

A primer testicularis non-Hodgkin-lymphoma felismerése és kezelése

Romics Miklós dr.¹ ■ Demeter Judit dr.²
Romics Imre dr.¹ ■ Nyirády Péter dr.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
¹Urológiai Klinika, ²I. Belgyógyászati Klinika, Hematológia, Budapest

A primer testicularis non-Hodgkin-lymphoma igen ritka, főleg időskorban előforduló betegség, amely 1%-át adja az összes non-Hodgkin- és 2%-át az extranodalis lymphomáknak, a heretumoroknak pedig összesen 5%-ában fordul elő. Az entitást először 1866-ban írták le, ám a mai napig igen ritka és multidiszciplináris terápiát igénylő kórallapot, amely az időben megkezdett és adekvát kezelés nélkül letális lehet. A szerzők a testicularis non-Hodgkin-lymphoma felismerését, tulajdonságait és a társszakmák bevonásával történő kezelési lehetőségeit kívánják bemutatni egy általuk kezelt 68 éves beteg esetén keresztül, aki a primer testicularis non-Hodgkin-lymphoma felismerését követően orchidectomiában, majd kemo- és radioterápiában részesült. A kezelést követő kontroll PET-CT és liquorvizsgálat nem talált daganatot vagy patológiás sejtalakokat, a kezeléssel a lymphoma teljes remisszióját érték el. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(2), 69–71.

Kulcsszavak: primer, testicularis, non-Hodgkin-lymphoma

Diagnosis and treatment of primary testicular non-Hodgkin lymphoma

The primary testicular non-Hodgkin lymphoma, which has been first described in 1866, is a very uncommon type of urological neoplasia occurring mostly in the elderly ages. It only gives 5% of the testicular tumors, 2% of extranodal lymphomas, and barely 1% of all non-Hodgkin diseases. Patients with testicular non-Hodgkin lymphomas need prompt multidisciplinary aid because without treatment the outcome can be unfavorable. The authors discuss the attributes, diagnostic modalities and treatment options of the primary testicular non-Hodgkin lymphoma and present a case of a 68-year-old patient who underwent orchietomy, chemo- and radiotherapy after having been diagnosed with the tumor. The follow-up PET-CT and cerebrospinal fluid analysis found no further sign of the disease, and complete remission has been achieved.

Keywords: primary, testicular, non-Hodgkin lymphoma

Romics, M., Demeter, J., Romics, I., Nyirády, P. (2014). [Diagnosis and treatment of primary testicular non-Hodgkin lymphoma]. *Orv. Hetil.*, 155(2), 69–71.

(Beérkezett: 2013. november 4.; elfogadva: november 21.)

Rövidítések

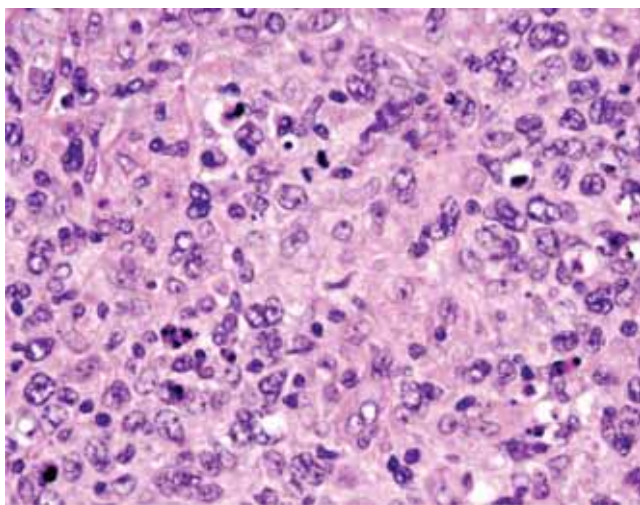
AFP = alfa-fetoprotein; β -HCG = humán choriogonin- β ; CHOP = cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin és prednison; LDH = laktátdehidrogenáz; TNHL = testicularis non-Hodgkin-lymphoma

A primer testicularis non-Hodgkin-lymphomát (TNHL), amely szemben más heredaganatokkal, főként idősebb

korban fordul elő, először 1866-ban *Malassew* és *Curling* írta le. A TNHL a leggyakrabban előforduló primer és szekunder heretumor 50 éves kor felett, ám a heredaganatoknak csak 5%-át teszi ki. A TNHL a non-Hodgkin-lymphomák 1%-át, míg az extranodalis lymphomák csupán 2%-át alkotja, de felismerése rendkívül fontos, ugyanis kezelés nélkül a beteg halálához vezet [1, 2]. Szintén fontos megjegyezni, hogy a heredaganatok közt

ez a tumortípus jelenik meg leggyakrabban (közel 10%-ban) bilaterális formában [3].

A TNHL-lel diagnosztizált betegek leggyakoribb panasza az első orvos–beteg találkozás alkalmával az egyik vagy mindkét here duzzanata, másodsorban ismeretlen okú testtömegcsökkenést, továbbá lázat és éjszakai izzadást említene [4]. A daganat irreguláris, hipodenz inhomogenitást mutat az ultrahangképen, amely általában már a kezdetekkor felveti a malignitás gyanúját. A testicularis lymphoma elkülönítése a germinális tumoroktól képalkotó technikával általában nem könnyű, ám jellemző, hogy a TNHL ultrahangképe sokkal lobuláltabb, mint más tumorgyanús szöveteké. A heredaganatokra jellemző tumormarkerek, mint az alfa-fötóprotein (AFP), humán choriogonin- β (β -HCG) a laboratóriumi vizsgálatok során általában nem mutatnak eltérést, a laktátdehidrogenáz- (LDH-) emelkedés mértéke pedig a tumor agresszivitásának függvénye [3, 5]. A kórszövettani képen a malignus sejtek méretesek, gyér citoplazmában igen nagy sejtmag foglal helyet, az immunhisztokémiai festés CD45- (leukocytantigén), CD20- (B-sejt-marker) és bcl- (B-cell lymphoma „6”) pozitivitással hívhatja fel a vizsgáló patológus figyelmét a lymphoma lehetőségére. A mikroszkópos vizsgálat (az esetek több mint 70%-ában) a diffúz nagy B-sejtes lymphoma képét veti fel (1. ábra). Emellett leírtak follicularis lymphomát, plasmocytomát, lymphoblastos és Burkitt-sejtes lymphomát is [6]. A testicularis lymphoma stádiumának besorolására, mint más, lymphocyták malignus burjánzásával járó kórok esetében, az Ann Arbor stádiumbeosztást használjuk: az I. és II. stádiumok esetében a rosszindulatú folyamat csak a diafragma egyik oldalán mutatható ki, míg III. és IV. stádiumokban már vagy diffúz szisztémás terjedést, vagy szervrendszerekbe (főleg tüdőbe, lépbe) történő infiltrációt látunk [7]. Az esetek többségében a betegség már I–II. stádiumban felismerésre kerül, a nemzetközi



1. ábra | Primer testicularis lymphoma mikroszkópos képe: megfigyelhetőek a méretes nucleusok és a sovány citoplazmaszegély

szakirodalom csak elenyésző számban számol be megkésett diagnózisról. A stádiumbeosztás meghatározására lymphomák esetében, egyre szélesebb körben javasolt a PET-CT, de testicularis lymphomák esetében igen kevés adat áll rendelkezésünkre ezen vizsgálómódszer diagnosztikai értékéről [2].

A primer testicularis lymphoma multimodális terápiás stratégiát igényel. Retrospektív vizsgálatok eredményei tették egyértelművé, hogy egyedüli sebészi vagy radioterápiával kombinált kezelés szuboptimális, még I. és II. stádiumú betegek esetében is. Korai (I. és II.) stádiumban a javasolt kezelés kasztráció és adjuváns kemoterápia: a nemzetközi ajánlás a legnagyobb sikerrel kecsegtető CHOP-protokoll (cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin és prednison, rituximabbal kiegészítve) [2]. Emellett profilaktikus heretáji besugárzás javasolt a remisszió elkerülésére. Előrehaladott esetekben (III. és IV. stádiumok) a gyógyszeres kezelés választandó elsősorban (standard anthracyclinalapú kemoterápia és rituximab), a besugárzás értéke ekkor már vitatott. Az intrathecalis kemoterápia azonban minden esetben ajánlott a központi idegrendszer érintő relapsus megelőzése érdekében [8]. A relapsusok kezelésének nincs elismert módja, mivel nincs olyan prospektív vizsgálat, amely bizonyította volna egyik vagy másik terápiás előnyét a másikkal szemben. Remisszió esetében a helyes kezelés megválasztásakor olyan faktorokat is figyelembe kell vennünk, mint a beteg életkora, általános állapota vagy az előző kezelések kimenetele. A betegség kiújulása esetén a nemzetközi szakirodalom rituximabkezelést javasol, szükség szerint palliatív terápiával kiegészítve [9].

Esetbemutató

A 68 éves beteg bilaterális heremegnagyobbodás és akaratlan testtömegcsökkenés panaszával fordult hozzánk. Fizikális vizsgálat során férfikölnyre duzzadt bal és enyhén megnagyobbodott jobb oldali herét találtunk. Az ultrahangvizsgálat során a testis állományában inhomogenitást véltünk felfedezni, amely felvetette lymphoma lehetőségét. A herefüggelékekben nem látunk hasonló elváltozást. Képalkotó vizsgálatokkal más régióban nem véltünk felfedezni tumorgyanús elváltozást, így a betegség stádiuma I–E volt, mivel tumoros infiltrációt csak egy helyen, extranodalisan tapasztaltunk. A tumormarkerek (AFP, β -HCG és LDH) a kóros szint alatt voltak.

Első lépésben a bal here műtéti feltárását és eltávolítását terveztük, ám azt a beteg vérnyomásáskiugrásai miatt első ízben el kellett halasztanunk. A vérnyomás beállítása után végeztük el a műtetet, és az eseménytelen posztoperatív szak után a beteg otthonába távozott.

A szövettani vizsgálat diffúz nagy B-sejtes lymphomát talált (Ki-67-tel csaknem 100%-os, élénk pozitivitást mutatott), így betegünk további ellátására egyetemünk I. Belgyógyászati Klinikájának Hematológiai Osztályára

irányítottuk. Crystabiopszia és PET-CT vizsgálat történt, amelynek során csontvelősejtjei között a CD19-pozitív B-sejtek aránya 1% alatti volt, ám képkötő vizsgálat a jobb herében lymphomás érintettséget vélt felfedezni. Ezt követően klinikánkon kontroll-ultrahangvizsgálatot végeztünk, és a jobb herében egy, körülbelül 1,5 cm-es, lymphomára gyanús képletet találtunk. Ennek ismeretében az I. Belgyógyászati Klinika Hematológiai Osztályán R-CHOP- (rituximab, cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin és prednison) terápiát kezdtek, amit minden második ciklusban intrathecalis methotrexatprofilaxissal egészítették ki. Emellett a kemoterápia befejeztét követően az ellenoldali testis irradiációját javasolták. Methotrexat beadásakor vett liquor laboratóriumi, flow citometriás vizsgálata már a központi idegrendszer lymphomás érintettségét igazolta. Az első ciklus kemoterápia után grade III neutropenia (ANC 617/ μ l) alakult ki, amire a beteg 48 MU Nivestimet és antibiotikus kezelést kapott. Egyéb szövödmény a kemoterápia során nem igazolódott. Az ötödik kezelés után a liquorban nem találtak patológiás sejtalakokat, és ultrahangon sem láttunk kóros eltérést.

Megbeszélés

A primer non-Hodgkin-heretumor felismerése – tekintve igen ritka megjelenését (intézetünkben az utóbbi húsz évben összesen négy ilyen tumortípus fordult elő) – nem könnyű feladat. Tapasztalt klinikust, patológust és hematológust kíván a pontos diagnózis és korrekt kezelés. Klinikai szempontból típusos tünete nincs, az ultrahangkép szintén nem teszi egyértelművé a diagnózist. Egyedül bilaterális megjelenése veti fel a daganat multicentrikus, lymphogen eredetét, mivel a két here között közvetlen nyirok- vagy vénás összeköttetés nincs. A primer testicularis lymphoma további jellemzője a központi idegrendszerbe történő terjedés is, amely intrathecalis kemoterápiát igényel. Infiltrálhat azonban más extranodalis szervekbe is, mint a bőrbe, tüdőbe, pleurába, a Waldeyer-gyűrűbe és a szembe, de lokálisan is beszűrheti a mellékherét és a funiculust. A betegség kezelése minden esetben multidiszciplináris, azonban az agresszív terápia ellenére is gyakran rossz prognózisú. Még lokalizált tumor esetében is 50% az aránya a két éven belül megjelenő relapsusnak. A kezelés jó végkiemenetelét a fiatal életkor, az egy területre lokalizált betegség, a kis tumorméret és alacsonyabb tumorgrade

mellett a mellékhere és a funiculus tumormentessége ígéri. Fentiek alapján az általunk bemutatott beteg jó prognosztikai faktorokkal rendelkezett, hiszen alacsony stádiuma mellett mentes volt a herefüggelékek vagy más szervek érintettségétől.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy – randomizált kutatás hiányában – a terápiás elvek csupán retrospektív tanulmányok eredményeire alapozottak. A betegség prognózisa – a kombinált sebészi, radiológiai és kemoterápiás kezelés ellenére – továbbra is rossz, ezért a TNHL ellátása komoly kihívást jelent mind az urológusnak, mind a hematológusnak.

Irodalom

- [1] Hurley, L. J., Burke, C. R., Shetty, S. K., et al.: Bilateral primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis. *Urology*, 1996, 47, 596–598.
- [2] Zouhair, A., Herrmann, E., Ugurluer, G., et al.: Primary testicular lymphoma. *Swiss Med. Wkly*, 2010, 140, w.13076.
- [3] Bhatia, K., Vaid, A. K., Gupta, S., et al.: Primary testicular non-Hodgkin's lymphoma – a review article. *Sao Paulo Med. J.*, 2007, 125, 286–288.
- [4] Lantz, A. G., Power, N., Hutton, B., et al.: Malignant lymphoma of the testis: a study of 12 cases. *Can. Urol. Assoc. J.*, 2009, 3, 393–398.
- [5] Mlika, M., Chelly, I., Benrbouma, M., et al.: A primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belonging to the germinal center B-cell-like group. *J. Clin. Med. Res.*, 2010, 2, 47–49.
- [6] Al-Abadi, M. A., Hattab, E. M., Tarawneh, M. S., et al.: Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belongs to the nongerminal center B-cell-like subgroup: A study of 18 cases. *Mod. Pathol.*, 2006, 19, 1521–1527.
- [7] Zicherman, J. M., Weissman, D., Gribbin, C., et al.: Best cases from the AFIP: primary diffuse large B-cell lymphoma of the epididymis and testis. *Radiographics*, 2005, 25, 243–248.
- [8] Miller, T. P., Dahlberg, S., Cassidy, J. R., et al.: Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 21–26.
- [9] Jenkins, D. J., Wolever, T. M., Rao, A. V., et al.: Effect on blood lipids of very high intakes of fiber in diets low in saturated fat and cholesterol. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 21–26.
- [10] Autorino, R., Lamendola, M. G., De Sio, M., et al.: A complete response with rituximab in metastatic diffuse large B-cell lymphoma of the testis: case report. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2007, 20, 401–403.

(Romics Miklós dr.,
Budapest, Üllői út 78/B, 1082
e-mail: miklos_romics@gmx.com)