

LYMFOMY VARLAT

MUDr. Pavla Toufarová¹, doc. MUDr. Milan Hora, Ph.D.¹, MUDr. Ludmila Boudová, Ph.D.²,
doc. MUDr. Ondřej Hes, Ph.D.², MUDr. Miroslava Schützová³, MUDr. Pavel Jindra³, MUDr. Romuald Čuřík⁴

¹Urologická klinika, LF UK a FN v Plzni

²Šiklův patologicko-anatomický ústav, LF UK a FN v Plzni

³Hematoonkologické oddělení, LF UK a FN v Plzni

⁴Patologické oddělení FN Ostrava-Poruba

Testikulární lymfomy jsou velmi vzácné, prognosticky závažné, představují méně než 1 % všech lymfomů. Vyskytují se u mužů kolem 60 let věku, ojediněle mladších. Histologicky se nejčastěji jedná o difuzní velkobuněčný B-lymfom. Léčba spočívá v provedení vysoké inguinální orchiektomie s následnou chemoterapií zahrnující doxorubicin, cyclofosfamid, vincristin, kortikoidy a radioterapii.

Klíčová slova: testikulární lymfomy, difuzní velkobuněčný B lymfom, léčebný postup.

TESTICULAR LYMPHOMAS

Testicular lymphomas are very rare and prognostically relevant. They represent less than 1 % of all lymphomas. They occur in men over the age of 60, only rarely in younger. The most common histological type is diffuse large cell B-lymphoma. The management approach consists of high inguinal orchiectomy followed by chemotherapy including doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, corticoids and radiotherapy.

Key words: testicular lymphomas, diffuse large B cell lymphoma, management approach.

Mezi nádory krvetvorné a lymfoidní tkáně se podle klasifikace WHO řadí chronická myeloproliferativní onemocnění, myelodysplastické syndromy, nevyhraněné myelodysplastické/myeloproliferativní choroby, akutní myeloidní leukemie, nádory z prekurzorů B- a T-buněk, nádory (lymfomy) ze zralých B-buněk, nádory ze zralých T- a NK buněk, dále Hodgkinův lymfom, lymfoproliferativní choroby související s imuno-deficiencemi, nádory z histiocytů a dendritických buněk a také mastocytóza (15).

Lymfomy se tradičně rozdělují na **Hodgkinův lymfom** a **nehodgkinské lymfomy (NHL)**. Vzájemně se od sebe liší histologickým vzhledem, biologickým chováním a rovněž klinickým průběhem (1, 2, 10). Tvoří 4 % ze všech nádorových onemocnění, jejich incidence ale jeví stoupající tendenci. V ČR se udává incidence všech NHL 4,4 / 100 000 obyvatel.

Lymfomy jsou klonální nádorové proliferace lymfoidních buněk v různých stádiích diferenciaci. Klasifikují se podle příslušnosti k buněčné linii a podle vyzrálosti nádorových buněk. Existují B- a T- lymfomy (a vzácně i lymfomy z tzv. NK buněk „natural killers“ – přirozených zabijáků). Dále se člení na nádory z nezralých lymfoidních prekurzorů, čili lymfoblastů, a lymfomy ze zralých lymfocytů. Naprostá většina NHL (přes 85 %) vychází ze zralých B lymfocytů, i když ve výskytu jednotlivých typů jsou geografické i věkové rozdíly. Většina lymfomů vzniká v lymfatických uzlinách.

Extranodální lymfomy, kterých je až 40 %, začínají primárně mimo uzliny – nejčastěji v gastrointestinálním traktu, kůži, centrálním nervovém systému, Waldeyerově okruhu, štítné žláze, dalších

vnitřních orgánech včetně gonád i jinde (15). Podle pracovní definice je lymfom považován za primárně extranodální, pokud je v době diagnózy hlavní masa tumoru mimo lymfatické uzliny a není přítomno postižení jiných než regionálních uzlin (2, 8, 13).

Etiologie většiny lymfomů není známa. U malé části případů je infekční, např. virus Epstein-Barrův s onkogenními schopnostmi bývá přítomen v Burkittově lymfomu a B-lymfomech vznikajících v souvislosti s imunosupresí. U dalších lymfomů byl prokázán lidský herpesvirus 8 (HHV8/Kaposi sarcoma herpesvirus), virus hepatitidy C a virus lidské leukemie z T-buněk (HTLV-1). Infekce *Helicobacter pylori* může způsobit až B-lymfom žaludku, *Borrelia burgdorferi* některé lymfomy kůže (3, 15). Maligní transformace lymfoidní buňky se vysvětluje jako několikastupňový proces s přibývajícími molekulárně genetickými změnami. U některých typů lymfomů jsou známy charakteristické chromozomální aberace. Častým příkladem je reciproká translokace t (14; 18) u folikulárního nebo difuzního velkobuněčného lymfomu s dysregulací exprese proteinu bcl-2, který inhibuje apoptózu patologického klonu lymfocytů, které se kumulují a současně snižují citlivost k látkám navozujícím buněčnou apoptózu např. cytostatikům. Další chromozomální změny napomáhají v diagnostické praxi k identifikaci lymfomu a také k určení rozsahu zbytkové lymfomové populace po léčbě (3, 4, 8, 9, 12, 15).

Základem diagnostiky lymfomů je histopatologické vyšetření včetně imunohistochemie. Stále důležitější jsou metody molekulární biologie, které pomohou určit, zda jde o monoklonální či polyklonální proces a jaká je pravděpodobná

závažnost choroby. S jejich pomocí lze vyšetřit příslušnost k B- či T- linii a přítomnost charakteristických genových přestaveb a chromozomálních translokací (15). V současné době je závazná klasifikace nádorů hematopoetických a lymfoidních tkání WHO z roku 2001. Z předchozích systémů zmiňujeme REAL (Revised European-American Lymphoma Classification z roku 1994) a Kielskou klasifikaci, jejíž poslední úprava byla publikována v r. 1997. Hematologická problematika patří mezi nejobtížnější oblasti patologie. Vzhledem k technické i intelektuální náročnosti diagnostiky a významu diagnózy pro další léčbu je kliniky obvykle vyžadováno tzv. druhé čtení, což je konziliární zhodnocení biopsie na specializovaném hematopatologickém pracovišti s vyspělým laboratorním zázemím (4, 9).

Léčebně jsou voleny specifické léčebné postupy v souvislosti s histologickým nálezem a orgánovou lokalizací. Vlastní léčebný přístup se odvíjí dle klinického stadia onemocnění. K určení rozsahu onemocnění u všech, tedy i u NHL lymfomů, je používána IV stupňová klasifikace Ann Arbor (návrh vznikl a byl prezentován na konferenci v Ann Arbor ve státě Michigan v USA v r. 1971) (3, 11, 13). Tato klasifikace má celou řadu modifikací, uvádíme zkrácenou verzi dle Musshoffa.

Testikulární lymfomy se vyskytují velmi vzácně. I když se v urogenitální oblasti nacházejí nejčastěji právě ve varleti, představují méně než 1 % všech lymfomů. Dle citací tvoří 1–7 % všech testikulárních nádorů (1, 2, 9).

Je třeba zdůraznit, že za primární NHL varlete je považován pouze nález lymfomu ve varleti, aniž by v době stanovení diagnózy zjištěny klinické

Tabulka 1. Modifikovaná Ann Arbor klasifikace pro NHL (Musshoff, 1975)

Primárně extranodální stadium	
Stadium I	postižení jednoho extralymfatického orgánu nebo tkáně
Stadium II1	postižení extralymfatického orgánu včetně regionálních lymfatických uzlin (II1) nebo dalšího sousedícího extralymfatického orgánu nad nebo pod bránicí (II1E)
Stadium II2	postižení jednoho extralymfatického orgánu nebo uzlin v rozsahu přesahujícím regionální uzliny, které může způsobit lokalizované postižení dalšího orgánu (II2E)
Stadium III	postižení jednoho extralymfatického orgánu a postižení uzlin nad a pod bránicí včetně postižení dalšího lokalizovaného extralymfatického orgánu nebo tkáně (III1E) nebo sleziny (III2S) nebo obou (III2S)
Stadium IV	difúzní nebo diseminované postižení některého orgánu s nebo bez postižení uzlin

známky postižení dalších uzlinových lokalizací. Řada autorů (Abrahámová, Horňák, Klenar a další) zdůrazňuje, že nález lymfomu ve varleti často signalizuje okultní průběh uzlinového onemocnění. Abrahámová udává, že v době stanovení diagnózy NHL varlete má 53% nemocných již diseminaci choroby a 25% testikulárních lymfomů diseminuje velmi brzy po stanovení diagnózy (2).

Testikulární lymfomy se objevují ve věku kolem 60 let a výše. V literatuře jsou ale popsány případy i u mladších jedinců, zcela ojediněle i u dětí (10, 13). Postihují obvykle jedno, ale mají tendenci postihnout i druhé varle. Incidence bilaterálního postižení se udává v 5–20%. Klinicky se prezentují bezbolestným zvětšením varlete případně obou varlat nebo mírným pocitem dyskomfortu v oblasti šourku (4, 5, 12).

Diferenciálně diagnosticky je třeba pomýšlet na germinální nádory varlete, xantogranulomatózní orchitis, ale i na leukemické infiltráty, které se mohou vyskytovat v jednom nebo obou varletech jako první příznak leukemie a nebo jako první známka relapsu u léčených nemocných s dlouhodobou remisí leukemie. V histologickém preparátu byl dříve lymfom varlete chybně zaměňován za seminom, což by se nyní při použití speciálních metod nemělo vyskytovat.

Histologický nález nejčastěji svědčí pro **velkobuněčné difúzní B-lymfomy** (DLBC – diffuse large B – cell lymphoma – dle klasifikace WHO). Makroskopicky je varle difúzně infiltrované, nebo jsou na řezu patrné bělavé uzly solidního vzhledu, obvykle bez nekróz a hemoragií. Často je patrná i infiltrace nadvarlete, funiklu a obalů varlete (2, 4, 7, 13). Biologicky jsou lymfomy varlat značně agresivní, s tendencí rychle progredovat a šířit se i do vzdálených oblastí, zejména do CNS. Jejich prognóza je mnohem horší ve srovnání s klasickou nodální formou. Pětileté přežití je popisováno u 15–50% nemocných.

Léčebný přístup se proto odvíjí především dle klinického stadia onemocnění (Ann Arbor klasifikace), ale také dle tzv. IPI (International prognostic index) mezinárodního prognostického indexu, který je dán kombinací stadia, věku, počtu extranodálních postižení, hladiny LDH a Performance status (PS), nebo-li aktuálního stavu dle WHO. Tento IPI systém je čtyřstupňový:

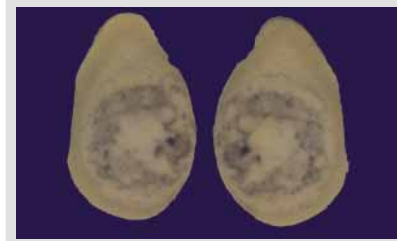
1. nízké riziko – přítomnost 0–1 rizikových faktorů

2. nízké střední riziko – přítomnost 2 rizikových faktorů
3. vysoké střední riziko – přítomnost 3 rizikových faktorů
4. vysoké riziko – přítomnost 4–5 rizikových faktorů.

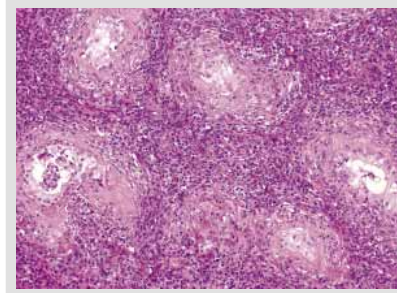
Kombinací přítomnosti či nepřítomnosti těchto parametrů je nemocný zařazen do rizikových skupin, které mají odlišnou prognózu a pravděpodobnost léčebné odpovědi včetně délky jejího trvání (3, 8, 11, 14).

Za léčbu se proto z urologického hlediska považuje včasné provedení vysoké inguinální orchiektomie a podávání kombinované chemoterapie s antracykliny. Léčba, kterou dále určuje klinický hematonekolog, se má sestávat z doxorubicinu, cyclofosfamidu, vincristinu, adriamycinu a kortikoidů, v literatuře je označována jako schéma CHOP (3, 6, 9). Při nedosažení remise, či při relapsu onemocnění, je indikována vysoce dávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krevetvorných buněk. K určení stadia choroby je nutné využití všech dostupných vyšetřovacích metod obvyklých pro diagnostiku lymfomů včetně biopsie kostní dřeně a CT vyšetření hrudníku břicha a pánve. Dle potřeby lze indikovat i celou řadu dalších doplňujících vyšetření – NMR, galiovou scintigrafii, PET (pozitronovou emisní tomografii). Léčebně se také doporučuje profylaktické ozáření nepostiženého varlete a důraz se klade

Obrázek 1. Lymfom varlete: kulovitý tumor pružné konzistence, světlé barvy, s ložiskovými krváceními a nekrózami



Obrázek 2. Difúzní velkobuněčný lymfom varlete: většina infiltrace je intertubulární a počíná destruovat i semenotvorné kanálky



na profylaxi možného postižení CNS. Někteří autoři v těchto případech považují za důležitou aplikaci cytostatik (metotrexát) intratékálně (3, 6). Radioterapie, jejíž dávky určuje radioterapeut, spočívá v aplikaci terapeutické dávky 40–50 Gy (frakcioně), případně paliativní dávky 25 Gy (11).

Závěr

Lymfomy varlat jsou vzácným nádorovým onemocněním. Přesto se urolog s uvedeným postižením jednoho nebo obou varlat může ve své praxi setkat. Proto je žádoucí okamžité vyšetření s navazující přesnou histopatologickou diagnostikou na specializovaném pracovišti. Promptně by měla být zahájena patřičná onkologická léčba, aby bylo dosaženo co nejdříve kompletní remise onemocnění.

Literatura

1. Abrahámová J. Nádory varlat, Trendy v medicíně. 2002; 2: 58–59s.
2. Abrahámová J. Nádory varlat, Postgrad. Medicina, 2003; 5, č.6: 14s.
3. Adam Z, Vorlíček J, et al. Hematologie II. Grada Publishing Praha 2001; 201–214.
4. Boudová L, Hes O, Černá K, Klečka J, Hora M, et al. Lymphomas of the testis, 2003 (připravováno pro tisk).
5. Clemens JQ, Pins MR. Nonhodgkin's lymphoma presenting as bilateral testicular and adrenal masses, J Urol. 2000; 163: 241–242s.
6. Connors JM. Problems in Lymphoma management: special sites of Presentation, Oncology 1998; 2: 5–7s.
7. Horňák M, Matoška J. Nádory testis diagnostika a léčba, Veda Bratislava 1990: 98–100.
8. Isaacson PG, Norton A. Extranodal Lymphomas. Churchill Livingstone, Medical Division of Longman Group Limited, New York 1994: 1.
9. Klenar P. Klinická onkologie, Galén Praha 2002; 105–106, 586–588, 598.
10. Moertel CI, Watterson J, McCormick SR, Simonton SC. Follicular large cell lymphoma of the testis in a child Cancer, 1995; 75: 1182–6s.
11. Perez CA, Brady LW. Principles And Practice OF Radiation Oncology, Lippincott, Philadelphia 1992: 1334–1335.
12. Salem YH, Miller HC. Lymphoma of genitourinary tract, J. Urol. 1994; 151: 1162–1170.
13. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. Tumor of the testis, adnexa, spermatic cord, and scrotum, Armed Forces Institute OF Pathology, Washington D.C. 1999: 272–276.
14. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al. Patterns of Outcome and Prognostic Factors in Primary Large – Cell Lymphoma of the Testis in a Survey by International Extranodal Lymphoma Study Group, J. of Clinical Oncology, 2003; 1, 20–27s.
15. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and lymphoid Tissues. Edited by Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Wardiman JW. IARC Press. Lyon, 2001; 121–126, 171.