

OLGU BİLDİRİMİ

Olgu Sunumu: Primer Testis Lenfoması

Özkan KANAT*, Ender KURT**, Türkkan EVRENSEL***,
Şaduman Balaban ADIM****, Mutlu DEMİRAY*****, Güzin GÖNÜLLÜ*****,
Murat ARSLAN*****, Osman MANAVOĞLU*****

* Uzman Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD
** Uzman Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD
*** Doç. Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD
**** Uzman Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD
***** Uzman Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD
***** Uzman Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD
***** Uzman Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD
***** Prof. Dr, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Tıbbi Onkoloji BD

ÖZET

Primer testis non-Hodgkin lenfoması nadir görülen bir hastalıktır. Tüm testis malignitelerinin %1-9'unu oluşturur. Nadir görümesine rağmen, 60 yaşın üzerinde en sık görülen testis malignitesidir. En sık rastlanan histolojik tipi diffüz büyük B hücreli lenfomadır. Özellikle erken evre hastalıkta standart bir tedavi mevcut olmamakla birlikte, evre I ve II hastalıkta, orşiektomi sonrası doksorubisinli kemoterapi uygulaması önerilmektedir. İleri evre (evre III ve IV) hastalıkta kombinasyon kemoterapisi tercih edilen tedavi modalitesidir. Primer testis lenfomalı, 69 yaşındaki erkek hasta, hastalığın klinik özellikleri ve tedavi modaliteleri ile birlikte tartışmaya sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Lenfoma. Testis. Tedavi.

Primary Testicular Lymphoma

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma of the testis is an uncommon disease. It accounts for 1%- 9% of all testicular neoplasms. Despite this low overall incidence, it is the most common testicular malignancy over the age of 60. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common histological pattern among primary testicular lymphomas. Although there is not a standart therapy especially for stage I and II disease, treatment with doksorubicin-based chemotherapy following orchietomy is recommend in these stages. In advanced stages (III and IV), combination chemotherapy is the treatment of choice. Here, we report the case of a 69 -year- old man with primary testicular lymphoma and discuss the clinical features and treatment of this disease.

Key Words: Lymphoma. Testis. Treatment.

Primer testis lenfoması (PTL) tüm testis tümörlerinin %1-9'unu oluşturmasına karşın, 60 yaşın üstünde en sık görülen testis malignitesidir.¹ Çoğunlukla diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBHL) tipindedir.¹ PTL'nin nadir olmasına karşın yaygın nodal lenfomaların klinik sey- rinde testis tutulumuna daha sık rastlanır. Bir otopsi serisinde yaygın nodal lenfomalı 102 olgunun 19'unda (%18.6) testis tutulumu saptanmıştır.² İnternasyonal Ekstranodal Lenfoma Çalışma Grubu (IELÇG) verilerine göre, PTL olgularının %57'si evre I, %22'si II, %21'i III-IV olarak karşımıza çıkmaktadır.³ Tüm evre-

ler dikkate alındığında 5 yıllık sağ kalım oranı %12'dir. Olguların nadir olması nedeniyle prospektif randomize çalışmalar organize edilememiş, özellikle evre I ve II hastalıkta henüz standart bir tedavi modalitesi belirle- nememiştir. Ayrıca tam remisyon saptanan olgularda rölapsların sık olması, karşı testis ve santral sinir siste- mindeki rölapsların önlenmesine yönelik tedavilerin standartize edilmemiş olması da tedavide yaşanan sıkın- tılardır. Nadir görülen bu malignitede klinik özelliklerin ve tedavi modalitelerinin tartışılması amacıyla bu olgu sunuldu.

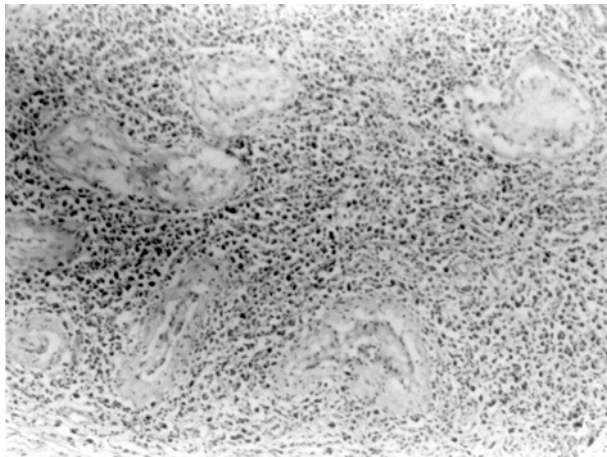
Geliş Tarihi: 28.03.2002
Kabul Tarihi: 30.09.2002

Uzman Dr. Özkan Kanat
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
16059 Görükle / BURSA
Tel: 224 4428400 – 1344
Fax: 224 4428049

Olgu

69 yaşında erkek hastaya, sağ testisinde tesadüfen fark ettiği yaklaşık 1 cm büyüklüğündeki, sert ve ağrısız bir kitle nedeniyle, Eylül 2000 tarihinde başvurduğu bir tıp merkezinde sağ yüksek inguinal orşiektomi yapılmış. Operasyon öncesi yapılan skrotal ultrasonografide, sağ

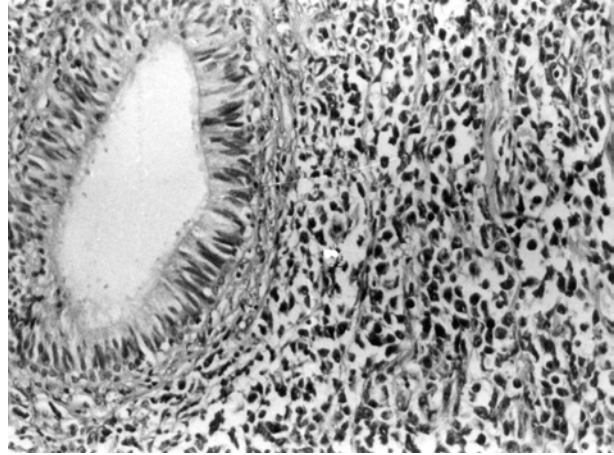
testis parankiminde 30 X 23 mm boyutlarında, lobüle konturlu, hipoekoik bir lezyon tesbit edilmiş. Sol testisin görünümü normal bulunmuş. Aynı merkezdeki histopatolojik değerlendirme ile testis lenfoma tanısı alan hasta adjuvan kemoterapi amacıyla merkezimize refere edilmiş. Merkezimizde testis dokusu histopatolojik olarak tekrar değerlendirildi ve hastaya non-Hodgkin diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısı konuldu (Resim 1, 2). Hastanın fizik muayenesinde periferik lenfadenomegali, hepatosplenomegali yoktu. Oro-nazofarenks muayenesi normaldi. Laboratuvar değerlerinde hemoglobin 10.6 gr/dl (MCV 84 fL, MCH 29 pg, MCHC 35 g/dl), lökosit 5600/mm³ (%76 nötrofil, %20 lenfosit, %4 çomak), trombosit 350000/mm³, sedimentasyon hızı 29 mm/h, LDH 244 UI/L (normali:190-380) şeklindeydi. İdrar ve diğer biyokimyasal değerleri normaldi. Abdominopelvik BT'de böbrek orta pol düzeyinden geçen kesitlerden başlayıp infrarenal kesitlere dek uzanım gösteren, aortakaval alanı doldurmuş, yaklaşık 9X7 cm boyutlarında, vena kava inferiorde önden bası yapan konglomere lenf nodları mevcut olan hastanın toraks ve kranial BT'si normaldi. Bilateral kemik iliği biyopsisi normaldi. Testiste boyutu 3 cm'ye varan primer kitlenin bulunması, testis primerinin bölgesel yayılım paternini gösterecek şekilde aortakaval lenf nodu tutulumlarının olması ve bunların dışında nodal veya eksranodal tutulumun bulunmaması nedeniyle Ann Arbor evreleme sistemine göre evre IIE primer testis lenfoması olarak kabul edilen olguya CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizon) kombinasyon kemoterapisi başlandı. Dört siklüs sonrası abdominal BT'de lenf nodlarının tamamen kaybolduğu gözlemlendi. Kemoterapi altı siklüse tamamlandı ve Mart 2001'de sona erdi. Skrotal, pelvik ve paraaortik radyoterapisi planlanmakta olan hasta, son kemoterapi siklusundan 30 gün sonra, yeni ortaya çıkan ateş yüksekliği ve hipotansiyon tablosu ile başvurdu. Laboratuvar incelemelerinde, lökositoz, transaminaz, billürinin, üre ve kreatinin düzeylerinin yüksek saptanması üzerine sepsis ön tanısı ile hasta kliniğimize yatırıldı. Uygun tıbbi destek ve tedavi sağlandı. Enfeksiyon odağı tesbit edilemedi. Abdominal USG'de karaciğerde iki adet izoekoik paternde, birbirine komşu, periferinde



Resim 1:

Testiste seminifer tubüller arasındaki intersitisyel alanda difüz lenfoma infiltrasyonu (HE x 100)

hipoekoik halosu olan nodüler lezyonlar ve lezyonların komşuluğunda sağ portal ven üst kesimde 49 x 48 mm boyutlarında, çeperi kalın ve düzensiz, periferinde hipoekoik alan gösteren ve çeperinde yer yer nodülasyonu bulunan kitle lezyonu izlendi. Batın içinde lenf nodları yoktu. Radyolojik görüntüleri ile metastaz imajı veren karaciğerdeki lezyonlar için, tanı amaçlı biyopsi planlanan hasta yatışının ikinci gününde multiorgan yetmezlik tablosu ile eksitus oldu.



Resim 2:

Epididimdeki bir tubül çevresinde difüz atipik lenfoid hücre infiltrasyonu (HE x 100)

Tartışma

Testiste en sık germ hücreli tümörler görülmesine karşın, 60 yaş üzerinde lenfoma ön plana geçmektedir. Hastaların %5-30'unda bilateral testis tutulumu olabilir. En sık rastlanan belirti ağrısız skrotal şişliktir. Ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, gece terlemesi, halsizlik ve iştahsızlık gibi konstitüsyonel semptomlara hastaların %25-40'ında rastlanır. Fizik muayenede çoğunlukla testisten tam ayırt edilemeyen, hassas olmayan sert bir kitle tesbit edilir. Skrotal ultrasonografi tanıda oldukça yararlı olup, normal testis dokusu homojen hiperekoik, lenfoma tutulumu ise hipoekoik olarak izlenir. Lenfoma, lokal olarak epididim, spermatik kord ve skrotum cildini invaze edebilir. Tanı anında veya hastalığın seyri sırasında ekstranodal metastaz gelişebilir. En sık merkezi sinir sistemi (MSS), Waldeyer halkası, cilt ve akciğer; daha nadir olarak prostat, böbrek, karaciğer, kemik iliği, plevra ve kemik tutulumu görülmektedir.

Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli faktörler evre ve histolojik graddir. Yaşa bağlı yetersiz organ fonksiyonları, konstitüsyonel semptomların varlığı, primer tümörün 9 cm'den büyük olması, epididim ve spermatik kord tutulumu, bilateral testis tutulumu ve LDH düzeyinin yüksek olması prognozu olumsuz yönde etkiler¹.

Hastalığın nadir olması nedeniyle standart bir tedavi modalitesi henüz mevcut değildir. Evre IE ve IIE hastalıkta orşiektomi ile tedaviye başlanmalıdır. İleri evre olgularda orşiektomi, sistemik tedavi ile tam remisyona elde edilinceye dek ertelenebilir. Evre I hastalık sadece

Primer Testis Lenfoması

orşiektomi ile tedavi edildiğinde, ilk iki yıl içinde hastaların büyük bir kısmında uzak rölapslar oluşmaktadır¹. Evre IE ve IIE'de retroperitoneal bölgeye uygulanan adjuvan radyoterapiye (RT) rağmen %70'e varan sıklıkta rölaps görülmektedir. Bu rölapslar çoğunlukla sistemik olmaktadır¹. Nadiren bildirilen retroperitoneal rölapsların nedeni olarak uygulanan RT dozunun 3500 cGy'den az olması gösterilmektedir^{4,5}. Connors ve ark,⁶ CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon) veya BACOP (Bleomisin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prednizon) kemoterapi rejimi uyguladıkları olgulardan evre I olanlarda skrotuma 30 Gy, evre II olanlarda skrotum, tüm pelvis ve paraaortik alana 35 Gy radyoterapi uygulamış ve orşiektomi ve radyoterapi uyguladıkları historik hasta grubuyla karşılaştırmıştır. 44 aylık izlemde toplam yaşam süresinin (%93'e karşılık %50) ve hastalıksız yaşam süresinin (%93'e karşılık %50) kemoterapi+radyoterapi uygulanan hastalarda daha iyi olduğunu bildirmiştir. Zietman ve ark,⁷ 21 evre IE olgudan, 10'una doksorubisinli kemoterapi (6 hastada CHOP, 2'sinde CHOP- Bleomisin, 1'inde metotreksat, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin ve bleomisin, 1'inde prokarbazin, metotreksat, sitarabin, bleomisin ve vinkristin) uygulamış, diğer 11 hastayı orşiektomi (6 hasta) veya RT (5 hasta) ile tedavi etmiştir. Randomize olmayan bu çalışmada, beşinci yılda hastalıksız sağkalım kemoterapi alanlarda %75, diğerlerinde %50 olarak belirlenmiştir. Liang ve ark⁸ CHOP + paraaortik RT uyguladıkları 12 hastanın (7 IE, 5 IIE) ortalama yaşam süresini 40 ay olarak bildirmiştir. Touroglou ve ark,⁹ evre IE 10 hastaya doksorubisinli kombinasyon kemoterapisi (± radyoterapi) uygulamış ve ortalama yaşam süresi 50 ay olarak bildirmiştir. Altı hasta sırasıyla 42, 50, 113, 141, 143 ve 153 ay tam remisyonda kalmıştır. Bu veriler erken evre (IE ve IIE) hastalıkta doksorubisinli kemoterapi rejimlerinin standart olarak kullanılmasının uygun bir yaklaşım olduğunu düşündürmektedir.

İleri evre hastalıkta tedavi şekli sistemik kemoterapi olmakla birlikte, hastaların çoğunun ileri yaşta olması, tümör yükünün fazlalığı, aşırı kilo kaybı, eşlik eden hastalıkların mevcudiyeti gibi faktörler kemoterapinin optimal dozda uygulanmasını sınırlamaktadır.

Bütün evreler göz önünde tutulduğunda, olguların %5-35'inde karşı testiste rölapsın görülmesi nedeniyle bazı merkezlerde erken evre olgularda, profilaktik skrotal RT rutin olarak uygulanmaktadır. Bir seride¹⁰ profilaktik skrotal radyoterapi uygulanan 26 hastada karşı testiste rölaps olmamış, buna karşın profilaksi yapılmayan 24 hastanın 3'ünde (%12.5) rölaps gelişmiştir. Rutin olarak uygulanan RT, testiküler nüksü azaltmakla birlikte, özellikle genç hastalar için problem olan, gonadal disfonksiyona neden olmaktadır. Fonseca ve ark'¹¹ olgularının %32'inde MSS'de nüksün saptanmış olması (bu olguların %38'i evre IE), santral sinir sistemine yönelik profilaksinin de gerektiğini düşündürmektedir. Özellikle diffüz büyük B hücreli lenfomada MSS tutulumu riski daha fazladır. Uygun olan profilaksi şekli henüz belirlenmemiştir. Nükslerin çoğunlukla beyin

parankiminde oluşması nedeniyle intratekal tedaviler yeterli olmayabilir. Profilaktik kranial RT'nin etkinliğini ortaya koyacak randomize çalışmalar henüz yapılmamıştır. Ayrıca ileri yaş grubundaki bu hastalarda kranial RT ciddi nörotoksisiteye neden olabilir. MSS profilaksisi, evresi ne olursa olsun primer tedaviden sonra tam remisyona giren hastalarda düşünülebilir. ELÇG,³ 373 PTL olgusunu analiz etmiş, olguların %34'üne profilaktik skrotal radyoterapi, %18'ine profilaktik intratekal kemoterapi uygulanmış olduğunu ve skrotal radyoterapinin hem total hem de hastalıksız yaşam süresini, intratekal kemoterapinin ise hastalıksız yaşam süresini uzattığını belirtmiştir.

Sonuç olarak, optimal tedavi modalitesi henüz belirlenmemiş bu hastalıkta, erken evre olgularda orşiektomiye takiben uygulanan antrasiklinli kombine kemoterapi (± radyoterapi) uygulaması ile total ve hastalıksız yaşam süresi uzamaktadır. Bu nedenle erken evre olgularda da sistemik kemoterapi uygulanmalıdır. Bunun yanında profilaktik intratekal kemoterapi ve/veya radyoterapi ve skrotal radyoterapinin etkinliği olgu sayının azlığı nedeniyle gösterilememiş olmakla birlikte eldeki mevcut veriler, karşı testis ve kraniumda yüksek rölaps olasılığı nedeniyle profilaktik tedavilerin uygulanmasının uygun bir yaklaşım olacağı izlenimini vermektedir.

Kaynaklar

1. Shahab N, Doll DC: Testicular Lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):259-266.
2. Givler RL: Testicular involvement in leukemia and lymphoma. *Cancer* 1969;23:1290-1295.
3. Gospodarowicz MK, Zucca E: Primary testis lymphoma. Presentation, treatment, patterns of failure and outcomes. ASCO educational book. 2001; 281-285.
4. Ostronoff M, Soussain C, Zambon E, et al. Localized stage non-Hodgkin's lymphoma of the testis: A retrospective study of 16 cases. *Nouv Rev Fr Hematol* 1995; 267-272.
5. Duncan PR, Chea F, Gowing NF, Mc Elwain TJ, Peckham MS. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle. A clinical pathologic study of 24 cases. *Cancer* 1980; 45: 1578-1584.
6. Connors JM, Klimo P, Voss N, Fairey RN, Jackson S. Testicular lymphoma: Improved outcome with early brief chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:776-781.
7. Zietman AL, Coen JJ, Ferry JA, Scully RE, Kaufman DS, McGovern FG. The management and outcome of stage IAE non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *J Urol* 1996; 155: 943-946.
8. Liang R, Chiu E, Loke SL. An analysis of 12 cases of non-Hodgkin lymphomas involving the testis. *Ann Oncol* 1990; 1: 383.
9. Touroglou N, Dimopoulos MA, Younes A, et al. Testicular lymphoma: Late relapses and poor outcome despite doxorubicin based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1361-1367.
10. Lippuner T, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Testicular lymphoma: Pattern of failure after long-term follow up. VII. International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, Switzerland. *Ann Oncol* 1999; 10: 63.
11. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000; 88: 154-161.