

UDK 616.68-006.44  
COBISS.SR-ID 266450188

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 2 (2018), str. 72-76.

## DIFUZNI B KRUPNOĆELIJSKI LIMFOM TESTISA, PREZENTOVAN KAO FLEBOTROMBOZA

### PRIMARY TESTICULAR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, PRESENTED AS PHLEBOTHROMBOSIS

*Snežana B. Knežević (1) 1969, Bojana Č. Trikoš (1) 1982, Ivan Z. Gajović (2) 1984,*

(1) DOM ZDRAVLJA KRALJEVO, (2) SPECIJALNA HIRURŠKA BOLNICA „SVETI NIKOLA“ RATINA, KRALJEVO

**Sažetak:** Primarni testikularni limfom čini 1-2% non Hodgkinovih limfoma, 4% ektranodalnih limfoma i 1-10% testikularnih neoplazmi. Najčešći histološki tip je difuzni krupnoćelijski B limfom i ima predilekciju na kontralateralnu stranu, centralni nervni sistem, kožu i pleuru. Neuobičajena je i agresivna forma limfoma sa godišnjom incidencom 0,09-0,26 slučajeva na 100 000. Naš pacijent, star 62 godine, 2010. godine dolazi na pregled zbog problema sa izrazitim otokom, bolom i crvenilom desne noge celom dužinom. Objektivnim pregledom desne ingvinalne jame palpira se tumorska masa iznad ligamenta Pouparta, koja vrši kompresiju na venu Iliacu communis. Detaljnim pregledom otkrivamo bezbolan otok desnog testisa. Upućen urologu radi evaluacije tumorske mase, radiologu na kolor dopler krvnih sudova noge, laboratoriju, rendgen grudnog koša i ehosonografski pregled abdomena. Urolog dopunjava dijagnostiku ehosonografijom testisa, kompjuterizovanom tomografijom abdomena i tumor markerima iz periferne krvi. Kolor dopler pokazuje prisustvo organizovanih masa vena noge, sa manjim parijetalnim protokom, uz efekat spoljašnje kompresije tumorom iznad ligamenta Pouparta i uvećane ingvinalne limfne žlezde. Lečen niskomolekularnim heparinima tokom dijagnostike. Laboratorija i rendgen pluća uredni. Kompjuterizovana tomografija abdomena vizualizuje tumorsku masu desnog testisa 75x50 mm i desnog ingvinuma 107x87 mm. Na odeljenju urologije operativno odstranjen desni testis. Dijagnostikovao je Non Hodgkin lymphoma diffusum large B-cell IIA CS E. Prikazan nadležnom konzilijumu koji određuje 8 ciklusa hemoterapije rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon i intratekalnu profilaksu. Kompjuterizovana tomografija pokazuje da su se, nakon sprovedene hemoterapije, tumorske mase u potpunosti povukle. Pacijent se odlično oseća, dolazi na redovne kontrolne preglede i sedam godina nakon sprovedenog lečenja nema recidiva.

**Ključne reči:** limfom, primarna zdravstvena zaštita, testis, hemoterapija.

**Summary:** Primary testicular lymphoma makes 1-2% of all non-Hodgkin's lymphomas, 4% of extranodal lymphoma and 1-10% of testicular neoplasma. The most common histological type is the diffuse large B-cell lymphoma and has the predilection of the contralateral side, central and neural system, skin and pleura. It is an unusual and aggressive form of lymphoma with the annual incidence of 0.09-0.26 cases in 100 000. Our patient, 62 years of age, came in for a check-up because of a problem with an intense pain, swelling and redness of his entire right leg. An objective examination of the right inguinal canal shows a tumor mass above Poupart's ligament, which presses the vein Iliac communis. A detailed examination shows a painless swelling of the right testicle. The patient is referred to a urologist to evaluate the tumor mass, to the radiologist for a Doppler ultrasonography of the blood vessels in the leg, to the laboratory, an X-ray scan of the chest and an ultrasonography examination of the abdomen. Urologist adds to the diagnosis the scrotal ultrasonography, computed tomography of the abdomen and the pelvis and tumor markers from the blood. Doppler ultrasonography shows presence of organized leg vein mass, with smaller parietal flow with the effect of external compression caused by the tumor above Poupart's ligament and an enlarged inguinal lymph nodes. Patient is treated with low molecular heparin

Adresa autora: Snežana Knežević, Dom zdravlja Kraljevo, Kraljevo

E-mail: lesta59@yahoo.com

Rad primljen: 25.05.2018. Elektronska verzija objavljena: 01.08.2018.

www.tmg.org.rs

during diagnosis. Laboratory and lung X-ray are fine. Computed tomography of the abdomen visualizes a tumor mass of the right testicle 75x50 mm and right inguinal 107x87 mm. Right orchidectomy was done at the urology department. Non Hodgkin lymphoma diffusum large B-cell IIA CS E was diagnosed, shown to the authorized consillium that assigned 8 cycles of chemotherapy with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone and intrathecal prophylaxis. Computed tomography shows that the tumor masses have entirely withdrawn after chemotherapy. Patient feels great, comes in for regular check-ups and seven years after therapy no recurrence.

**Key words:** lymphoma, primary health care, testis, chemotherapy.

#### UVOD

Difuzni B krupnoćelijski limfom (DLBCL) je neoplazma srednjih ili velikih B limfoidnih ćelija, difuznog tipa rasta, sa jedrima iste veličine kao kod makrofaga ili dva puta veća nego kod limfocita [1]. Bolest se prezentuje kao brzorastuća nodalna ili ekstrapodalna tumorska masa, kod imunokompetentnih i pacijenata sa različitim oblicima imunosupresije [2]. Obično nastaju kao primarni, ali mogu nastati i transformacijom limfoma pri čemu je imunodeficijencija signifikantni faktor rizika [1]. Medijana je sedma decenija života, nešto češće kod muškaraca [1, 3, 4]. Najčešće ekstrapodalne lokalizacije su gastrointestinalni trakt, kosti, testis, slezena, Waldeyer prsten, pljuvačne žlezde, jetra, štitasta žlezda, bubrezi i nadbubrežne žlezde. Primarni testikularni DLBCL i limfom centralnog nervnog Sistema (CNS) se biološki preklapaju [1].

Primarni testikularni limfom (PTL) čini 1-2% NHL, 4% ekstrapodalnih limfoma i 1-10% testikularnih neoplazmi [5, 6]. Najčešći histološki tip je DLBCL i ima predilekciju na kontralateralnu stranu i centralni nervni sistem, kožu i pleuru [7]. Neuobičajena je i agresivna forma NHL sa godišnjom incidencom 0,09-0,26 slučajeva na 100 000 [8]. Uobičajena prezentacija tumora je bezbolno uvećanje jednog testisa, sa epizodom epididimitisa ili pojavom hidrocele, u trećini slučajeva. Najčešća veličina tumora u vreme otkrivanja je oko 6 cm [8]. Većina obolelih ima lokalizovanu bolest, stadijum 1 ili 2 [1, 8]. Kod pacijenata sa ranim stadijumom bolesti, bez bulky masa, nakon primene hirurške i hemoterapije petogodišnje preživljavanje je 74% [5]. Uspeh lečenja zavisi od otkrivanja bolesti u ranim stadijumima. Najveći broj takvih bolesnika treba da bude otkriven u primarnoj zdravstvenoj zaštiti gde svaki bezbolni otok testisa treba eksplorirati, da se isključi malignitet [9].

#### PRIKAZ BOLESNIKA

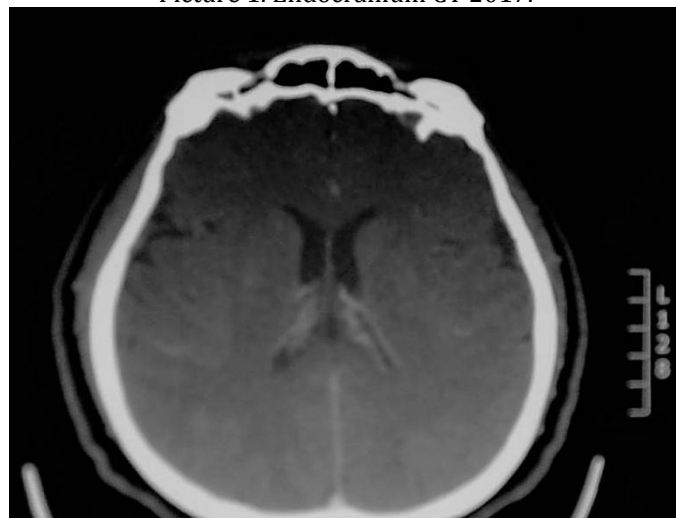
Pacijent, 62 godine, u martu 2010. godine dolazi na pregled zbog problema sa izrazitim otokom, bolom i crvenilom desne noge celom dužinom. Arterijske pulzacije se pipaju na svim referentnim tačkama. Noga topla, lividna, edematozna, stiće se utisak duboke venske tromboze. Objektivnim pregledom desne ingvinalne jame palpira se tumorska masa iznad ligamenta Pouparta, koja može da vrši kompresiju na venu Iliacu communis. Detaljnom anamnezom saznajemo da pacijent već neko vreme ima otok desnog testisa, što je odugovlačilo njegovu odluku da se javi na pregled. Komorbiditeti, Diabetes mellitus, na insulinskoj terapiji. Ostali objektivni nalaz je uredan. Upućen urologu radi evaluacije tumorske mase, radiologu na kolor Doppler krvnih sudova noge (CDS) i ingvinalne jame, u laboratoriju, na rendgen grudnog koša (RTG) i ehosonografski pregled (EHO) abdomena. Urolog dopunjava dijagnostiku sa EHO testisa, kompjuterizovanom tomografijom (CT) abdomena i male karlice i tumor markerima iz periferne krvi. CDS krvnih sudova desne noge pokazuje prisustvo organizovanih masa vene Iliaca communis, vene Iliaca externa i vene Femoralis communis, sa manjim parijetalnim protokom uz efekat spoljašnje kompresije tumorom iznad ligamenta Pouparta i uvećane ingvinalne limfne žlezde. Dijagnoza: Phlebothrombosis profunda, lečen niskomolekularnim heparinima tokom dijagnostike. Laboratorijske analize: SE 62, Le 4,6, Er 4,1, Hmg 127, Tr 346, Fib 8,1, proteini 57, ostali biohemijski nalaz i tumor markeri u fiziološkim granicama. Rendgen pluća normalan. EHO i CT abdomena ukazuju na tumorsku masu desnog testisa 75x50 mm i u desnom ingvinumu 107x87 mm. Na odeljenju urologije lečen operativnim odstranjenjem desnog testisa i patohistološki (PH) i imunohistochemijski kao i revidiran nalaz glase: Non Hodgkin lymphoma diffusum large B-cell IIA CS E (testis lat dex). Prikazan nadležnom

Konzilijumu koji određuje hemoterapiju (HT) po protokolu R-CHOP (rituksimab (700 mg), ciklofosfamid (750 mg/m<sup>2</sup>), doksorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>), vinkristin (2 mg) i prednizolon (40 dva puta dnevno od drugog do petog dana) kao i intratekalnu profilaksu sa četiri doze metotreksata uz suportivnu terapiju. Do kraja 2010. godine primio 8 ciklusa HT koje je solidno podneo, praćene očekivanom mučninom i blagim padom u krvnoj slici. Kontrolni CT abdomena po isteku terapije je zadovoljavajući:

Tumorske mase su se u potpunosti povukle, manji konglomerat limfnih žlezda uz musculus Iliacus dex, vide se limfne žlezde do 10 mm peripankreatično, paraaortalno i parakavalno, mezenterični limfni nodusi do 10 mm, u ingvinalnim regijama pojedinačni limfni nodusi, homogene strukture. Pacijent se odlično oseća sedam godina nakon sprovedene terapije limfoma, javlja se na redovne zakazane kontrolne preglede i nema znakova recidiva bolesti.

Slika 1. CT endokranijuma 2017.

Picture 1. Endocranium CT 2017.



#### DISKUSIJA

Primarni DLBCL testisa se obično prezentuje kao jednostrano bezbolno uvećanje testisa. Ima sklonost da zahvati i drugi testis [1]. B simptomi: znojenje, povišena telesna temperatura, malaksalost, pospanost, umor, pad apetita, gubitak telesne težine više od 10% tokom 6 meseci se sreću u trećini slučajeva i loš su prognostički znak [1, 7]. Pokazuje sklonost ka metastazama u CNS, kožu i pluća [7]. Preporučuje se detaljan pregled kože na prisustvo metastaza, radioimidžing glave i grudnog koša [10].

Stadijum bolesti i godine starosti su signifikantni prognostički faktor, Internacionalni prognostički indeks (IPI), ostaje validan prognostički faktor, premda su nove varijacije indeksa opisane kao bolje za identifikovanje većeg rizika kod obolelih [11]. Postoje pokušaji modifikacije standardnog IPI poput godinama prilagođeni IPI i revidirani IPI [12]. Navedeni klinički prognostički parametri su posebno primenljivi u kliničkim

studijama, međutim, nisu od značaja kod individualizacije terapije [12]. IPI kod DLBCL testisa dodatno ograničava to što je dve trećine obolelih u stadijumu I ili II [5]. Drugi klinički prognostički faktori, povezani sa lošim ishodom, su bulky mase >10 cm, ženski pol, nedostatak D vitamina, nizak indeks telesne težine, povišene vrednosti monoklonalnih IgM proteina, niski leukociti i zahvaćenost koštane srži [13]. Ektranodalna lokalizacija limfoma na testisu kao i zahvaćenost koštane srži povećavaju rizik od širenja bolesti na CNS pa se u nekim centrima preporučuje intratekalna profilaksa, što je primenjeno i u našem slučaju [1,14].

Patohistološki razlikujemo tri morfološke varijante tumora: centroblastičnu, imunoblastičnu i anaplastičnu [1]. Podela DLBCL na ćelije porekla germinativnog centra (GCB) i profil aktiviranih B ćelija (ABC) ima klinički značaj, jer GCB tip ima značajno bolji ishod, sa petogodišnjim preživljavanjem 60% u odnosu na 35% kod ABC [1]. DLBCL tumorske ćelije testisa

ispoljavaju CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5, Bcl2 je pozitivan u 70% slučajeva a Bcl6 je retko pozitivan [4]. Bcl2 je protein antiapoptoze, neophodan u razvoju i diferencijaciji zdrave B ćelije. Visoke doze Bcl2 se otkrivaju na rezistentnost tumorskih ćelija na hemoterapiju. Visok proliferativni indeks, Ki-67 povezan je sa lošijim preživljavanjem i brzim tokom bolesti [1]. Visok proliferativni indeks čini DLBCL osjetljivijim na hemioterapiju. Kombinacija CD10, BCL6 i IRF4/MUM1 ekspresije, takozvani „Hans classifier“, služi za podjelu DLBCL na one sa boljom i lošijom prognozom [15]. CD10 i Bcl6 su u pozitivnoj korelaciji sa boljim ishodom a IRF4/MUM1 sa lošijim [15]. Površni i citoplazmatski imunoglobulini, IgM, IgG i IgA mogu biti povišeni u 50-75% slučajeva.

Standardna terapija se sastoji od orhietomije u dijagnostičke i terapijske svrhe i hemoterapije [1]. Uvođenje monoklalnog anti-CD20 antitela rituksimaba u terapiju DLBCL dovelo je do značajnog poboljšanja rezultata lečenja, a R-CHOP protokol učinio zlatnim standardom terapije [16, 17]. U eri terapije R-CHOP petogodišnje preživljavanje je 60%-65% [18]. Prvi put posle dvadeset godina, postignuto je produženje ukupnog preživljavanja u odnosu na

primenu samo hemoterapije, sa 30% na 52% [1,18]. Bezbednost primene rituksimaba dokazana je na preko 540 000 bolesnika širom sveta. Rituksimab nije sposoban da sam pobedi ovaj tumor, ipak je potrebna pomoć citostatika. Razvijeni hemoterapijski protokoli su pokazali visok stepen izlečenja, kod odraslih i kod dece [18, 19]. Relapsi na CNSu predstavljaju i dalje jedan od glavnih problema i nove kliničke studije u toku.

#### ZAKLJUČAK

Svaki jednostrani otok testisa, pogotovo kada je praćen istostranom flebotrombozom, treba diferencijalno dijagnostički razmatrati kao NHL, gde važnu ulogu ima lekar u Primarnoj zdravstvenoj zaštiti, koji najbolje poznaje svog pacijenta i njegov tok bolesti. Definitivna dijagnoza se postavlja biopsijom kada se blagovremeno primenjuje odgovarajuća terapija. Sa razvojem imunoterapije, boljim razumevanjem patofizioloških mehanizama i tropizma PTL, napravljen je značajan pomak u ukupnom preživljavanju pacijenata, mada su relapsi i dalje uobičajeni. Istraživanje novih terapijskih opcija se nastavlja.

#### LITERATURA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). IARC: Lyon 2017.
2. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implication for clinical practice and translational research. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;523-31.
3. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV. Primary testicular lymphoma. *Clin Oncol*. 2012;24:358-65.
4. Menter T, Ernst M, Drachneris J, Dirnhofner S, Barghorn A, Went P, et al. Phenotype profiling of primary testicular diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol*. 2013;32(2):57-112.
5. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: Final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2766-72.
6. 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;27:5227-32.
7. Wang C, Wang H, Wang Q, Shi B. Primary testicular lymphoma: Experience with 13 cases and literature review. *Int J Hematol*. 2013;97:240-45.
8. 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.
9. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, et al. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016; 24(6):125-132.
10. Benevolo G, Stacchini A, Spina M, Ferreri AJ, Arras M, Bellio L, et al. Fondazione Italiana Linfomi. Final results of a multicenter trial addressing role of CSF flow cytometric analysis in NHL patients at high risk for CNS dissemination. *Blood*. 2012;120(16):3222-28.
11. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, Lacasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;123(6):837-42.
12. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald E, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (RIPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61.
13. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, Witzig TE, Colgan JP, Inwards DJ, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2728-38.
14. Cheah CY, Wirth A, John Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood*. 2014;123:486-493.

15. Castillo JJ, Beltran BE, Song M-K, Ilic I, Leppa S, Nurmi H, et al. The Hans algorithm is not prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with RCHOP. *Leuk Res.* 2012;36(4):413-7.
16. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood.* 2015;125:22-32.
17. Sehn LH, Scott DW, Chhanabhai M, Berry B, Ruskova A, Berkahn L, et al. Impact of concordant and discordant bone marrow involvement on outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2011;29:1452-7.
18. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hesler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;368:1408-16.
19. Woessmann W, Lisfeld J, Burkhardt B. NFIL-BFM Study Group. Therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2013;369-382.