Primary Testicular Lymphoma: Two of Case Reports

Primer Testis Lenfoması: İki Olgu Sunumu

Primer Testis Lenfoması / Primary Testicular Lymphoma

Recep Bedir[1], İbrahim Şehitoğlu[1], Afşin Rahman Mürtezaoğlu[1], Muhammed Yaytokgil[2], Hakkı Uzun[3]
[1]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, [2]Rize Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği
[3]Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye

Özet

Primer testis lenfoması nadir görülmekte olup, tüm testis malignitelerinin %1-9'unu oluşturmaktadır. Nadir görülmesine rağmen 60 yaş üzerindeki hastalarda en sık görülen testis tümörüdür. En sık görülen histolojik alt tip diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfomadır. En sık rastlanan belirtisi, ağrısız skrotal şişliktir. Prognozu belirleyen en önemli parametre evredir. Prognozu diğer testis tümörlerinden daha kötüdür. Standart bir tedavi şekli olmayıp, genellikle erken evrede orşiektomi sonrası doksorubisinli kemoterapi uygulanması önerilmektedir. Bizde bölümümüzde son 4 yıl içinde görülen iki olguyu burada literatür eşliğinde sunduk.

Anahtar Kelimeler

Testis; Lenfoma; İmmünhistokimya

Abstract

Primary testicular lymphoma ia an rarely testicular tumor which accounts for 1-9% of all testicular malignants. Despite this low overall incidence, it is the most common testicular malignancy over the patient age of 60. Diffuse large B cell lymphoma is the most common histological subtype. The most common presentation is painless scrotal mass. Clinical stage is the most important prognostic factor. The prognosis is worse than other testicular tumors. There is no standard protocol to treatment which chemotherapy with doksorubicin based following orchiectomy is recommendation in early stage. Herein we presented two cases in the last 4 years in our department with the literature.

Keywords

Testis; Lymphoma; Immunohistochemistry

DOI: 10.4328/JCAM.2056 Received: 18.09.2013 Accepted: 07.10.2013 Printed: 01.10.2013 J Clin Anal Med 2013;4(suppl 2): 138-41
Corresponding Author: Recep Bedir, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Rize, Türkiye.
T.: +90 4642130491 F.: +90 4642170364 GSM: +905057331695 E-Mail: bedirrecep@gmail.com

Giriş

Lenfomalar bütün testiküler tümörlerin %3-5'ini oluştururlar. Testiküler lenfomalar agresif seyirli ekstranodal lenfomalar olup, genellikle non-Hodgkin lenfomalar primer veya sekonder olarak görülürler [1]. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tipdir. Genellikle ileri yaşlarda görülmekte olup, 60 yaşın üzerinde en sık görülen testis malignitesidir [2]. Primer testis lenfomaları (PTL), genellikle tek taraflı olup, boyutları değişkendir. Bazen büyüyerek rete testise, epididime, tunika albugineaya ve nadiren spermatik korda yayılım gösterebilirler. Sıklıka cilt, santral sinir sistemi ve Waldeyer halkası gibi ektranodal bölgelerde tutulum saptanır. Daha nadir olarak ise akciğer, kemik, karaciğer, gastrointestinal sistem ve özellikle paraaortik lenf nodlarında nüks görülebilir [3]. PTL olguların %57'si Evre I, %22'si Evre II ve %21'i ise Evre III-IV olarak karşımıza çıkmaktadır. Nordice lenfoma grubu tarafından modifiye edilen PTL'da Evre 1, tek taraflı testis tutulumu, epididim ve kord tutulumu ile birlikte olan ve olmayan, Evre II, abdominal ve pelvik lenf nodu tutulumu, Evre III-IV ise uzak metastaz olarak evrelendirilmiştir [2]. Bizde nadir görülen PTL olarak rapor ettiğimiz iki olguyu, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguları ile birlikte sunuyoruz.

Olgu Sunumu 1

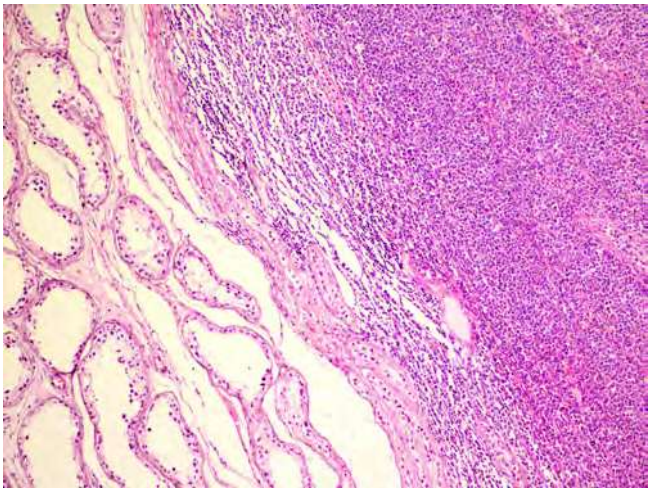
Ellidört yaşında erkek hasta son bir aydır artan sol skrotal şişlik nedeni ile üroloji polikliğine başvurdu. Yapılan fizik muayenede sol testisde yaklaşık 5 cm çapında sert ve ağrısız kitle tespit edildi. Yapılan skrotal ultrasonografide, sol testis içinde yerleşik 50x34x42 mm boyutlarında, testisi tama yakın dolduran sınırlı hipoekoik heterojen, yoğun vaskülarizasyon gösteren kitlesel lezyon izlenmiştir. Preoperatif tümör markırları AFP: 2.9 UI/L, β-hCG: O IU/L ve LDH: 533UI/L (normali:190-380) olarak bulundu. Preoperatif testis tümörü tanısı ile sol inguinal orşiektomi yapıldı. Makroskopik incelemede, orşiektomi materyalinin kesit yüzeyinde testisi tama yakın dolduran gri-beyaz solid tümöral kitle izlendi (Resim 1). Mikroskopik incelemede, testis dokusunu ortadan kaldıran, diffüz infiltrasyon gösteren iri veziküler nükleuslu, belirgin nükleoluslu bol sayıda mitotik aktivite gösteren atipik lenfoid hücrelerden oluşan tümör izlendi. Tümörün kenarında normal görünümde seminifer tübüller mevcuttu (Resim 2, 3). Yapılan immünohistokimyasal incelemede, neoplastik hücrelerde LCA(CD45) ve CD20 ile güçlü diffüz pozitif (Resim 6) boyanma gözlendi (Resim 4). PLAP (plasental alkalen fosfataz) ve CD3 ile boyanma saptanmadı. Tümörün Ki-67 proliferasyon indeksi oldukça yüksek olarak bulundu (%80 üstünde) (Resim 5). Tümör tunika albugineayı invaze etmiş olup, epididim ve spermatik kord invazyonu saptanmadı. Morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile olguya diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konuldu. Hastanın başka bölgelerinde lenfomayı düşündürecek bulgu saptanmaması nedeni ile primer olarak kabul edildi. Batın bilgisarlı tomografide pelvik ve abdominal metastatik lenf nodu saptanmayan hasta Evre 1 olarak kabul edildi. Hastanın tedavisinin planlanması için medikal onkolojiye devredildi.

Olgu Sunumu 2

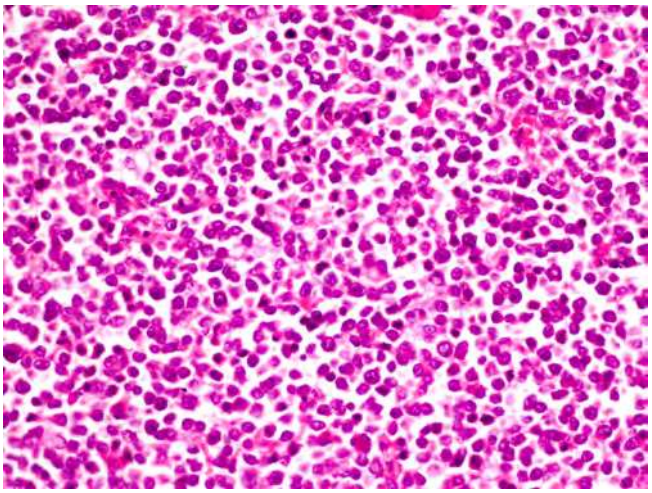
Yetmiş sekiz yaşında erkek hasta, yaklaşık 1 aydır devam eden ve şiddeti son günlerde artan, sol inguinal bölgeye de yayılım gösteren karın ağrısı şikayetiyle hastanemiz acil polikliniğine



Resim 1. Testisi dolduran gri-beyaz solid tümöral kitle

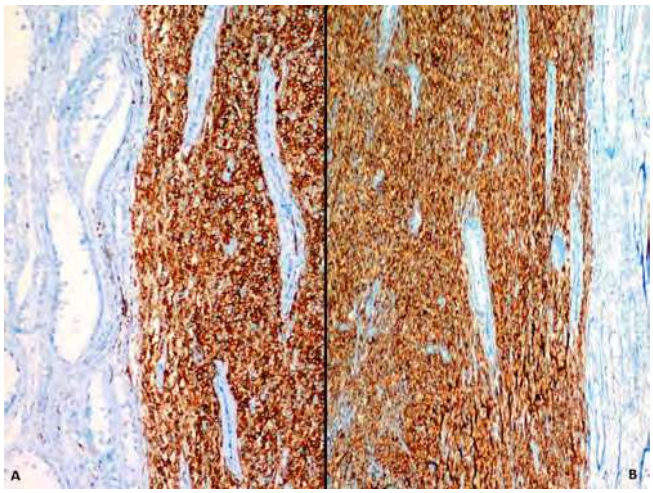


Resim 2. Seminifer tubuller komşuluğunda diffüz tümöral infiltrasyon (H&Ex100)

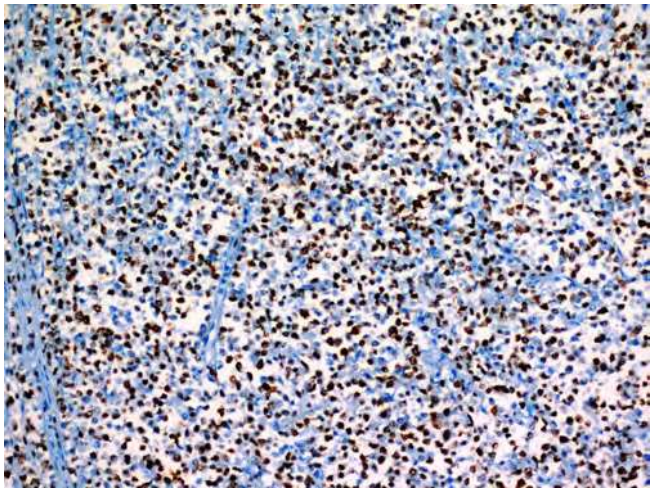


Resim 3. İri hiperkromatik nükleuslu, belirgin nükleoluslu bol mitoz gösteren atipik lenfoid hücreler (H&Ex400)

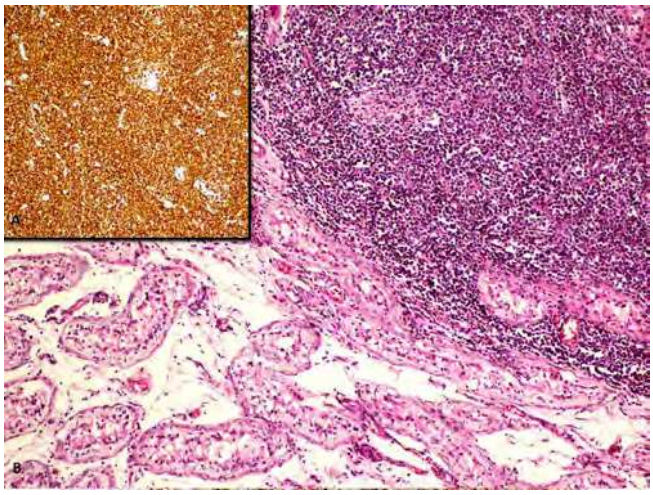
başvurdu. Yapılan ultrasonografik incelemede sol testisin boyutlarının sağ testise göre arttığı ve içerisinde hipoekoik, solid karakterde yapıların tespit edilmesi nedeniyle olgu üroloji bölümüne refere edildi. Yapılan biyokimyasal incelemede LDH yüksekliği (1019 U/L) dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hasta testiste malign kitle ön tanısı ile opere edildi. Patoloji bölümümüze olguya ait 7.5x5.5x4 cm boyutlarında sol inguinal orşiektomi materyali geldi. Makroskopik incelemede testis kesitlerinde 5x3.5 cm boyutlarda gri-sarı renkte, solid görünümde,



Resim 4. Tümörde LCA ile diffüz pozitif boyanma (LCAx100) (A), Tümörde CD20 ile diffüz pozitif boyanma (CD20x100) (B)



Resim 5. Tümörde yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (Ki-67x200)



Resim 6. CD45 ile diffüz pozitif boyanma (CD45x100) (A), Seminifer tubuller komşuluğunda diffüz infiltrasyon gösteren atipik lenfoid hücreler (H&Ex100) (B).

yer yer yumuşak, yer yer hafifçe sert kıvamda tümöral lezyon izlendi. Mikroskopik incelemede testis dokusunu tama yakın ortadan kaldıran, diffüz infiltrasyon gösteren, iri, hiperkromatik, pleomorfik nükleuslu, bazılarının nükleolleri belirgin, eozinofilik sitoplazmalı atipik lenfoid hücrelerin oluşturduğu tümör izlendi (Resim 6). Spermatik kord cerrahi sınırında tümör saptanmadı. Yapılan immünohistokimyasal incelemede tümöral hücrelerde CD45 ve CD20 ile diffüz ve kuvvetli pozitif, PLAP, CD3, CD30 ve AFP ile negatif boyanma mevcuttu. Ki 67 proliferatif aktivite indeksi yüksek (%80 üzerinde) bulundu. Olguya histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular eşliğinde diffüz büyük B hücreli non-Hodgkin lenfoma tanısı konuldu. Hastanın başka bölgelerinde lenfomayı düşündürecek bulgu saptanmaması nedeni ile primer olarak kabul edildi. Batın bilgisayarlı tomografide (BT) ve pelvik ve paraaortik metastatik lenf nodları ile uyumlu konglomere lenf nodları izlendi. Pozitron emisyon tomografisinde (PET) heriki diafragmatik bölgede ve akciğer parankiminde metastaz ile uyumlu ile tutulum saptandı. Evre III olarak kabul edilen hastaya 4 kür CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) tedavisi aldı. Tedavi sonrası abdominal ve toraks BT'de metastatik lenf nodlarının ve akciğerdeki parankimal lezyonların tamamen kaybolduğu gözlendi. Hastaya kemoterapi sonrası pelvik ve paraaortik radyoterapi uygulandı. Bir yıllık takip süresince olguda rekürrens ve metastaz görülmedi.

Tartışma

PTL agresif seyirli ekstranodal lenfomalar olup, genellikle yaşlı bireylerde görülmesine rağmen, son zamanlarda gençlerde de görülme sıklığında artış görülmektedir. Bu artışın HIV enfeksiyonunun prevalansının artışı ile ilişkili olabileceğine inanılmaktadır. Diğer potansiyel neden olarak ise PTL'ın immünfenotipik karakterizasyon gösteren tümörler olarak iyi bilinmesinin ve germ hücreli tümörler olarak yanlış tanı alma olasılığının azlığının bu artışa neden olabileceği ile sürülmüştür [1]. Wilson ve ark [4]. yaptıkları bir çalışmada klinik olarak AIDS nedeni ile 2 yıl süre ile takip edilen toplam 3015 erkek hastanın 6'sında testis tümörü mevcuttu. HIV pozitifli olan testis tümörlü 5 hastanın 2'sinde yalnızca HIV pozitifliği, 3'ünde ise AIDS ile ilişkili kompleks vardı. Testis tümörlerinin 4'ü mikst germ hücreli tümör, 1'i pür seminom, diğeri ise Burkitt lenfoma olarak rapor edilmişti. Yapılan klinik evrelemede 3 hasta erken evre (Evre 1 veya IIA), diğer iki hastadan mikst germ hücreli tümör Evre IIC, Burkitt lenfoma ise Evre IV olarak gözlenmiştir. AIDS kompleksi olan hastalar tümör tanısından ortalama 7 ay sonra ölmüştür. Erken evre olanlar ise 1-9 ay içinde nüks gözlenmiştir. Sonuç olarak HIV pozitif hastaların, HIV negatif olan testis tümörlü diğer hastalara göre daha ileri evrede ve tümörün daha erken progresyon gösterebileceği ileri sürülmüştür. AIDS'li hastalarda opurtonistik malignensilerin yaklaşık %95'ini kaposi sarkomu ve non-Hodgkin lenfomalar oluşturmaktadır. Bu lenfomlarında çoğu B hücreli olup, immünoblastik veya Burkitt benzeri karakterindedir. Bu tümörler çoğunlukla santral sinir sistemi (MSS) gibi ektranodal bölgelerde yerleşim göstermektedir. Ayrıca diğer malignitelerden, Hodgkin hastalığı, anorektal karsinomlar ve testiküler tümörlerin artışında da rol oynadığı düşünülmektedir [5]. PTL hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktörler evre ve histolojik gradedir. İntermediate grade DBBL, testiste özellikle yüksek gradeli Burkitt lenfomanın sekonder infiltrasyonundan sonra en sık görülen histolojik paterndir. Prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler ise; yaşa bağlı yetersiz organ fonksiyonları, konstitüsyenel belirtilerin varlığı, primer tümörün çapının 9 cm'den büyük olması, epididim ve spermatik kord tutulumu, bilateral testis tutulumu ve LDH seviyesinin yüksek olmasıdır [6]. PTL'da klinik olarak ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi ve halsizlik gibi semptomlar görülebilir. Fizik muayenede ise sıklıkla testisten tam olarak ayırt edilemeyen sert ağrısız kitle gözlenir. Skrotal USG'de, homojen hiperekoik normal testis dokusu içinde

hipoekoik sınırları lobüle kitlesel lezyon görülmesi tanıda oldukça yardımcıdır. Testisin germ hücreli tümörleri dışında granülomatöz orşit, psödolenfoma, plazmositom ve rabdomyosarkom testiküler lenfomayı taklit edebilir [7]. Serumda ise germ hücreli tümörlerde gözlenen tümör markırlarında (AFP, β-hCG) artış olmaz. Serumda LDH seviyesinde ise artış izlenebilir. Testisinde hipoekoik kitlesel lezyon saptanan hastanın hem yaşlı olması hemde tümör markırlarının normal seviyede olması PTL'sını düşündürmesi açısından en önemli faktörlerdir. Bizim her iki olgumuzda da LDH seviyesinde yükseklik mevcut olup, diğer tümör markırları normal seviyedeydi.

PTL ayrıcı tanısında klasik seminoma, spermatositik seminoma ve embriyonel karsinoma yer almaktadır [8]. Histopatolojik incelemede, testis lenfomaları diffüz infiltrasyon yapması nedeni ile testisin en sık görülen tümörlerinden seminomdan ayırt edilmesi gereklidir. Seminom hücreleri, lenfoma hücrelerinin aksine hücre membranları belirgindir ve santralde yerleşmiş oval-yuvarlak nükleus etrafında geniş glikojenden zengin sitoplazması vardır. Ayrıcı tanıda immünohistokimyasal inceleme yardımcı olmaktadır. Lenfomada CD45'in pozitif olması ve PLAP negatifliği seminomdan ayırımında en önemli immünohistokimyasal belirteçlerdir. Lenfomanın hücresel tipinin belirlenmesi için ise CD20 ve CD3 yapılmalıdır. Proliferasyon indeksini saptamak için Ki-67 bakılmalıdır. Bizim olgularımızda CD45 ve CD20 ile diffüz kuvvetli pozitif boyanma saptanırken, PLAP ile boyanma gözlenmemiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi ise her iki olguda da %80 üzerinde saptanmıştır. Testisin diğer bir germ hücreli tümörü embriyonel karsinomda ise epiteloid görünüm olması ve çoğunlukla glandüler, papiller ve tübüler yapılar yapması nedeni ile kolaylıkla lenfomadan ayırt edilebilir. Hem seminomda hemde embriyonel karsinomda gözlenen prekürsör lezyon olan intratübüler germ hücreli neoplaziler, lenfomalarda yoktur. Granülomatöz ve viral orşitlerde bazen histolojik olarak lenfomayı taklit edebilirler [9].

PTL tedavisinde çeşitli tedavi modaliteleri olup, henüz standart bir tedavi yaklaşımı mevcut değildir. Erken evrelerde (Evre 1 ve II), orşiektomi sonrası doksorubisinli kemoterapi ve proflaktik skrotal radyoterapi veya paraaortik lenf nodu radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Retroperitoneal bölgeye uygulanan adjuvan radyoterapiye rağmen Evre IE ve IIE'de %70 varan sıklıkla nüks görülmektedir. Nüksler genellikle takibin ilk iki yılında olmaktadır. İleri evre (Evre III ve IV) hastalıkta ise kombine kemoterapi tercih edilen tedavi yaklaşımıdır [2]. Zietman ve ark. [10] 21 Evre IE olguda 10'una doksorubisinli kemoterapi uygulamış, diğer 11 hastanın 6'sını orşiektomi, 5'ini ise radyoterapi ile tedavi etmişlerdir. Çalışma sonucunda 5.yılında hastalıksız sağ kalım kemoterapi alan grupta %75, diğer grupta ise %50 olarak bulunmuştur. Liang ve ark.[11] kombine kemoterapi ve paraaortik lenf nodu radyoterapisi uyguladıkları erken evre (IE ve IIE) 12 hastanın ortalama yaşam süresinin 40 ay olarak bildirmişlerdir. Tüm evreler dikkate alındığında 5 yıllık sağ kalım oranı %12 'dir [2]. Testisdeki DBBHL olgularında MSS tutulum olabilmektedir. Fonseca ve ark.[12] bildirdiği seride olguların %32'sinde MSS'de nüksün saptanmış olması MSS yönelik proflaksinin gerektiğini düşündürmektedir. Ancak intratekal kemoterapinin santral sinir sisteminin proflaksisindeki rolü hala tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda tedavi alan ve almayan olguların karşılaştırılmasında aynı oranda nüks tespit edilmiştir. Proflaktik kranial radyoterapinin etkinliğini ortaya koyacak randomize çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Sonuç olarak, ileri yaşta testisde görülen ağrısız kitlelerde lenfoma ilk planda düşünülmesi gerekmektedir. PTL tanısı için, skrotal USG ve serumda LDH seviyesinin yüksekliği önemli olup, ancak kesin tanı orşiektomi sonrası yapılan histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile birlikte konulduğu bilinmelidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1.Vidyavathi K, Prabhakar K, Harendra KM. Primary testicular lymphoma with rupture: An unusual presentation. J Nat Sci Biol Med. 2013;4(1):232-235.
2. Ergün O, Koşar A, Baş E, Bircan S, Alanoğlu EG. Primer testis lenfoması: Bir olgu sunumu ve rituximab ile kombine kemoterapinin etkinliği. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):748-751.
3. Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE. Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. Am J Surg Pathol. 1994;18(4):376-90.
4. Wilson WT, Frenkel E, Vuitch F, Sagalowsky AI. Testicular tumors in men with human immunodeficiency virus. J Urol. 1992;147(4):1038-1040.
5. Mueller N, Hatzakis A. Opportunistic malignancies and the acquired immunodeficiency syndrome. Princess Takamatsu Symp. 1987;18:159-171.
6. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. Semin Oncol. 1999;26(3):259-269.
7. Zicherman JM, Weissman D, Gribbin C, Epstein R Best cases from the AFIP: primary diffuse large B-cell lymphoma of the epididymis and testis. Radiographics. 2005;25(1):243-248.
8. Horne MJ, Adeniran AJ.Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. Arch Pathol Lab Med. 2011;135(10):1363-1367.
9. Kim HS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: A case report focusing on touch imprint cytology and a non-germinal center B-cell-like phenotype Exp Ther Med. 2013;6(1):33-36.
10. Zietman AL, Coen JJ, Ferry JA, Scully RE, Kaufman DS, McGovern FG. The management and outcome of stage IAE nonHodgkin's lymphoma of the testis. J Urol. 1996;155(3):943-946.
11. Liang R, Chiu E, Loke SL. An analysis of 12 cases of non-Hodgkin's lymphomas involving the testis. Ann Oncol. 1990;1(5):383.
12. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, O'Neill BP, White WL, Witzig TE, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. Cancer. 2000;88(1):154-161.

How to cite this article:
Bedir R, Şehitoğlu İ, Mürtezaoğlu AR, Yaytokgil M, Uzun H. Primary Testicular Lymphoma: Two of Case Reports. J Clin Anal Med 2013;4(suppl 2): 138-41.