2-3% пациентов; они затрагивают забрюшинные лимфатические узлы, легкие, печень, лимфатические узлы средостения, почки и мозг. У 3-6% пациентов метастазы развиваются в тех же органах в среднем в течение 2 лет. Лечение ЛСТ состоит из радикальной орхиэктомии с хирургической энуклеацией или органосохраняющей операцией для отдельных случаев с доброкачественным течением у детей и опухолей небольшого размера (менее 2,5 см)^{8,9}.

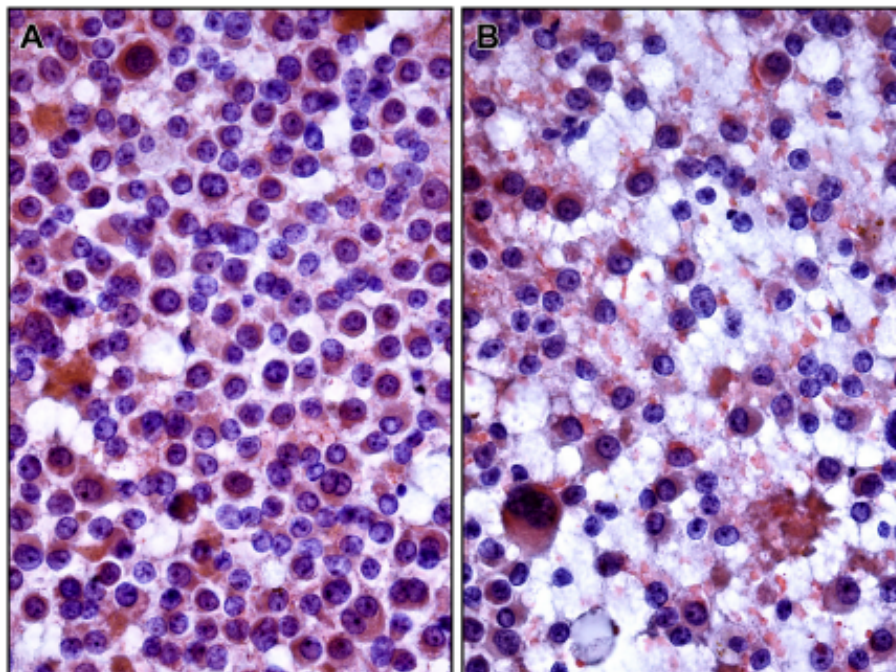


Рис. 4 А и В. Пунктат подвздошного лимфатического узла. На большом увеличении видны неопластические клетки со слабыми межклеточными связями, двухъядерные клетки с неровными округло-овальными ядрами и зернистой эозинофильной цитоплазмой. Обратите внимание на мелкий, равномерно распределенный хроматин, единичные ядерные борозды и хорошо заметные ядрышки. (Окраска Папаниколау, x1000).

Злокачественные ЛСТ лечат орхиэктомией с забрюшинной лимфодиссекцией; лучевая терапия может быть использована только для паллиативного лечения, химиотерапия неэффективна, так как ЛСТ являются химиорезистентными, а таргетная терапия в настоящее время отсутствует.

В литературе имеется несколько сообщений об опухолях из клеток Лейдига, диагностированных на цитологическом уровне¹⁰⁻²⁰. Однако, насколько нам известно, помимо этого случая, было только 2 сообщения о метастатической злокачественной опухоли из клеток Лейдига,

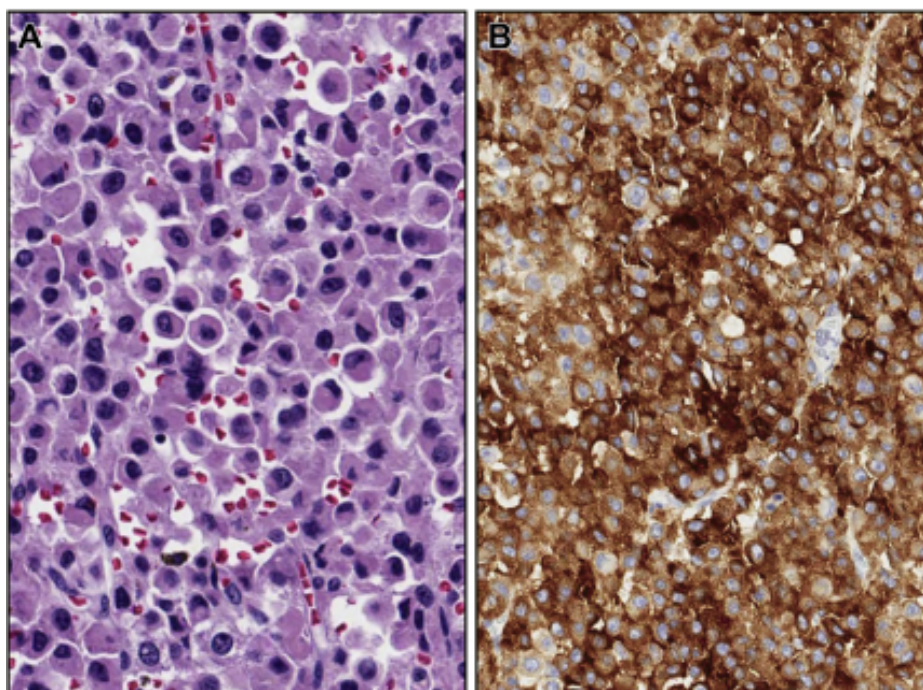


Рис. 5. А. Пунктат подвздошного лимфатического узла. В препарате из клеточного блока плазматоидные клетки с наличием плеоморфизма ядер. **В.** Иммуногистохимическое окрашивание на ингибин - диффузная положительная реакция. (Клеточный блок, А. Окрашивание гематоксилином и эозином, x400; В. Иммуногистохимия x400).

обнаруженной с помощью FNA^{18,19} (табл. 1). В этих клинических наблюдениях LCT цитологические препараты описывались как высококлеточные, с опухолевыми клетками, расположенными разрозненно и в рыхлых комплексах, часто вокруг капилляров. Опухолевые клетки были крупными, от округлых до полигональных, с бледной обильной, гранулированной и вакуолизированной цитоплазмой и округло-овальными ядрами, расположенными центрально или парацентрально, с равномерно распределённым хроматином и редкими выпуклыми ядрышками¹². Иногда наблюдали голые ядра, зернистый или грязный фон, митозы, ядерные борозды и внутриядерные включения. В пяти из одиннадцати зарегистрированных случаев было отмечено различное количество кристаллов Рейнке, хотя иногда они обнаруживались только при пересмотре, после тщательного поиска. Кристаллы Рейнке, названные в честь немецкого анатома Фридриха Бертольда Рейнке (1862-1919), который описал их в 1896г.²¹, представляют собой палочковидные или гексагональные цитоплазматические (редко ядерные) включения, патогномичные для клеток Лейдига и опухолей из них. Кристаллы Рейнке нечастые находки, встречаются примерно в 30% LCT и еще реже в злокачественных опухолях из них. Идентификация кристаллов Рейнке и внутрицитоплазматического пигмента липофусцина может помочь в постановке диагноза¹⁴, хотя в нашем случае они обнаружены не были.

Из-за наличия в анамнезе у пациента лимфоплазмочитарной лимфомы в первую очередь необходимо было исключить гематологическое лимфопротиферативное заболевание с плазмноклеточной дифференцировкой. Однако, найденные опухолевые клетки,

несмотря на плазмоцитомидный вид, были слишком крупными, содержали гранулы в цитоплазме, ядерные борозды и располагались вокруг капилляров; все эти цитоморфологические признаки свидетельствовали против лимфопротиферативного заболевания.

Спектр дифференциального диагноза по этим клеткам, особенно, при обнаружении их в пунктате лимфатического узла, очень широк и включает в себя все опухоли, состоящие из рыхлых структур или разрозненных крупных клеток с гранулированной цитоплазмой (таблица 2). Это в первую очередь такие опухоли (и ими список не ограничен) как метастазы гепатоцеллюлярной карциномы (hepatocellular carcinoma (HCC) и почечно-клеточного рака (renal cell carcinoma (RCC), онкоцитарных и апокринных новообразований (включая онкоцитарный рак, рак из клеток Гюртле, апокринную карциному и протоковый рак слюнной железы), нейроэндокринные опухоли (включая медуллярную карциному), параганглиому, рак коры надпочечников, злокачественные гранулезоклеточные опухоли, альвеолярную саркому мягких тканей и злокачественную меланому. Учитывая обширный дифференциальный ряд опухолей с таким морфологическим рисунком, для постановки окончательного диагноза рекомендуется широкая панель иммуногистохимического исследования, включающая цитокератины, EMA, кальцитинин, melan-A, ингибин и SF-1.

Знание истории болезни пациента и пересмотр предшествующего операционного материала, тщательная оценка цитоморфологических особенностей и обособованное использование иммуногистохимических маркеров позволили поставить точный диагноз метастатической опухоли из клеток Лейдига.

Таблица 1.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Автор, год публикации	Страна	Возраст пациента	Клинические признаки	Размер образования (см)	Объект пункции	Цитологические находки	Цитологический диагноз	
1	Crucioli&Fulciniti, 1987	Англия	30	Безболезненное образование	1	Левое яичко	Клетки среднего размера, округло-овальной формы с анизонуклеозом, цитоплазматическими гранулами и вакуолями, кристаллы Рейнке выявлены только при пересмотре, голые ядра и кружевной, розовато-серый фон препарата.	Семинома
2	Vielh и соавт., 1991	Франция	43	Безболезненное образование	3	Левое яичко	Обильный клеточный состав с разрозненными и в небольших скоплениях клетками, группирующимися вдоль капилляров, крупные клетки с обильной серо-голубой цитоплазмой с мелким гранулами фиолетового цвета и микровакуолями (в окраске по Романовскому). Редко: двухъядерные клетки, внутриядерные включения, фигуры митоза. Кристаллы Рейнке отсутствуют.	Опухоль из клеток Лейдига
3	Gupta и соавт., 1994	Кувейт	40	Безболезненное образование	5	Левое яичко	Крупные овальные и полигональные клетки с обильной бледной цитоплазмой, голубовато-фиолетовыми гранулами и вакуолями в цитоплазме. Центральные или эксцентрически расположенные ядра с редкими внутриядерными включениями и выраженными ядрышками. Многочисленные цитоплазматические и внутриядерные кристаллы Рейнке.	Подозрение на опухоль из клеток Лейдига
4	Assi и соавт., 1997	Италия	26	Безболезненное образование	2	Левое яичко	Препараты клеточные. Опухолевые клетки расположены разрозненно и в небольших группах; крупные полигональные клетки с обильной серо-голубой цитоплазмой (окраска по Романовскому) и округло-овальными ядрами с нежно-сетчатым хроматином и редкими бороздами. Внутриядерные включения отсутствуют. Редкие кристаллы Рейнке	Опухоль из клеток Лейдига
5	Elmberger&Collins, 1999	Швеция	32	Увеличенные лимфатические узлы, при КТ - образования в печени, 2 года после орхиэктомии	Нет данных	Забрюшинный и парааортальный лимфоузлы, печень	Клеток много. Опухолевые клетки расположены как разрозненно, так и в небольших группах; клетки крупные, полигональные с четко очерченной обильной зернистой вакуолизированной цитоплазмой (окрашивание по Романовскому). Ядра округлые или овальные, иногда расположены эксцентрически, со слабо выраженным полиморфизмом и мелкодисперсным хроматином с отчетливыми центрально расположенными ядрышками. Ядерные борозды или включения отсутствуют. Редкие кристаллы Рейнке.	Метастатическая опухоль из клеток Лейдига

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	Ortiz и соавт., 1999	Испания	25	Гинекомастия	Нет данных	Яичко, топография не уточнена	Однотипные клетки, расположенные разрозненно и в небольших группах; клетки крупные полигональные с нечеткой обильной ацидофильной цитоплазмой (окрашивание гематоксилин-эозин) Ядра округлые с нежным хроматином и заметными, но не выраженными ядрышками. Нет ни ядерных борозд, ни внутриядерных включений, ни кристаллов Рейнке.	Нет диагноза
7	Jain и соавт., 2001	Индия	32	Безболезненное образование	4	Левое яичко	Препараты клеточные. Клетки расположены разрозненно и в небольших группах; крупные, форма от округлой-до полигональной, цитоплазма обильная бледно-голубая (окрашивание по Романовскому), содержит грубые, темные гранулы липофусцина. Эксцентрически расположенные круглые или овальные ядра с умеренным плеоморфизмом и равномерно распределенным хроматином. Редкие двухъядерные клетки. В единичных ядрах выпуклые ядрышки. Отсутствовали борозды или внутриядерные включения. Кристаллы Рейнке встречались в цитоплазме и в ядре.	Опухоль из клеток Лейдига
8	Naik и соавт., 2007	Индия	53	Безболезненное образование	Нет данных	Правый паховый лимфоузел	Препараты клеточные. Клетки расположены разрозненно и в небольших группах; крупного размера, округлой или полигональной формы, с анизонуклеозом умеренной степени. Редко встречаются двухъядерные клетки. Отмечены отдельные выраженные ядрышки. Единичные внутриядерные включения. Много голых ядер. Нет кристаллов Рейнке.	Возможно, метастазирование (опухоль яичка)
9	Handa и соавт., 2010	Индия	70	Безболезненное образование	Нет данных	Правое яичко	Препараты клеточные. Клетки расположены разрозненно и в небольших группах; клетки крупного размера, с округло-полигональными ядрами с нечеткой обильной бледной цитоплазмой (окрашивание по Романовскому) с гранулами и вакуолями. Округло-овальные, изредка эксцентрические, умеренно плеоморфные ядра с равномерно распределенным хроматином и четкими центральными ядрышками. Редкие внутриядерные включения. Редкие кристаллы Рейнке.	Опухоль из клеток Лейдига
10	Valeri и соавт., 2011	Греция	49	Безболезненное образование, гинекомастия	10	Правое яичко	Препараты клеточные. Клетки расположены разрозненно и в небольших группах; расположены вдоль капилляров. Размеры клеток от мелкого до среднего. Форма клеток от округлой до полигональной. Эозинофильная обильная цитоплазма хорошо различима в окраске Папаниколау, содержит гранулы и микровакуоли. Ядра округло-овальные с заметным плеоморфизмом, иногда расположены эксцентрически; хроматин мелкодисперсный; переменные, местами выраженные ядрышки. Редкие ядерные борозды. Отсутствуют внутриядерные включения. "Грязный" фон, встречаются митозы и голые ядра. Отсутствуют кристаллы Рейнке	Опухоль из клеток Лейдига с чертами атипии

1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Damodaran и соавт., 2014	Индия	42	Безболезненное образование, гинекомастия, азооспермия	Нет данных	Яичко, топография не уточнена	Препараты клеточные. Клетки одиночные и в небольших группах; расположены вокруг фибромышечной стромы. Клетки крупных размеров, округлой или полигональной формы с обильной цитоплазмой с заметными вакуолями. Нет упоминаний о ядерных бороздах, внутриядерных включениях или кристаллах Рейнке.	Опухоль из клеток Лейдига
12	Viemer и соавт., 2019, Данная публикация	США	70	Увеличенные подвздошные лимфоузлы на КТ, 3 года после установления диагноза «опухоль из клеток Лейдига»	Нет данных	Подвздошный лимфоузел слева	Препараты клеточные. Клетки разрозненные и в небольших группах; расположены вокруг разветвленных капилляров. Клетки крупные округлые или полигональные с обильной мелкозернистой не вакуолизированной цитоплазмой. Экцентрические слегка плеоморфные ядра с равномерно распределенным хроматином и отчетливыми центрально расположенными ядрышками. Местами встречаются двухъядерные клетки и голые ядра. Единичные ядерные борозды, нет внутриядерных включений, нет кристаллов Рейнке.	Метастатическая опухоль из клеток Лейдига

Таблица 2. Дифференциальный ряд для опухоли из клеток Лейдига

Тип опухоли	Опухоль из клеток Лейдига	Почечно-клеточный рак	Гепато-целлюлярный рак	Онкоцитарный рак	Апокринный рак
1	2	3	4	5	
<i>Архитектоника</i>					
<i>Клеточность</i>	Высокая	Вариабельная	Высокая	Высокая	Вариабельная
<i>«Рисунок» мазка</i>	Преимущественно рассеянное, мелкие группы, расположение вокруг капилляров; голые ядра.	Пласты из клеток со слабыми межклеточными связями, пронизанные капиллярами	Плотные, трабекулярные, псевдоацинарные группы, окруженные клетками эндотелия, пронизанные капиллярами; разрозненные клетки, голые ядра	Разрозненные клетки; слабые межклеточные связи	Разрозненные клетки, слабые межклеточные связи
<i>Клетки, цитоплазма и ядро</i>					
<i>Размеры и форма клеток</i>	Крупные; от округлой до полигональной. Слабо выраженный анизоцитоз	Крупные, полигональные. Слабо выраженный анизоцитоз	Крупные, полигональные. Анизоцитоз от слабо выраженного до выраженного	Среднего размера; от округлой до полигональной. Слабо выраженный анизоцитоз	Крупные, полигональные, анизоцитоз от умеренного до выраженного
<i>Клеточные границы</i>	Неопределенные	Четкие	Четкие	Четкие	Четкие
<i>Цитоплазма</i>	От умеренной по объему до обильной, с гранулами от мелких до грубых (липофусцин) и маленькими вакуолями, кристаллы Рейнке	Обильная, вакуолизированная, может быть зернистой; может содержать гемосидерин, гиалиновые глобулы	Обильная, зернистая, может быть вакуолизирована; может содержать желчный пигмент или гемосидерин, гиалиновые глобулы	Обильная, зернистая, может быть вакуолизирована	Обильная, с крупными гранулами

Тип опухоли	Опухоль из клеток Лейдига	Почечно-клеточный рак	Гепато-целлюлярный рак	Онкоцитарный рак	Апокринный рак
1	2	3	4	5	
<i>Ядра</i>	Преимущественно эксцентрически расположенные округлые ядра с нежным равномерно распределенным хроматином; ядрышки от заметных до выпуклых. Могут встречаться борозды, инклюзии, по два и более ядер в клетке.	Центральные крупные ядра с плеоморфизмом от умеренного до выраженного, гипо и гиперхромазией, заметные ядрышки, по два и более ядер в клетке	Центральные крупные ядра с плеоморфизмом от умеренного до выраженного, гипо и гиперхромазией, выраженными ядрышками, инклюзиями, по два и более ядер в клетке	Центральные округлые ядра с плеоморфизмом от умеренного до выраженного, гиперхромазией, заметными ядрышками	Центральное, округлое ядро с плеоморфизмом, выраженное ядрышко. Могут быть внутриядерные включения
<i>Фон</i>					
<i>Фон</i>	Зернистый	Кровь, возможен некроз	Возможен некроз	Возможен некроз	Возможен некроз
<i>ИГХ</i>					
<i>Эпителиальные маркеры</i>	-/+	+	+	+	+
<i>Нейроэндокринные маркеры</i>	-	-	-	-	-
<i>S100</i>	-	-	-	-	-
<i>Ингибин, Калретинин, MelanA</i>	+	-	-	-	-
<i>Другие</i>	SF1	PAX8	HepPar1, arginase	BSND	AR, маммоглобин, GCDFP15

Таблица 2 (продолжение). Дифференциальный ряд для опухоли из клеток Лейдига

Тип опухоли	Зернистоклеточная опухоль	Альвеолярная мягкотканная саркома	Нейроэндокринные опухоли	Параганглиома, феохромоцитомы	Адренокортикальный рак
1	2	3	4	5	
<i>Архитектоника</i>					
<i>Клеточность</i>	Вариабельная	От умеренной до высокой	Высокая	Высокая	Высокая
<i>«Рисунок» мазка</i>	Рассеянные клетки, синцитиальные группы, голые ядра	Рассеянные клетки, синцитиальные группы, голые ядра	Рассеянные клетки, небольшие группы, пронизанные капиллярами	Рассеянные клетки, небольшие группы, синцитии	Рассеянные клетки, небольшие группы
<i>Цитоплазма и ядро</i>					
<i>Размеры и форма клеток</i>	От среднего размера до крупного, полигональные с умеренным анизоцитозом	Среднего размера, Полигональные со слабым анизоцитозом	Размер от малого до среднего, округлые, очаговая «эндокринная атипия»	Размер от малого до среднего, форма округло-полигональная, анизоцитоз от умеренного до выраженного	Размер от малого до умеренного, цитоплазма нечеткая, умеренный анизоцитоз
<i>Клеточные границы</i>	Нечеткие	Нечеткие	Четкие	Нечеткие	Нечеткие

Тип опухоли	Зернистоклеточная опухоль	Альвеолярная мягкотканная саркома	Нейроэндокринные опухоли	Параганглиома, феохромоцитома	Адренокортикальная карцинома
1	2	3	4	5	
<i>Цитоплазма</i>	Обильная, с грубыми гранулами	Обильная, с грубыми гранулами, переменной вакуолизацией и ромбовидными кристаллами	Умеренного объема, с мелкими гранулами и переменной вакуолизацией	Умеренного объема, с мелкими гранулами и переменной вакуолизацией	Умеренного объема, с мелкими гранулами и маленькими вакуолями. Могут встречаться внутрицитоплазматические гиалиновые глобулы
<i>Ядра</i>	Расположенные по центру ядра среднего размера, плеоморфные, от округлой до веретеновидной формы с выраженными ядрышками.	Расположенные по центру крупные ядра с одним центральным макроядрышком	Эксцентричные, мелкие круглые ядра, с хроматином «соль и перец». Могут быть инклюзии, два и более ядер в клетке.	Расположенные по центру или эксцентрически ядра Среднего размера, округло-овальные, полиморфные, с грубым хроматином. Могут встречаться внутриядерные включения	Расположенные по центру или эксцентрически, мелкие округло-овальные ядра с грубым хроматином, неровным контуром ядерной мембраны и редкими выпуклыми ядрышками
<i>Фон</i>					
<i>Фон</i>	Зернистый	Зернистый	Кровянистый	Кровянистый	Кровянистый либо пузырьковидный
<i>ИГХ</i>					
<i>Эпителиальные маркеры</i>	-	-	-	-	-
<i>Нейроэндокринные маркеры</i>	-	-	+	+	+/- варьирует до +++
<i>S100</i>	+	-	-	(+)	+/- варьирует
<i>Ингибин, Калретинин, MelanA</i>	-	-	-	+	+
<i>Другие</i>	S100	TFE3, ASPL-TFE3	TTF1, CDX2, Islet1		SF1

Спонсоры

Финансовая поддержка данной работе никем не оказывалась.

Использованная литература

1. Nason GJ, Redmond EJ, Considine SW, Omer SI, Power D, Sweeney P. *The natural history of Leydig cell testicular tumours: an analysis of the National Cancer Registry*. Ir J Med Sci. 2018;187:323e326.
2. Osbun N, Winters B, Holt SK, Schade GR, Lin DW, Wright JL. *Characteristics of patients with Sertoli and Leydig cell testis neoplasms from a national population-based registry*. Clin Genitourin Cancer. 2017;15:e263e266.
3. Al-Agha OM, Axiotis CA. *An in-depth look at Leydig cell tumor of the testis*. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:311e317.
4. Ulbright TM, Srigley JR, Hatzianastassiou DK, Young RH. *Leydig cell tumors of the testis with unusual features: adipose differentiation, calcification with ossification, and spindle-shaped tumor cells*. Am J Surg Pathol. 2002;26:1424e1433.
5. Fankhauser C, Grogg J, Bode P, Sulser T, Beyer J, Hermanns T. *Risk factors for malignancy in patients with Leydig cell tumors: A systematic review and meta-analysis of 1375 patients*. Eur Urol Suppl. 2018;17:e1128.
6. Carvajal-Carmona LG, Alam NA, Pollard PJ, et al. *Adult Leydig cell tumors of the testis caused by germline fumarate hydratase mutations*. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:3071e3075.
7. Leydig F. *Zur Anatomie der männlichen Geschlechtsorgane und Anldrüsen der Säugethiere*. Z Wiss Zool. 1850;2:1e57.
8. Mooney KL, Kao CS. *A contemporary review of common adult nongerm cell tumors of the testis and paratestis*. Surg Pathol Clin. 2018;11: 739e758.
9. Luckie TM, Danzig M, Zhou S, et al. *A multicenter retrospective review of pediatric Leydig cell tumor of the testis*. J Pediatr Hematol Oncol. 2019;41:74e76.
10. Valeri RM, Kotakidou R, Michalakis K, Andreadis C, KousiKoliakou K, Destouni C. *Malignant Leydig-cell tumor of the testis diagnosed by fine-needle aspiration using ThinPrep technique*. Diagn Cytopathol. 2011;39:368e372.
11. Jain M, Aiyer HM, Bajaj P, Dhar S. *Intracytoplasmic and intranuclear Reinke's crystals in a testicular Leydig-cell tumor diagnosed by fineneedle aspiration cytology: a case report with review of the literature*. Diagn Cytopathol. 2001;25:162e164.
12. Handa U, Sood T, Punia RS. *Testicular Leydig cell tumor diagnosed on fine needle aspiration*. Diagn Cytopathol. 2010;38:682e684.
13. Ortiz DJ, Silva J, Abad M, Garcia-Macias MC, Bulon YA. *Leydig cell tumour of the testis: cytological findings on fine needle aspiration*. Cytopathology. 1999;10:217e218.
14. Gupta SK, Francis IM, Sheikh ZA, al-Rubah NA, Das DK. *Intranuclear Reinke's crystals in a testicular Leydig cell tumor diagnosed by aspiration cytology. A case report*. Acta Cytol. 1994;38:252e256.
15. Crucioni V, Fulciniti F. *Fine needle aspiration of interstitial-cell tumor of the testis*. Acta Cytol. 1987;31:199.
16. Vielh P, Borghesi R, Validire P, Zajdela A. *Leydig cell tumor of the testis: a case diagnosed by fine-needle sampling without aspiration with histologic, immunohistologic, and electron microscopic analysis*. Diagn Cytopathol. 1991;7:601e605.
17. Assi A, Sironi M, Bacchioni AM, Declich P, Cozzi L, Pasquinelli G. *Leydig cell tumor of the testis: a cytohistological, immunohistochemical, and ultrastructural case study*. Diagn Cytopathol. 1997;16: 262e266.
18. Elmberger PG, Collins BT. *Fine-needle aspiration biopsy of malignant testicular Leydig (interstitial) cell tumor*. Diagn Cytopathol. 1999;20: 178e180.
19. Naik R, Upadhyaya K, Pai MR, Baliga PB, Nayak SK. *Fine needle aspiration of metastatic malignant Leydig cell tumor of testis: a case report*. Indian J Pathol Microbiol. 2007;50:624e625.
20. Damodaran AM, Prasad G, Rangaswamy M, Manjunath GV. F.N.A.C. *Diagnosis of a pure Leydig tumour of the testis presenting with gynaecomastia and infertility: a rare case report*. J Evid Based Med Healthc. 2014;1:1962e1964.
21. Reinke F. *Beiträge zur Histologie des Menschen*. 1. Theil. *Über Krystalloidbildungen in den interstitiellen Zellen des menschlichen Hodens*. Arch Mikr Anat. 1896;47:34e44.