

Localizzazione testicolare di linfoma non-Hodgkin extranodale multifocale. Report su due casi, revisione della letteratura e considerazioni cliniche

P. CHIERIGO, L. NICOLARDI*, M. RAHMATI, M. LAZZAROTTO, D. BROTTA, F. BASSAN*, N. FRANZOLIN

Unità Operativa Complessa di Urologia, Dipartimento di Chirurgia, Ospedale De Lellis, Schio (VI)

*Unità Operativa Complessa di Oncologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale Boldrini, Thiene (VI)
Azienda Ulss 4 "Alto Vicentino (Thiene – Schio)

Testicular localization of extranodal multifocal non-Hodgkin lymphoma. Report of two cases, review of the literature and clinical considerations

ABSTRACT: *The aim of our study is to describe two cases of testicular localization of non-Hodgkin Lymphoma associated with the involvement of other extranodal organs, and to investigate the possible causes of this association according to the evidences found in literature. Non-Hodgkin Lymphoma is extranodal in 25% of cases. Most of the times the organs involved are stomach, bowel, skin, central nervous system. About urological localizations, the most common is testis. Very rare is to find lymphoma in kidney, prostate, urinary bladder, and ureter. Testicular lymphoma is about 5% of testis malignancies; it is more frequent in the 7th and in the 8th decade. Metastases of testicular non-Hodgkin lymphoma are described also many years later, and also in distant organs. Primary forms are usually "diffuse large B cell", a high-grade histotype; metastatic ones often show Burkitt cells. The standard therapy used for non-Hodgkin Lymphomas does not reach testis and central nervous system, so that these sites are called "Therapeutic Shrines". Therefore, in order to prevent testicular localization, it is necessary to use radiotherapy, and for nervous system prophylaxis it is necessary to administer intrathecal chemotherapy. More than one localization of non-Hodgkin lymphoma simultaneously found may indicate not only a metastatic spread, but also a multicentric origin. We describe two patients who had one testis removed because of a big mass that turned out to be a non-Hodgkin lymphoma. The first patient had been treated for a non-Hodgkin lymphoma of maxillary sinus 20 months before. The second patient showed contemporary involvement of other organs. In both cases the different localizations of non-Hodgkin lymphoma showed the same histological features and cellular immunophenotype. It is important to underline that in the former patient staging TC, repeated many times, had always been negative, but physical examination of testis had been omitted, so that sinonasal localization, assumed to be the first one, really might have been the spread of an undetected testis lymphoma. In conclusion, in case of extranodal non-Hodgkin lymphoma or any other malignancies, manual or ultrasound examination of testis should never be omitted, because standard techniques of staging (TC, RMN, PET) cannot explore this organ. (Urologia 2009; 76: 133-6)*

KEY WORDS: *non-Hodgkin Lymphoma, Extranodal, Testis*

PAROLE CHIAVE: *Linfoma non-Hodgkin, Extranodale, Testicolo*

Introduzione

L'obiettivo del lavoro è descrivere due casi di localizzazione testicolare di linfoma non-Hodgkin associato ad interessamento di altra sede extranodale, ed indagare, alla luce delle evidenze presenti in Letteratura, le possibili cause di tale associazione. Il linfoma non-Hodgkin circa nel 25% dei casi insorge in sedi non strettamente correlate con il sistema linfatico (1-2). Sono stati descritti casi di linfoma non-Hodgkin in numerosi organi (2-3); ciascuno tipo di localizzazione mostra una predilezione per particolari sedi di metastasi. Gli organi interessati come sede primitiva più di frequente sono lo stomaco, l'intestino, la cute, il Sistema Nervoso Centrale. I seni paranasali e l'anello di Waldeyer sono una localizzazione rara ma non eccezionale di linfoma non-Hodgkin, forse in relazione alla inalazione di polveri e sostanze chimiche presenti nell'atmosfera ed in alcuni ambienti lavorativi (4-9). Per quanto di pertinenza urologica (10-11-12), la sede più spesso interessata è il testicolo (13-17), ma è stato descritto il linfoma non-Hodgkin della prostata, della vescica, dell'uretere e persino del rene (18-22), nel quale peraltro non è mai stata evidenziata la presenza di tessuto linfatico. Il linfoma non-Hodgkin del testicolo rappresenta circa il 5% delle neoplasie testicolari; fra i 60 e gli 80 anni è la neoplasia testicolare più frequente. L'istotipo più frequente nelle forme primarie di linfoma non-Hodgkin testicolare è quello "Diffuso a Grandi Cellule B", che risponde bene alla chemioterapia (23). I Linfomi non-Hodgkin testicolari secondari, invece, presentano spesso istologia "a cellule di Burkitt". Le sedi di metastasi più frequenti e più precoci da linfoma non-Hodgkin testicolare sono il Sistema Nervoso Centrale ed il testicolo controlaterale (15), forse perché questi organi non vengono raggiunti dalla chemioterapia (tale concetto viene abitualmente espresso definendo tali sedi come "Santuari Terapeutici"). Per tale motivo la chemioterapia standard viene associata ad una chemioterapia intratecale ed a radioterapia testicolare controlaterale. Sono state descritte metastasi da linfoma non-Hodgkin testicolare insorte anni dopo la remissione completa, anche in sedi molto distanti (ad esempio l'occhio) (16).

La stadiazione di un linfoma non-Hodgkin extranodale comprende un'accurata anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio fra cui soprattutto il dosaggio dell' LDH, la TAC (o la RMN o la PET) cranio-toraco-addominale, la biopsia osteomidollare, a volte la rachicentesi. In occasione degli esami di stadiazione di un linfoma non-Hodgkin extranodale, il riscontro del coinvolgimento di altri organi non sempre è motivato da una diffusione metastatica; può indicare una origine multicentrica della malattia (2-3).

Materiali e Metodi

Abbiamo studiato due pazienti da noi sottoposti ad orchifuniculectomia inguinale per voluminosa massa testicolare risultata essere un linfoma non-Hodgkin, i quali presentavano anche altre localizzazioni extranodali di linfoma non-Hodgkin. Di ogni localizzazione di linfoma non-Hodgkin abbiamo considerato l'esame istologico, l'immunofenotipo cellulare, l'epoca di insorgenza. Inoltre, di ciascun paziente abbiamo indagato la storia clinica e la risposta alla terapia.

Risultati

Paziente GV, di 53 anni. A motivo di disturbi persistenti attribuiti a sinusite mascellare sinistra, resistenti alle comuni terapie, esegue Rx dei seni paranasali, con riscontro di opacamento sinusale sinistro. Nel gennaio 2004 viene sottoposto ad esplorazione chirurgica del seno mascellare sinistro con biopsie. L'esame istologico individua un linfoma non-Hodgkin ad istotipo Diffuso a Grandi Cellule B, stadio II secondo Ann Arbor. Si esegue stadiazione: la RMN facciale riscontra di ampia lesione espansiva del seno mascellare; la biopsia osteomidollare e la TAC toraco-addominale risultano negative. Viene sottoposto a 3 cicli di chemioterapia CHOP (Ciclofosfamide, Adriamicina, Oncovin, Prednisone) ed a radioterapia del seno mascellare sinistro con 40 Gy. Nell'aprile 2004 la TAC facciale e toraco-addominale risultano negative. Nel settembre 2005 TAC toraco-addominale è negativa. Nell'ottobre 2005 si reca spontaneamente a visita urologica per aumento di volume del testicolo sinistro, progressivo, presente da più di un anno, in assenza di dolore, divenuto fastidioso per il cospicuo ingombro. Alla visita il testicolo appare di consistenza lignea. Si procede d'urgenza ad orchifuniculectomia sinistra. Il referto patologico descrive una massa di cm 8 x 5.5 x 4.5, con presenza di noduli di malattia nel funicolo spermatico. Si tratta di un linfoma non-Hodgkin con istotipo Diffuso a Grandi Cellule B ed immunofenotipo cellulare identico a quello del linfoma non-Hodgkin che il paziente aveva già avuto al seno mascellare sinistro. La biopsia osteomidollare di restadiazione risulta negativa. Viene sottoposto a due cicli di terapia di re-induzione con R-DHAP (Rituximab, Cisplatino, Citosina-Arabinoside, Desametasone), radioterapia profilattica del testicolo controlaterale con 30 Gy, rachicentesi medicata profilattica con Metotrexate. Nel maggio 2006 è sottoposto a trapianto autologo di cellule staminali periferiche. Da allora il paziente è in remissione completa. Di recente è comparso un modesto e persistente innalzamento della LDH, con

esami di stadiazione negativi.

Paziente SL, di 83 anni. Nel giugno 2007 si reca a visita urologica per voluminosa tumefazione testicolare sinistra presente da molti mesi, non dolente: il testicolo è ligneo. Viene eseguita orchifuniculectomia. Il testicolo misura cm 6.5 x 5 x 3.7. Si tratta di un linfoma non-Hodgkin esteso al funicolo, di istotipo diffuso a grandi cellule B. Una TAC toraco-addominale di stadiazione mostra lesioni nodulari renali sinistre in sede corticale e tessuto solido para-aortico sinistro. Viene effettuata una biopsia TAC-guidata delle lesioni renali sinistre, le quali risultano essere un linfoma non-Hodgkin di istotipo Diffuso a Grandi Cellule B, ed immunofenotipo cellulare identico a quello del linfoma non-Hodgkin testicolare. Nell'agosto 2007 il paziente muore per problemi cardiorespiratori.

Discussione

Nei due pazienti da noi osservati non è chiaro se le diverse localizzazioni extranodali di linfoma non-Hodgkin siano espressione di una diffusione metastatica o piuttosto di un'origine multicentrica del linfoma non-Hodgkin. Entrambe le ipotesi risultano compatibili con il riscontro dello stesso immunofenotipo cellulare nelle diverse sedi extranodali di linfoma non-Hodgkin e con il fatto che in entrambi i casi il linfoma non-Hodgkin testicolare era presente da molti mesi prima della diagnosi clinica, evento riferito dai pazienti e confermato dal cospicuo volume raggiunto dalla massa testicolare.

Riguardo al paziente GV, si può osservare che il testicolo non è la usuale sede di metastasi di un linfoma non-Hodgkin del seno mascellare, il quale abitualmente si estende al sistema nervoso centrale. Ciò consente di avanzare l'ipotesi di una genesi multicentrica del linfoma non-Hodgkin, sostenuta anche dal fatto che l'omissione della palpazione testicolare durante la stadiazione del linfoma del seno mascellare non ha consentito di individuare precocemente un linfoma non-Hodgkin testicolare presente da più di un anno. Inoltre non si può escludere che la localizzazione al seno mascellare possa rappresentare una diffusione metastatica di un linfoma non-

Hodgkin testicolare pre-esistente ma misconosciuto. D'altro canto, un dato che non discorda con l'ipotesi che la localizzazione testicolare possa essere metastatica è il fatto che la chemioterapia di prima linea eseguita per il linfoma del seno mascellare non abbia potuto raggiungere il testicolo, il quale si comporta abitualmente come un "Santuario Terapeutico".

Riguardo al paziente SL, abbiamo accertato la coesistenza temporale di forme avanzate di linfoma non-Hodgkin testicolare sinistro, retroperitoneale sinistro, renale sinistro. Ciò non consente di comprendere quale di queste localizzazioni sia stata precedente alle altre. Sulla base dei dati presenti in Letteratura, secondo i quali le forme primitive di linfoma non-Hodgkin renale sono rarissime rispetto alle secondarie, è probabile che la localizzazione renale sia conseguente a quella testicolare.

Conclusioni

In presenza di un linfoma non-Hodgkin extranodale, e più in generale di una qualsiasi malattia neoplastica, è necessario non omettere la valutazione, palpatoria o ecografica, dei genitali esterni, che non vengono visualizzati dalle ripetute TAC o RMN o PET eseguite per stadiazione. Nella evenienza di localizzazioni extranodali multiple di linfoma non-Hodgkin non è importante comprendere quale sia stato il verosimile sito di partenza; è però essenziale individuare precocemente e trattare tutte le sedi di malattia. Il futuro approccio alla terapia dei linfomi extranodali dovrà considerare maggiormente l'etiopatogenesi, piuttosto che l'aspetto istologico e l'estensione anatomica. Una migliore comprensione della risposta immunitaria e della sua relazione con le malattie linfoproliferative può spostare la nostra attenzione dalle terapie citotossiche al controllo della risposta immunitaria aberrante.

Indirizzo degli Autori:
Paolo Chierico, M.D.
Unità Operativa Complessa di Urologia,
Ospedale De Lellis,
361015 Schio (VI)
p.chierigo@ulss4.veneto.it

Bibliografia

1. Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. *Clinical Oncology*. Churchill Livingstone, 1995.
2. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The Extranodal Lymphomas. *Semin Radiat Oncol* 1995; 5: 281-300.
3. Kiewe P, Fisher L, Martus P, Thiel E, Korfel A. Primary central nervous system lymphoma: monocenter, long term, intent-to-treat analysis. *Cancer* 2008 Mar 4 (Epub ahead of print).
4. Laskin JJ, Savage KJ, Voss N, Gascoyne RD, Connors JM: Primary paranasal sinus lymphoma: natural history and improved outcome with central nervous system chemoprophylaxis. *Leuk Lymphoma* 2005; 46: 1721-7.
5. Woo JS, Kim JM, Lee SH, Chae SW, Hwang SJ, Lee HM. Clinical analysis of extranodal non-Hodgkin lymphoma in the sinonasal tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 197-201. Epub 2003 Jul 25.
6. Frata P, Buglione M, Grisanti S, Bonetti B, Vitali E, De Stefani A, Magri E, Peveri A, Marini G, Rossi G, Magrini SM. Localized extranodal lymphoma of the head and neck: retrospective analysis of 107 patients from a single institution. *Tumori* 2005; 91: 456-62.
7. Juman S, Robinson P, Balkissoon A, Kelly K. B-cell non Hodgkin's lymphoma of the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol* 1994; 108: 263-5.
8. Van Prooyen Keyzer S, Eloy P, Delos M, Doyen C, Bertrand B, Rombaux P. Sinonasal lymphomas. Case report. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000; 54: 45-51.
9. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, AlJurf M, Martin JM, Ajarim DS, Bazarbashi SN, Stuart RK, Zucca E. Localized non-Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: clinical features, management, an prognosis of 130 adult patients. *Head Neck* 2001; 23: 547-58.
10. Schultz A, Maruscke M, Leihäuser M, Seiter H. Genitourinary manifestations of lymphoma. *Aktuelle Urol* 2007; 38: 324-7.
11. Grignon D. Genitourinary Pathology. AUA Specialty Course Board Preparation, Jul 31-Aug 2, 2004.
12. Begara Morillas F, Silmi Moyano A, Hermida Gutierrez J et al. Lymphoproliferative pathology of the genitourinary tract. Report of 6 cases and review of the literature. *Arch Esp Urol* 1996; 49: 562-70.
13. Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L, Valagussa P, Giardini R, Rampinelli I, Bonadonna G. Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999; 17:2854-8.
14. Touroutoglou N, Dimopoulos MA, Younes A, Hess M, Pugh W, Cox J, Cabanillas F, Sarris AH. Testicular lymphoma: late relapses and poor outcome despite doxorubicin-based therapy. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1361-7.
15. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65: 183-9. Epub 2007 Oct 24.
16. Shahab N, Doll DC. Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999; 26: 259-69.
17. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis. *Am J Med* 1986; 81: 515-24.
18. Gellrich J, Hakenberg OW, Naumann R, Mansek A, Lossnitzer A, Wirth MP. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma – a difficult differential diagnosis. *Onkologie* 2002; 25: 273-7.
19. Porcaro AB, D'Amico A, Novella G, Curti P, Ficarra V, Antonioli SZ, Martignoni G, Matteo B, Malossini G. Primary lymphoma of the kidney. Report of a case and update of the literature. *Arch Ital Urol Androl* 2002; 74: 44-7.
20. Dauchy FA, Etienne G, Deminiere C, Combe C, Merville P, Longy-Boursier M. Lymphoma with initial renal involvement: four cases. *Rev Med Interne* 2006; 27(12): 909-15 Epub 2006 Aug 18.
21. Okuno SH, Hoyer JD, Ristow K, Witzig TE. Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site. *Cancer* 1995; 75: 2258-61.
22. Barreto F, Dall'Oglio MF, Srougi M. Renal lymphoma. Atypical presentation of a renal tumor. *Int Braz J Urol* 2006; 32: 190-2.
23. Ng AK. Diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Radiat Oncol* 2007; 17: 169-75.