

Primer Testis Lenfoması: Bir Olgu Sunumu ve Rituximab ile Kombine Kemoterapinin Etkinliği

Primary Testicular Lymphoma a Case Report and Efficacy of Chemotherapy Combined with Rituximab

Dr. Osman ERGÜN,^a
Dr. Alim KOŞAR,^a
Dr. Ercan BAŞ,^a
Dr. Sema BİRCAN,^b
Dr. Emine GÜÇHAN ALANOĞLU^c

^aÜroloji AD,
^bPatoloji AD,
^cDahiliye AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi/Received: 16.04.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 17.11.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Osman ERGÜN
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Üroloji AD,
Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
osmanergun77@mynet.com

ÖZET Testisin primer non-Hodgkin lenfoması nadir görülen bir hastalıktır. Genellikle ileri yaşlarda rastlanır. Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tipidir. Prognozu belirleyen en önemli parametre evredir. Yaygın nodal lenfomalarda testis tutulumuna daha sık rastlanırken, testisin primer lenfoması nadirdir. Nadir görülmesi nedeniyle primer testis lenfoması üzerine kontrollü prospektif randomize çalışmalar yapılamamıştır. Primer testis lenfoması olgularının %57'si evre I, %22'si evre II ve %21'i de evre III-IV olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu lenfomanın en sık rastlanan belirtisi ağrısız skrotal şişliktir. Erken evre hastalıkta standart bir tedavi mevcut değildir. Bu makalede, 82 yaşındaki erkek hastada saptanan primer testis lenfoması nadir görülmesi ve standart tedavi rejimlerinin olmaması nedeniyle literatür eşliğinde gözden geçirilerek sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma; radyoterapi; testis tümörleri;
antineoplastik birleşik kemoterapi protokolleri

ABSTRACT Primary non-Hodgkin lymphoma of testis is an rare disease. It is usually seen in elderly patients. Diffuse large B cell lymphoma is the most common histological type. Clinical stage is the most important prognostic factor. Primary testicular lymphoma (PTL) is infrequent whereas involvement of testis is common in nodal lymphomas. Fifty seven percent of cases with PTL present with stage I, 22% with stage II and 21% with stage III-IV. Randomized prospective controlled prospective studies are not available for treatment of PTL due to rarity of the disease. The most common presentation is painless scrotal mass. We hereby, report a case with PTL and reviewed the literature since it is a rare entity, and there are no standard treatment modalities.

Key Words: Lymphoma; radiotherapy; testicular neoplasms;
antineoplastic combined chemotherapy protocols

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(3):748-51

Primier testis lenfoması (PTL) tüm testis tümörlerinin %1-9'unu oluşturmaya karşın, 60 yaşın üstünde en sık görülen testis malignitesidir.¹ Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) en sık görülen histolojik tipidir.¹ Yaygın nodal lenfomalarda testis tutulumuna daha sık rastlanırken, testisin primer lenfoması nadirdir. Nadir görülmesi nedeniyle primer testis lenfoması üzerine kontrollü prospektif randomize çalışmalar yapılamamıştır. PTL olgularının %57'si evre I, %22'si evre II ve %21'i de evre III-IV olarak karşımıza çıkmaktadır.² Özellikle hastalığın I. ve II. evresinde standart bir tedavi yaklaşımı geliştirilememiştir. Hastalığın I. ve II. evresinde orşiek-

tomu sonrası doksorubisinli kemoterapi (KT) uygulaması önerilmektedir. İleri evre (evre III ve IV) hastalıkta ise kombinasyon kemoterapisi tercih edilen tedavi yaklaşımıdır. Bu makalede testiste primer olarak nadir görülen DBHL olgusu sunulmuştur. Olgu literatür eşliğinde gözden geçirilmiş, takip ve rituximab ile kombine KT tedavi yaklaşımının tartışılması amacıyla sunulmuştur.

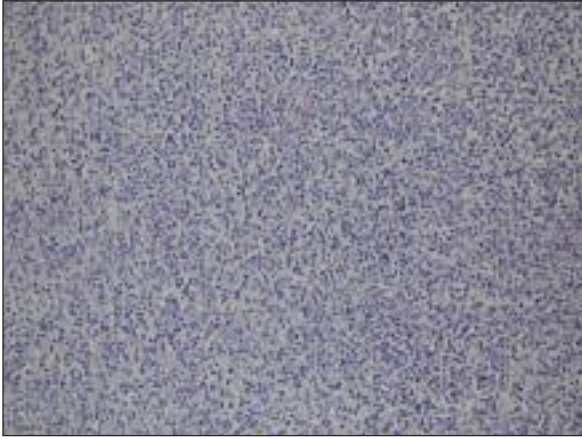
OLGU SUNUMU

Seksen iki yaşında erkek hasta, sağ testisinde iki ay önce tesadüfen fark ettiği şişlik nedeni ile üroloji kliniğimize başvurdu. Sağ hidrosel ön tanısı ile sağ hidroselektomi planlandı. Operasyon esnasında skrotum açılıp testise ulaşıldığında hastanın minimal hidroselinin mevcut olduğu, fakat testisinde hemen hemen tüm dokuyu kaplamış bir kitle tespit edildi ve testis tümörü şüphesi ile hastaya sağ yüksek orşiektomi operasyonu yapıldı. Yapılan histopatolojik incelemede testiste 7.9 x 5.3 x 5.3 cm büyüklüğünde, sarı gri renkte solid kesit yüzüne sahip tümöral lezyon izlendi. Histolojik kesitlerde testis parankimini tamamen ortadan kaldıran diffüz infiltrasyon göstermiş tümör tespit edildi. Arada seyrek seminifer tübüller görüldü. Tümör hücrelerinin tüm alanlarda benzer özellik gösterdiği, belirgin bir yapısal patern içermediği, iri vesiküler nükleuslu, belirgin nükleoller olan, bol mitoz içeren atipik hücrelerden oluştuğu tespit edildi. Yapılan immünohistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde CD45, CD20 yaygın ve kuvvetli pozitif, pax5 zayıf pozitif saptanırken, Pankeratin, PLAP (Plasental alkalen fosfat) negatif izlendi (Resim 1A, B). Tümör hücrelerinde Ki67 ile proliferasyon oranı %85 olarak saptandı. Bu bulgular üzerine olguya diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konuldu. Tümörün epididim invazyonu yaptığı, spermatik korda ve spermatik kord cerrahi sınırında tümörün varlığı ile tunika albuginea invazyonu saptandı. Yapılan fizik muayenede periferik lenfadenomegali, hepatosplenomegali tespit edilmedi. Oro-nazofarenks muayenesi normaldi. Laboratuvar değerlerinde hemoglobin 13.0 gr/dl (MCV 87.3 fL, MCH 27.1 pg, MCHC 31 g/dl), lökosit 5500/mm³ (%62 nötrofil, %21.5 lenfosit), sedimentasyon hızı 43 mm/h, LDH 375 UI/L

(normali: 190-380) şeklindeydi. AFP, CEA, β HCG, estradiol, FSH, LH, Prolaktin, DHEA-s, PSA seviyeleri normaldi. İdrar ve diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Tüm abdomen bilgisayarlı tomografide (BT) interaortakaval alanda 52 x 60 x 70 mm boyutlarında konglomere lenf nodları mevcuttu. Sağ böbrek parankiminin kontrastlanmasında gecikme, lezyon proksimalindeki sağ böbrek toplayıcı sistemi ve ureterinin dilate olduğu gözlemlendi (Resim 2). Hastanın toraks, sürrenal ve kranial BT'si normaldi. Bilateral kemik iliği biyopsisi normaldi. Testiste boyutu 8 cm'ye varan primer kitlenin bulunması, testis primerinin bölgesel yayılım paternini gösterecek şekilde aortakaval lenf nodu tutulumlarının olması ve bunların dışında nodal veya ekstranodal tutulumun bulunmaması nedeniyle, Ann Arbor evreleme sistemine göre evre IIE primer testis lenfoması olarak kabul edilen olguya RCHOP (siklofosamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon, rituximab) kombinasyon kemoterapisi başlandı. Hastanın üçüncü kür KT'sinden sonra çekilen tüm abdomen BT'sinde interaortakaval alandaki lenf nodunun 23 x 22 mm'ye gerilediği tespit edildi. Hastalığın KT'ye olumlu yanıt verdiği düşünülerek KT'nin altı küre tamamlanmasına karar verildi. Olgu operasyon sonrası yedinci ayında olup altıncı kür KT'sini almaktadır. Olgudan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır. Olgunun takibi tarafımızdan devam etmektedir.

TARTIŞMA

Testis maligniteleri içerisinde en sık germ hücreli tümörler görülmesine karşın, 60 yaş ve üzerinde lenfoma ön plana geçmektedir. Bilateral testis tutulumu %5-30 oranında görülebilir. En sık rastlanan belirti ağrısız skrotal şişliktir. Fizik muayenede çoğunlukla sınırları tam ayırt edilemeyen, ağrısız sert bir kitle tespit edilir. Ekstranodal metastaz tanısında veya hastalığın seyri sırasında gelişebilmektedir. En sık merkezi sinir sistemi (MSS), Waldayer halkası, cilt ve akciğer; daha nadir olarak prostat, böbrek, karaciğer, kemik iliği, plevra ve kemik tutulumu görülmektedir. Evre ve histolojik grade hastalığın prognozunu belirleyen en önemli etkenlerdir. Prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler; yaşa bağlı yetersiz organ fonksiyonları,



RESİM 1: A) Testiste diffüz infiltrasyon yapan iri nükleuslu atipik hücrelerden oluşan tümör izleniyor (HE x 100), B) Tümör hücrelerinde yaygın CD20 pozitifliği (DAB x 200).



RESİM 2: Üst abdomen BT: İnteraortakaval alanda 52 x 60 x 70 mm boyutlarında konglomere lenf nodu.

konstitüsyonel belirtilerin varlığı, primer tümörün 9 cm'den büyük olması, epididim ve spermatik kord tutulumu, bilateral testis tutulumu ve LDH düzeyinin yüksek olmasıdır.¹ Bizim olgumuzda da ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, iştahsızlık gibi konstitüsyonel belirtiler, epididim ve spermatik kord tutulumu vardır ve tümör çapı 9 cm'den küçüktür (Tümör çapı 7.9 cm).

Nadir görülmesi nedeniyle PTL'nin henüz standart bir tedavi yaklaşımı mevcut değildir. Evre IE ve IIE hastalıkta orşiektomi ile tedaviye başlanması önerilmektedir. Retroperitoneal bölgeye uygulanan adjuvan radyoterapiye (RT) rağmen evre IE ve IIE hastalıkta %70'e varan sıklıkta nüks görülmektedir. Nüksler genellikle takibin ilk iki yılında olmaktadır.³ Bu nüksler çoğunlukla sistemik olmaktadır. Zi-

etman ve ark.,⁴ 21 evre IE olgudan 10'una doksorubisinli kemoterapi (altı hastada CHOP, ikisinde CHOP- Bleomisin, 1'inde metotreksat, doksorubisin, siklofosamid, vinkristin ve bleomisin, birinde prokarbazin, metotreksat, sitarabin, bleomisin ve vinkristin) uygulamış, diğer 11 hastayı orşiektomi (altı hasta) veya RT (beş hasta) ile tedavi etmiştir. Rando-mize olmayan bu çalışmada, beşinci yılda hastaliksız sağ kalım kemoterapi alan grupta %75, diğer grupta %50 olarak belirlenmiştir. Liang ve ark.⁵ CHOP + para-aortik RT uyguladıkları 12 hastanın (yedi IE, beş IIE) ortalama yaşam süresini 40 ay olarak bildirmiştir. Bu ve benzeri çalışmaların sonuçları erken evre (IE ve IIE) hastalıkta doksorubisin içeren kemoterapi tedavisinin uygun bir yaklaşım olduğunu düşündürmektedir. Coiffier ve ark.nın 60 yaş üstü DBHL'de CHOP ile Rituximab+CHOP(R-CHOP) kombinasyonu karşılaştırılmış ve R-CHOP'un yaşam süresi, hastaliksız yaşam üzerine belirgin etkisinin gösterilmesi üzerine 60 yaş üstü DBBHL'de RCHOP standart tedaviyi oluşturmuştur.⁶ Benzer olarak Vural ve ark.da 12 hastalık serilerinde üç hastaya RCHOP tedavisi uygulamışlardır ve rituximab ile kombine kemoterapinin sonuçlar üzerine olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir.⁷ Biz de olgumuza orşiektomi sonrası rituximab ile kombine KT uyguladık. Rituximab anti CD20 monoklonal antikordur. Rituximab'lı kombine kemoterapinin sonuçlar üzerine olumlu etkisi olduğu konusunda çoğunluğunu olgu sunumları oluşturmasına karşın literatürde yapılan yayın sayısı giderek artmaktadır.⁷⁻⁹ Ancak Gundrum

ve ark. rituximab ile kombine kemoterpi verilmesinin olumlu bir etki oluşturmadığını bildirmişlerdir.¹⁰ Biz bu konuda daha geniş serili ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz ve RCHOP tedavisi alan olgumuzda hali hazırda her hangi bir nüks bulgusu mevcut değildir. Vakaların %5-35'inde karşı testiste de nüks görülebilmektedir. Bu nedenle bazı kliniklerde erken evredeki hastalarda, profilaktik skrotal RT rutin olarak uygulanmaktadır. Tüm evreler dikkate alındığında beş yıllık sağ kalım oranı %12'dir.¹¹ Diffüz büyük B hücreli lenfomada MSS tutulumu olabilmektedir. Profilaktik kranial RT'nin etkinliğini ortaya koyacak randomize çalışmalar henüz yapılamamıştır. Ayrıca Kranial RT ileri yaş grubundaki bu hastalarda ciddi nörotoksisteye neden olabilmektedir.

Özet olarak PTL'sinde erken evre olgularda orşiektomiye takiben uygulanan antrasiklinli kombine kemoterapi (\pm radyoterapi) uygulaması ile total ve hastaliksız yaşam süresi uzayabilmektedir. Ayrıca literatürdeki veriler değerlendirildiğinde profilaktik intratekal kemoterapi ve/veya radyoterapi ile skrotal radyoterapinin etkinliği olgu sayısının azlığı nedeniyle gösterilememiş olmasına karşın, karşı testis ve kraniumda yüksek nüks riski nedeniyle bu yaklaşımların profilaktik olarak uygulanmasının düşünülebileceği görülmektedir. Rituximab'lı kombine kemoterapinin sonuçlar ve prognoz üzerinde olumlu etkisi olabileceğini düşünüyoruz, ancak bu konuda kesin bir yargıya ulaşabilmek için geniş serili randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):259-69.
2. Gospodarowicz MK, Zucca E. Primary testis lymphoma. Presentation, treatment, patterns of failure and outcomes. *ASCO Educational Book*. 1st ed. Alexandria: ASCO; 2001. p.281-5.
3. Ikeda Y, Nakazawa S, Kudo M. Intracranial malignant lymphoma developing 20 years after total removal of testicular malignant lymphoma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1986;26(1):68-70.
4. 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):943-6.
5. 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.
6. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346(4):235-42.
7. Vural F, Cagircan S, Saydam G, Hekimgil M, Soyer NA, Tombuloglu M. Primary testicular lymphoma. *J Natl Med Assoc* 2007;99(11):1277-82.
8. Autorino R, Lamendola MG, De Sio M, Di Trolio RA, Ferraraccio F, Di Lorenzo G. A complete response with rituximab in metastatic diffuse large B-cell lymphoma of the testis: case report. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2007;20(2):401-3.
9. Boehme V, Schmitz N, Zeynalova S, Loeffler M, Pfreundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood* 2009;113(17):3896-902.
10. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5227-32.
11. Çiftçi H, Savaş M. [Primary testicular lymphoma: a case report and review of the literature]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6):984-7.