

Adrianna Makarewicz<sup>1</sup>, Marta Biedka<sup>2,3</sup>,  
Roman Makarewicz<sup>3</sup>, Ewa Ziótkowska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Chemioterapii Centrum  
Onkologii w Bydgoszczy

<sup>2</sup> Oddział Radioterapii 1 Centrum  
Onkologii w Bydgoszczy

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Onkologii  
i Brachyterapii, Uniwersytet  
im. Mikołaja Kopernika w Toruniu  
Collegium Medicum w Bydgoszczy

### Pierwotne chłoniaki jądra – opis przypadku

#### Case report/Opis przypadku

#### Summary

Testicular lymphoma is a rare disease entity that accounts for only 1%-9% of all testicular neoplasms and 1% of all non-Hodgkin lymphomas. Although it is the most common testicular tumor in men over the age 60, testicular lymphoma is rarely seen in younger males (<30 years). Testicular lymphoma has a marked tendency to metastasize, particularly to extranodal sites, including the skin, central nervous system (CNS), Waldeyer ring, contralateral testis and lung. Most of primary testicular lymphomas display a B-cell immunophenotype, being diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in 80-90% of cases. Other histological subtypes, mostly Burkitt's and Burkitt's-like types, have been reported in 10-20% of cases. Rarely T-cell of follicular lymphomas involving the testes have been reported. Standard treatment for patient with primary testicular lymphoma has not been yet established.

**Key words:** testicular, lymphoma, chemotherapy

Address for correspondence/  
Adres do korespondencji:  
Dr n. med. Marta Biedka  
Oddział Radioterapii I  
Centrum Onkologii im. F. Łukaszczyka  
ul. I. Romanowskiej 2  
85-796 Bydgoszcz  
tel. +48523743374  
e-mail: martabiedka@tlen.pl

Received: 10.05.2010

Accepted: 12.06.2010

Published: 10.06.2010

#### Streszczenie

Chłoniak jądra jest rzadką jednostką chorobową, stanowi zaledwie 1% do 9% wszystkich nowotworów jąder i około 1% wszystkich nieziarniczych chłoniaków. To dość częsty nowotwór występujący u mężczyzn powyżej 60 roku życia, inaczej jest w przypadku młodych osób poniżej 30 roku życia, gdzie chłoniak o tej lokalizacji jest rzadko spotykany.

Chłoniak jądra ma duże tendencje do przerzutowania, szczególnie do miejsc poza węzłowych, najczęstsze lokalizacje to: skóra, centralny układ nerwowy (CNS), pierścień Waldeyera, drugie jądra oraz płuca. Do najczęstszych podtypów pierwotnych chłoniaków jądra należą chłoniaki wywodzące się z komórek B, a rozlany chłoniak z dużych komórek B stanowi 80-90% przypadków. Inne podtypy histologiczne o tej lokalizacji to: chłoniaki Burkitta i chłoniaki typu Burkitta, które stanowią około 10-20% wszystkich przypadków. Dużo rzadziej w tej lokalizacji występują chłoniaki wywodzące się z komórek T oraz chłoniaki grudkowe. Dotychczas nie ustalono standardowego postępowania terapeutycznego u pacjentów z pierwotnymi chłoniakami jądra.

**Słowa kluczowe:** chłoniak, jądro, chemioterapia

#### STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 2315/1922

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 3

References Piśmiennictwo 20

## INTRODUCTION

Testicular lymphomas are rare and they are estimated to amount to about 1%-2% of all non-Hodgkin lymphomas. In 85% it affects men above 60 year of life, although they also occur in young men infected with HIV. The most frequent occurring lymphomas derive from B cells, while lymphomas diffused from large B cells (DLBCL-diffuse large B-cell lymphoma) constitute 68% of them, and another histopathological subtype containing circa 30% of testicular lymphomas of acute course is Burkitt's lymphomas (Burkitt and Burkitt-like) [1,4]. Following localizations belong to the most frequently occurring extranodular ones: brain (90%), bones (80%-90%), stomach (55%-70%), frontal sinuses (80%), salivary glands (80%), tonsil (70-80%), breast (70%-80%), [3a,4a]. Testicular lymphomas belong to more aggressive histopathological subtypes (*immunoblastic or small-non cleaved cell subtype*), what is connected with worse prognosis [1,3,4]

Testicular lymphomas have a tendency to infiltrate the epididymis, spermatic cord, perineal skin and to metastasize to retroperitoneal lymph nodes, the other testicle, central nervous system (6%-16%), skin (0-35%), Waldeyer's tonsillar ring (5%-19%) and more seldom to lungs and pleura (1%-4%) [2,3,4,15]. Synchronic or metachronic seizure of the other testicle occurs in about 19% - 35% of patients and it is connected with worse prognosis [2,3,4,15]. Following ones belong to the most frequently occurring clinical symptoms: pain and/or oedema of scrotum, more seldom stomach aches, ascites, which is observed in patients with enlarged lymph nodes, hydrocele accompanying the disease occurs in 43% of cases [2,15]. General symptoms of neoplastic disease are: fever, night sweats and body weight decreases in 25% - 41% of cases [1,2,15]. The diagnosis describing stage of the disease progression according to Ann Arbor classification is the same as in case of non-Hodgkin lymphomas [2].

Establishment of the progression stage of the disease is very important because it allows determining prognosis and following therapeutic management. In biochemical blood determinations attention should be paid on activities of LDH and beta2 microglobulin, because the values of these proteins are often increased in patients with lymphomas, and it is also connected with worse prognosis [18]. Computed tomography seems to be the most useful among all imaging methods; it allows determining focuses within chest, abdominal cavity, pelvic cavity as well as facial skeleton and brain [3]. Orchidectomy is a better method conditioning accurate histopathological diagnosis in comparison with thin-needle biopsy. It allows on immunohistochemical determination, what precisely determine the type of the lymphoma. Histopathological and cytological determinations of bone marrow allow detecting the grade of the marrow seizure by the disease as well as evaluating of quantitative and qualitative changes within haematopoietic system. The stage of the disease progression IE is diagnosed in 50%-60% patients with primary testicular lymphoma. The

## WSTĘP

Chłoniaki jądra są rzadkie i szacuje się stanowią około 1%-2% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych. W 85% chorują mężczyźni po 60 roku życia, choć spotykane są też u młodych mężczyzn zakażonych wirusem HIV. Najczęstsze chłoniaki wywodzą się komórek B, z czego 68% stanowią chłoniaki rozlane z dużych komórek B (DLBCL-diffuse large B-cell lymphoma), kolejnym podtypem histopatologicznym stanowiącym ok 30% chłoniaków jądra o ostrym przebiegu są chłoniaki Burkitta (Burkitt i Burkitt-like)[1,4]. Do najczęstszych lokalizacji pozawęzłowych należą: mózg (90%), kości (80%-90%), żołądek (55%-70%), zatoki czołowe (80%), ślinianki (80%), migdałek (70-80%), piersi (70%-80%), [3a,4a]. Chłoniaki jądra należą do bardziej agresywnych podtypów histopatologicznych (*immunoblastic or small-non cleaved cell subtype*), co wiąże się z gorszym rokowaniem [1,3,4]

Chłoniaki jądra mają tendencję do naciekania najądrza, powrózka nasiennego, skóry krocza oraz do dawania przerzutów do zaotrzewnowych węzłów chłonnych, drugiego jądra, centralnego układu nerwowego (6%-16%), skóry (0-35%), pierścienia Waldeyera (5%-19%) oraz dużo rzadziej do płuc i opłucnej (1%-4%) [2,3,4,15]. Synchronicznie lub metachronicznie zajęcie drugiego jądra występuje u około 19% -35% pacjentów i wiąże się z gorszym rokowaniem. [2,3,4,15]. Do najczęstszych objawów klinicznych należą: ból i/lub obrzęk moszny, rzadziej bóle brzucha, wodobrzusze, które obserwuje się u pacjentów z powiększonymi węzłami chłonnymi, towarzyszący chorobie wodniak jądra występuje w 43% przypadków [2,15]. Do objawów ogólnych choroby nowotworowej należą: gorączka, poty nocne i spadek masy ciała w 25%-41% przypadków [1,2,15]. Diagnostyka określająca stopień zaawansowania wg klasyfikacji z Ann Arbor jest taka sama jak w przypadku chłoniaków nieziarnicznych [2].

Ustalenie stopnia zaawansowania jest bardzo ważne, gdyż pozwala określić rokowanie i wyznaczyć tory dalszego postępowania leczniczego. W badaniach biochemicznych krwi należy zwrócić uwagę na aktywność LDH i beta2 mikroglobuliny, ponieważ wartość tych białek często jest podwyższona u pacjentów z chłoniakami, jak również wiąże się z gorszym rokowaniem [18]. Spośród badań obrazowych najbardziej przydatna wydaje się być tomografia komputerowa, pozwala ona na określenie ognisk w obrębie klatki piersiowej, jamie brzusznej, miednicy a także twarzoczaszki i mózgowia [3]. Orchidektomia jest lepszą metodą warunkującą prawidłowe rozpoznanie histopatologiczne w stosunku do biopsji cienkoigłowej. Pozwala na badanie immunohistochemiczne, co precyzyjnie określa typ chłoniaka. Badanie histopatologiczne i cytologiczne szpiku pozwala na wykrycie zajęcia szpiku przez chorobę jak również ocenę zmian ilościowych i jakościowych układu krwiotwórczego. U 50%-60% pacjentów z pierwotnym chłoniakiem jądra rozpoznaje się stopień zaawansowania IE, stopień IIE występuje w 20%-30% przypadków, stopień III rozpozna-

stage IIE occurs in 20%-30% cases and the stage III is diagnosed in about 3%-5% of patients, while all remaining cases are of the stage IV of progression [2]. Treatment is similar to the therapy of typical localization lymphomas and depends on its histopathological type, the stage of progression and prognostic factors determined according to International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project. Negative prognostic factors are: increased activity of dehydrogenase (LDH), age above 60 year of life, amount of extranodular areas >1, state of physical efficiency acc. WHO >=2, state of progression (Ann Arbor) above the stage II [12]. Systemic therapy combined with immunotherapy based on anthracyclines is used in the treatment. The most frequently applied scheme is CHOP (including: Cyclophosphamide 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Vincristine 1,4 mg/m<sup>2</sup> maximally to 2mg, Prednison 100 mg/m<sup>2</sup>) and Rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) every 21 days [2,9,13,], which added to a standard chemotherapy in patients with aggressive forms of lymphomas (DLBCL) as well as chronic ones (FL) led to improvement of effectiveness parameters of the treatment such as: increase in frequency of complete remission (CR), decrease in frequency of recurrences and progression of the disease, increase in survival time free of progression and total survival [19]. Radiotherapy can be successfully used in chosen situations. Especially, when it is limited form of lymphomas or in case of localizations hardly accessible for another forms of the therapy. Results after teletherapy are good, and tolerance of the therapy is also good with average intensified reactions from critical organs. In case of testicular lymphomas combined therapy, which consists in surgical orchidectomy in connection with radiotherapy, is recommended. Irradiation of regional lymph nodes on the side of the lesion and prophylactic radiotherapy of the other testicle is recommended in case of the stage IE of progression. In the stage IIE, areas of irradiation contain lymph nodes taken by the neoplasm and adjacent areas of lymph confluence. Planned treatment should include regional lymph nodes of the pelvis minor on the same side, periaortal lymph nodes and retroperitoneal ones [16]. Lower limit of therapeutic field should lie on the upper edge of obturator foramen in case of patients with inguinal lymph nodes metastases. If the disease concerns left testis the irradiation area should include lymph nodes of the left renal hilus. Covers for kidneys are recommended to use in such way that the dose for these critical organs should not exceed 25% of the planned total dose. While planning the treatment with external beams despite of establishment of the irradiation area, the total dose for the area should also be evaluated. In case of convectional radiotherapy a dose of 30-35Gy is applied in patients with total response rate in the treatment, in the rest of patients the dose is increased to 35-45Gy. Due to the risk of the disease recurrence in the other testis amounting to 5%-35%, prophylactic radiotherapy on the area of the other testis in the dose of 20-30Gy in 10-15 fractions is recommended [17]. One beam of the energy of 9-12MV

je się w około 3%-5% chorych, pozostałe przypadki to IV stopień zaawansowania [2]. Leczenie jest zbliżone do terapii chłoniaków o typowej lokalizacji i zależy od typu histopatologicznego, stopnia zaawansowania i czynników prognostycznych określanych według międzynarodowego wskaźnika rokowniczego (ang. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factor Project). Do negatywnych czynników prognostycznych zaliczamy: podwyższony poziom dehydrogenazy (LDH), wiek powyżej 60r.ż, liczba obszarów pozawęzłowych >1, stan sprawności wg WHO >=2, stan zaawansowania (Ann Arbor) powyżej II stopnia [12]. W leczeniu stosuje się leczenie systemowe skojarzone z immunoterapią oparte na antracyklinach, najczęściej stosowany schemat to CHOP (w skład którego wchodzi: Cyklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicyna 50mg/m<sup>2</sup>, Winkrystyna 1,4mg/m<sup>2</sup> maksymalnie do 2mg, Prednison 100mg/m<sup>2</sup>) oraz Rituximab (375mg/m<sup>2</sup>) co 21 dni [2,9,13,], który dodany do standardowej chemioterapii u chorych na agresywne postaci chłoniaków (DLBCL) jak i przewlekłe (FL) doprowadził do poprawy parametrów skuteczności leczenia takich jak: zwiększenie częstości całkowitej remisji (CR, complete remission), zmniejszenie częstości nawrotów i progresji choroby, zwiększenie przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego [19]. Radioterapię można z powodzeniem stosować w wybranych sytuacjach. Zwłaszcza gdy jest to ograniczona postać chłoniaka lub też w lokalizacjach trudno dostępnych dla innych form terapii. Efekty po leczeniu teleterapią są dobre, a tolerancja samego leczenia jest dobra z miernie nasilonymi odczynami ze strony narządów krytycznych. W przypadku chłoniaków jądra zaleca się leczenie skojarzone polegające na chirurgicznym usunięciu jądra w połączeniu z radioterapią. W stopniu zaawansowania IE zaleca się napromienienie regionalnych węzłów chłonnych po stronie zmiany oraz profilaktyczną radioterapię drugiego jądra. W stopniu IIE pola do napromieniania obejmują obszar węzłów chłonnych zajętych przez nowotwór oraz przylegający obszar spływu chłonki. W trakcie planowania leczenia należy zawsze objąć regionalne węzły chłonne miednicy małej po tej samej stronie, a także węzły chłonne okołoaortalne oraz zaotrzewnowe [16]. Dolna granica pola terapeutycznego powinna przebiegać na górnym brzegu otworu zasłonowego w przypadku chorych z przerzutami do pachwinowych węzłów chłonnych. Jeżeli choroba dotyczy lewego jądra do obszaru napromieniania należy włączyć także węzły chłonne wnęki nerki lewej. Zaleca się stosowanie osłon na nerki, tak aby dawka na te narządy krytyczne nie przekraczała 25% z zaplanowanej dawki całkowitej. W trakcie planowania leczenia wiązkami zewnętrznymi oprócz ustalenia obszaru do napromieniania należy też określić całkowitą dawkę na ten obszar. W przypadku konwencjonalnej radioterapii podaje się dawkę 30-35Gy u chorych z całkowitą odpowiedzią na leczenie, u pozostałych pacjentów podwyższa się dawkę do 35-45Gy. Ze względu na 5%-35% ryzyko nawrotu choroby w drugim jądrze, zaleca się włączenie radioterapii profilaktycznej na ob-

is used, in case of therapeutic apparatus of lower energy: 6MV additionally bolus for the area should be used. The course of the beam should be planned in such way to maximally protect lower extremity. In case of the stages of progression III-IV immunochemotherapy is used, as well as irradiation of the area of scrotum combined with high-dose chemotherapy with methotrexat is recommended as prophylactic treatment of central nervous system, especially in case of young patients [7,16].

The aim of the paper is to signalize problems that may appear in the course of diagnostic – therapeutic procedures in patients with extranodular localization of lymphoma diffused from large B cells.

### CASE REPORT

A patient, aged 49, came to the Oncology Centre in Bydgoszcz in January 2009, with diagnosis of testicular seminoma to establish the stage of the disease progression as well as therapeutic procedure. In November 2008 the patient was operated in District Hospital, where orchidectomy of the left testis was performed. On the basis of imaging techniques: a chest computed tomography, magnetic resonance imaging of abdominal cavity and minor pelvis, the presence of single leisure in the left inguen of the size 50x36mm determined as postoperative change was stated. After imaging techniques completion

szar drugiego jądra w dawce 20-30Gy w 10-15frakcjach [17]. Stosuje się jedną wiązkę o energii 9-12MV, w przypadku zastosowania aparatu terapeutycznego o mniejszej energii: 6MV należy dodatkowo użyć bolus na ten obszar. Przebieg wiązki powinien być tak zaplanowany aby chronił maksymalnie kończynę dolną. W przypadku III-IV stopnia zaawansowania choroby stosuje się immunochemioterapię, a także zaleca się napromienienie obszaru moszny skojarzonej z wysokodawkową chemioterapią metotreksatem jako profilaktyczne leczenie centralnego układu nerwowego, zwłaszcza u młodych pacjentów [7,16].

Celem tej pracy jest zasygnalizowanie problemów, które mogą się pojawić w trakcie postępowania diagnostyczno -terapeutycznego u pacjentów z pozawęzłową lokalizacją chłoniaka z rozlanych z dużych komórek B.

### OPIS PRZYPADKU

Pacjent lat 49 zgłosił się do Centrum Onkologii w Bydgoszczy w styczniu 2009r, z rozpoznaniem nasieniaka jądra celem ustalenia stopnia zaawansowania choroby i ustalenia postępowania terapeutycznego. W listopadzie 2008r chory operowany w Szpitalu Powiatowym, gdzie wykonano usunięcie jądra lewego. Na podstawie badań obrazowych: tomografii komputerowej klatki piersiowej, rezonansu magnetycznego jamy brzusznej i miednicy małej, stwierdzono obecność pojedynczej zmiany w pa-



**Fig. 1, 2.** Positive increase FDG -PET/CT uptake of patient with lymphoma of left tonsil  
**Ryc. 1, 2.** Wychwył FDG w badaniu PET/CT w obrębie migdałka podniebiennego po stronie lewej



and laboratory examinations including: alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (bHCG) and due to the type of neoplasm and its stage of progression, the patient was qualified to a systemic treatment. Two courses of carboplatin in monotherapy at the dose of 400mg/m<sup>2</sup> every 21 days in form of intravenous infusions were administered. The treatment was terminated in February 2009. After 4 months, during a control visit in the Clinic of Chemotherapy, the patient reported pharyngodynia symptomatically treated without effects. Due to remaining ailments in July 2009 PET/CT examination with FDG (2 fluorodeoxyglucose) as a marker was performed. Increased uptake of labelled glucose in left side of oral part of the throat of the dimensions 23x23x61mm, with the SUV uptake to 31 was observed. Increased lymph node of the size of 11mm and maximal glucose uptake SUV 9.1 was stated medially to anterior edge of the sternocleidomastoid muscle. PET image showed on active metastatic process within throat and neck, and no more another pathological centres of glucose uptake were stated. During biopsy of the left palatine tonsil performed in August 2009, DLBCL-Diffuse large B-cell lymphoma was diagnosed. Following results of immunohistochemical examination were obtained: bcl(-), bcl6(-), CD30(-), CD117(-), CEA (-), CK19(-), CKAE1/3(-), LCA(+), (+), CD3(-), CD20(+), Ki 67(+) proliferation index

chwinie lewej wielkości 50x36mm określaną jako zmianę pooperacyjną. Po uzupełnieniu badań obrazowych i laboratoryjnych w tym: alfa fetoproteiny (AFP) i gonadotropiny kosmówkowej (bHCG) ze względu na typ nowotworu oraz jego stopień zaawansowania chorego zakwalifikowano do leczenia systemowego. Podano dwa kursy karboplatyny w monoterapii w dawce 400mg/m<sup>2</sup> co 21 dni we wlewie dożylnym. Zakończenie leczenia nastąpiło w lutym 2009r. Po 4 miesiącach na wizycie kontrolnej w Poradni Chemioterapii pacjent zgłaszał ból gardła, leczony objawowo przez lekarza bez większych efektów. W związku z utrzymującymi się dolegliwościami w lipcu 2009r wykonano badanie PET/CT z podaniem znacznika FDG (2 fluorodeoksyglukozy). Zaobserwowano zwiększony wychwyty znakowanej glukozy w ustnej części gardła po stronie lewej o wymiarach 23x23x61mm, z wychwytem SUV do 31. Przyśrodkowo od przedniej krawędzi mięśnia mostkowo-sutkowo-obożyczkowego stwierdzono powiększony węzeł chłonny o wielkości 11mm z maksymalnym wychwytem glukozy SUV 9,1. Obraz PET odpowiadał czynnemu procesowi rozrostowemu w obrębie gardła i szyi, ponadto nie stwierdzono innych ognisk patologicznego wychwyty glukozy. W wykonanej w sierpniu 2009r biopsji migdałka podniebiennego lewego, rozpoznano chłoniaka z dużych komórek B o rozlanym charakterze (DLBCL-Diffuse large B-cell lymphoma). W badaniu immunohistochemicznego



**Fig. 3.** Correct FDG-PET/CT uptake of right testis

**Ryc. 3.** Prawidłowy obraz utylizacji glukozy w badaniu PET/CT w zakresie jądra prawego

amounted to 80%. Basing on the obtained examinations results following diagnosis was established: non-Hodgkin lymphoma of the left palatine tonsil. Decision of the therapeutic procedure change was made in connection with such diagnosis, consultation of preparations from the left testis tissue was ordered. The presence of extensive infiltration from large B-cells of phenotype CD20+, Pax5+/bcl-6 and proliferation index Ki-67 of 80% was stated in the material after consultation. Therefore, imaging techniques were planned including: computed tomography of chest, abdominal cavity and pelvis, ultrasonographic examination of systemic lymph nodes and bone marrow trepanobiopsy to evaluate the stage of the disease progression. Ultrasonographic image showed the presence of suspicious left cervical lymph node of dimensions 22x8mm and left supraclavicular of dimensions 9x8mm. After performing all examinations acc. Ann Arbor classification, the stage of the disease progression was established as IIIA, without general symptoms of the disease. Basing on all above mentioned data, the decision was made to begin the systemic treatment according to a scheme R-CHOP (Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamide 750mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50mg/m<sup>2</sup>, Vincristine 1,4mg/m<sup>2</sup> max do 2mg, Prednison 100mg/m<sup>2</sup>) intravenously every 3 weeks. The therapy duration was from August 2009 to January 2010. After eight courses of immunochemotherapy PET-CT examination with use of FDG (2 fluorodeoxyglucose) was performed, which stated total remission of the disease. After termination of the chemotherapy, due to initial stage of the disease progression, the patient was qualified to a supplementary radiotherapy on the area of the palatine tonsil and bilateral lymph nodes of II-IV cervical group. The treatment with use of IMRT technique was planned. The complete planned dose of 36Gy was given without intervals and complications. Applied intensive monitoring of postradiation reaction acc. EORTC scale on skin amounted to 0, basing on weekly performed laryngological examination, and the highest reaction was noted on mucosa, where it amounted to 9 acc. Dischae. Currently the patient terminated the therapy and still remains under observation in the Clinic of Radiotherapy of Oncology Centre in Bydgoszcz.

## DISCUSSION

The most important elements in establishing optimal therapeutic procedure in case of testicular lymphomas are histopathological diagnosis, distinction testicular lymphoma from seminoma and estimation of the stage of the disease progression. It is well known that testicular lymphoma more frequently appears in men above 50 year of life, while seminoma occurs in men between 35 and 45 year of life. Testicular lymphomas usually occur bilaterally, while bilateral seminomas are met only in 2% to 5% of patients [15]. Cases identical with literature data are hardly met in clinical practice due to rare occurrence of

uzyskano: bcl(-), bcl6(-), CD30(-), CD117(-), CEA (-), CK19(-), CKAE1/3(-), LCA(+), (+), CD3(-), CD20(+), Ki 67(+) indeks proliferacyjny wyniósł 80%. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono rozpoznanie: chłoniak nieziarniczy migdałka podniebiennego lewego. W związku z takim rozpoznaniem podjęto decyzję o zmianie dotychczasowego postępowania terapeutycznego, zlecono konsultacje preparatów z tkanki jądra lewego. Po konsultacji w nadesłanym materiale stwierdzono obecność rozległego nacieku z dużych komórek B o fenotypie CD20+, Pax5+/bcl-6 i indeksie proliferacyjnym Ki-67 80%. W związku z tym zaplanowano badania obrazowe w tym: tomografię komputerową klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy, badanie ultrasonograficzne obwodowych węzłów chłonnych oraz trepanobiopsję szpiku celem określenia stopnia zaawansowania choroby. W badaniu ultrasonograficznym stwierdzono obecność podejrzanego węzła chłonnego na szyi po stronie lewej o wielkości 22x8mm oraz w lewym dole nadobojczykowym o wielkości 9x8mm. Po wykonaniu wszystkich badań wg klasyfikacji z Ann Arbor ustalono stopień zaawansowania na IIIA, bez objawów ogólnych choroby. Na podstawie powyższych danych podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia systemowego wg schematu R-CHOP (Rituximab 375mg/m<sup>2</sup>, Cyklofosfamid 750mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicyna 50mg/m<sup>2</sup>, Winkrystyna 1,4mg/m<sup>2</sup> max do 2mg, Prednison 100mg/m<sup>2</sup>) co 3 tygodnie dożylnie. Terapię przeprowadzono od sierpnia 2009r. do stycznia 2010r. Po 8 kursach immunochemioterapii wykonano badanie PET-CT z użyciem FDG (2 fluorodeoksyglukozy), gdzie stwierdzono całkowitą remisję choroby. Po zakończeniu chemioterapii ze względu na wyjściowy stopień zaawansowania choroby, pacjenta zakwalifikowano do uzupełniającej radioterapii na obszar migdałka podniebiennego lewego oraz obustronne węzły chłonne grupy II-IV szyi. Zaplanowano leczenie z wykorzystaniem techniki IMRT, podano całą zaplanowaną dawkę 36Gy, bez przerw i powikłań. Stosowano intensywny monitoring odczynu popromiennego wg skali EORTC odczyn na skórze wyniósł 0, na podstawie co tygodniowego badania laryngologicznego najwyższy odczyn ze strony śluzówek wg. Dischae wyniósł 9. Aktualnie pacjent zakończył leczenie i pozostaje pod ścisłą obserwacją w Poradni Radioterapeutycznej Centrum Onkologii w Bydgoszczy.

## DYSKUSJA

Najważniejszym elementem w ustaleniu optymalnego postępowania terapeutycznego w przypadku chłoniaków jądra jest diagnostyka histopatologiczna oraz odróżnienie chłoniaka jądra od nasieniaka i określenie stopnia zaawansowania choroby. Wiadomo, że chłoniak jądra częściej spotykany jest u mężczyzn powyżej 50r.ż, natomiast nasieniaki jądra występują pomiędzy 35 a 45 r.ż. Chłoniaki jądra zazwyczaj występują obustronnie, gdzie obustronne nasieniaki jądra odnotowuje się tylko w 2% do 5% przypadków chorych [15]. W praktyce klinicznej ze względu na rzadkie występowanie chłoniaków w tej

lymphomas in that localization. Therefore, correct determination of histopathological features of the tumour and establishment the stage of the disease progression based on numerous imaging and laboratory examinations seems to be the most important. It allows to initiate the most optimal form of the therapy, especially in extranodular localization and to avoid diagnostic and therapeutic mistakes. The PET-CT examination with use of F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG-PET) is of special importance in evaluation the patients with lymphatic system tumours. The value of the examination has been appreciated not only to evaluate the effects after termination of the therapy but also in the course of the treatment. It turns out that patients with residual changes of correct uptake in the PET examination (PET-negative) prognosticate better [13].

The therapy of patients with diagnosed testicular lymphoma is a big challenge because it usually occurs in men with other accompanying diseases, mainly of cardiovascular system. Initiation of standard systemic treatment based on antracyclines is of a big risk of cardiologic complications. Therefore, recommendations for supplementary treatment should be carefully considered in case of low stages of the disease progression, and even only strict observation should be applied. According to International Extranodular Lymphoma Study Group (IELSG) 5-year long total survival amounts to 48% and 27% for 10-years long total survivals. While the 5 and 10-year long risk of recurrence in central nervous system amounted to 20% and 35%, 3-year long and 15-year long risk of recurrence in the other testis evaluated for 15% and 40% of patients, which did not receive prophylactic radiotherapy for that area [17]. Therefore, IELSG recommends combination of chemotherapy with prophylactic radiotherapy of CNS and the other testis. Application of 3 cycles of chemotherapy combined with radiotherapy in patient in stage I-II in comparison to 8 cycles of CHOP, gives comparable survival time to progression (77%), but combination of systemic therapy with radiotherapy gives better percentage of total survivals (82%) [7]. After standard therapy of testicular lymphoma in I-II stage acc. Ann Arbor the percentage of recovery amounts to 40%-50% for the stage I and 20%-30% for the stage II, with median of survival from 12 to 24 months. There are still little literature data concerning influence of radiotherapy of retroperitoneal lymph nodes on survival time [16]. In case of advanced forms of the disease, the patients achieve the best benefits from chemotherapy. In diffused testicular lymphoma (stage IV) 5-year long survival rate amounted to 20%-25%. It is hard to say something about real total survival rates or the time free from the disease because small amount of patients with extranodular localizations of the lymphomas.

lokalizacji, nie zawsze spotykane są przypadki tożsame z danymi literaturowymi. Dlatego najważniejsze wydaje się być prawidłowe określenie cech histopatologicznych guza oraz ustalenie stopnia zaawansowania choroby na podstawie szeregu badań laboratoryjno-obrazowych. To umożliwi wdrożenie najoptymalniejszej formy terapii pacjentów, zwłaszcza w lokalizacji poza węzłowej oraz pozwala na uniknięcie błędów diagnostyczno-leczniczych. Badanie PET-CT z użyciem F-fluoro-2-deoksyglukozy (FDG-PET) ma szczególne znaczenie w ocenie chorych na nowotwory układu chłonnego. Wartość badania doceniono nie tylko w ocenie efektów po zakończonym leczeniu, ale również w trakcie leczenia. Okazuje się, że chorzy ze zmianami resztkowymi o prawidłowym wychwycie w badaniu PET (PET-negatywni) lepiej rokują [13].

Leczenie pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem jądra stanowi duże wyzwanie, gdyż występuje ono najczęściej u starszych mężczyzn, u których często współwzrasta inne choroby przede wszystkim choroby układu sercowo-naczyniowego. Włączenie standardowego leczenia systemowego opartego na antracyklinach stanowi niekiedy duże ryzyko powikłań kardiologicznych. Dlatego w niższych stopniach zaawansowania należy rozważyć bardzo dokładnie wskazania do włączenia leczenia uzupełniającego, a nawet zastosować ścisłą obserwację. Według Międzynarodowej Grupy Badawczej do spraw Chłoniaków Pozawęzłowych (IELSG ang. International Extranodular Lymphoma Study Group) 5-letnie całkowite przeżycie wynosi 48% i 27% dla 10-letnich całkowitych przeżyć. Natomiast 5 i 10-letnie ryzyko nawrotu w centralnym układzie nerwowym wynosiło 20% i 35%, 3-letnie i 15-letnie ryzyko nawrotu w drugim jądrze oszacowano na 15% i 40% u chorych, którzy nie otrzymywali profilaktycznej radioterapii na ten obszar [17]. Dlatego IELSG rekomenduje kojarzenie chemioterapii z profilaktyczną radioterapią CUN oraz drugiego jądra. Zastosowanie 3 cykli chemioterapii skojarzonej z radioterapią u pacjentów w stopniu I-II w porównaniu z 8 cyklami CHOP, daje zbliżony czas przeżycia do progresji 77%, ale skojarzenie leczenia systemowego z radioterapią, daje lepszy odsetek całkowitych przeżyć 82% [7]. Po standardowym leczeniu chłoniaka jądra w stopniu I-II wg. Ann Arbor odsetek wyleczeń sięga 40%-50% dla stopnia I i 20%-30% dla stopnia II, z medianą przeżycia od 12 do 24 miesięcy. Nadal jest mało danych co do wpływu na przeżycia radioterapii węzłów zaotrzewnowych [16]. W przypadku zaawansowanych postaci choroby największe korzyści osiągają pacjenci z chemioterapii. W rozsiałym chłoniaku jądra (stopień IV) 5 letnie przeżycie wynosi 20%-25%. Trudno się jednak wypowiedzieć co do prawdziwych całkowitych przeżyć, czy czasu wolnego od choroby ze względu na małą liczbę chorych z pozawęzłowymi lokalizacjami chłoniaków.



## SUMMARY

Testicular non-Hodgkin lymphoma belongs to rare diseases and correct diagnosis is not a simple situation. The course of the disease itself is hard to monitor, what can be seen on the presented case report and the diagnostic and therapeutic procedures should be deliberately planned.

The described case should be a reason to take into account in algorithms of therapeutic procedures in testicular tumours the possibility of presence primary lymphoma of the organ. It is important to diagnose correctly at the beginning of the disease and to institute the treatment adequate to histopathological analyses, what allows increasing the chance of response to applied therapy and elongate total survival time and survival time free from neoplastic disease recurrence.

## PODSUMOWANIE

Chłoniak nieziarniczny jądra należy do rzadkich jednostek chorobowych i postawienie prawidłowej diagnozy nie należy do prostych sytuacji. Sam przebieg choroby bywa trudny do monitorowania, co widać na przykładzie zaprezentowanego opisu przypadku i z wielką rozwagą należy zaplanować całe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne.

Opisany przez nas przypadek powinien stać się przyczynkiem do uwzględniania w algorytmach postępowania guzów jąder możliwości obecności pierwotnego chłoniaka tego narządu. Istotne jest aby na początku choroby postawić prawidłowe rozpoznanie i wdrożyć adekwatne do wyniku histopatologicznego leczenia, co pozwoli na zwiększenie szansy na odpowiedź na zastosowane leczenie oraz wydłuży całkowity czasu przeżycia i przeżycia wolnego od nawrotu choroby nowotworowej.

## References/Piśmiennictwo:

1. **Dana J, R.Chandra.**: "Primary Testicular and Intraocular Lymphomas: Two Case Reports and a Review of the Literature." *Surv Ophthalmol* 2006;51:41-50.
2. **Umberto V, Ferrari A, Zucca E.**: "Primary testicular lymphoma". *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:183-189
3. **Xiaoyan K, Wang J, Gao Z at all.**: "Clinical characteristic and prognostic analysis of Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma". *Blood cells, molecules and diseases*. 2010;44:55-61
4. **Shanks J, Iczkowski K.**: "Non-germ cell tumors of the testis." *Curr Diagnostic Patol* 2002;8:83-93
5. **Hariprasad R and all.**: "Primary uterine lymphoma-Report of 2 cases and review of literature". *Am J Obst Gynecol* 2006;195:308-313
6. **Evans L, Hancock B.**: "Non-Hodgkin lymphoma." *Lancet* 2003; 362: 139-46
7. **Coffey J, Hodgson D, Gospodarowicz M.**: "Therapy of non-Hodgkin's lymphoma." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:S28-S36
8. **Alexe G, Alexe S, Axelrod D, and all.**: "Local analysis of diffuse large B-cell lymphomas." *Artificial Intelligence in Medicine* 2005;34:235-267
9. **Jones R, Vasey P.**: "New directions in testicular cancer ;molecular determinants of oncogenesis and treatment success." *Eur J Cancer* 2003;39:147-156
10. **Zucca E, Conconi A, Cavalli F.**: "Treatment of extranodal lymphomas." *Best Practice and Research Clin Hematol* 2002;15:533-547.
11. **Castagna L, Magagnoli M, Demarco M at all.**: "Lymphomas". *Update on cancer therapeutics* 2007;2:101-110
12. **Popescu R., Wotherspoon A., Cunningham D et all.**: "Surgery plus chemotherapy or chemotherapy alone for primary intermediate-and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma": The Royal Marsden Hospital Experience'. 1999;6 :928-934
13. **Jack A, Barrans S.**: "Recent advances in the understanding of aggressive B-cell lymphomas." *Curr Diagnostic Patol* 2004;10:360-373
14. **Castagna L, Magagnoli M, Demarco M at all.**: "Lymphomas". *Update on cancer therapeutics* 2007;2:101-110
15. **Hyland J, Lasota J, Jasinski M, at all.**: "Molecular Pathological Analysis of Testicular Diffuse Large Cell Lymphomas".
16. **Judith A, Young F, Young R.**: "Malignant lymphoma of the genitourinary tract." *Curr Diagnostic Patol* 1997; 4:145-169
17. **Gospodarowicz M, Sutcliffe S.**: "The Extranodal Lymphomas." *Sem Radiat Oncol* 1995;5: 281-300
18. **Mary K. Gospodarowicz and Richard Tsang.**: "Role of radiation therapy in localised non-Hodgkin's lymphomas."
19. **Krzakowski M i wsp.**: "Onkologia Kliniczna". Chłoniaki złośliwe 2006; 1280-1320
20. **Walewski J.**: "Nowe leki i nowe podejścia do leczenia a przeżycie chorych na nowotwory układu chłonnego." *Onkologia w praktyce klinicznej* 2008;4 :93-100