

Linfoma de células T/NK primario de testículo. Caso clínico y revisión de la literatura

ALEJANDRO AVILÉS-SALAS^{1,3}, ANDREA NALLELY HEREDIA-JARA¹,
LAURA FELISA PEÑA-CARVAJALINO¹,
JOSÉ GREGORIO CHANONA-VILCHIS¹,
JOSÉ ÁNGEL ARRIAGA-MARROQUÍN², MYRNA CANDELARIA²

Primary testicular NK/T cell lymphoma. Case report and review of literature

Natural killer/T cell lymphomas chiefly involving the midline facial structures including the nasal cavity or nasopharynx are a relatively rare type of non-Hodgkin's lymphoma. Apart from the upper respiratory tract, the disease occasionally presents in certain extranodal sites, such as the central nervous system, skin, gastrointestinal tract, or testes. We report a case of natural killer NK/T cell lymphoma as a testicular tumor in a 36-year-old man with a history of progressive swelling of his right testicle. Histologically, the testicular mass showed a diffuse infiltrate of medium-sized and atypical large lymphoid cells with angiocentric infiltration and areas of coagulative necrosis. Immunohistochemical studies demonstrated tumor cells staining positively with CD3, TIA-1, and Granzyme B. The Epstein-Barr virus genome was detected by in situ hybridization. There were no abnormal findings in the nasal and nasopharyngeal regions. Classified as stage IEA, the patient received involved-field irradiation to contralateral testis (45 Gy), followed by systemic chemotherapy with a combination regimen of L-asparaginase, methotrexate and dexamethasone. Relevant literature is reviewed, and the clinicopathologic features, natural history, and treatment options for primary testicular NK/T cell lymphoma are discussed.

(Rev Med Chile 2023; 151: 381-386)

Key words: Testicular lymphoma; NK/T cell lymphoma; immunohistochemistry; Epstein-Barr virus.

¹Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología. México.

²Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología. México.

³Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido 26 de julio de 2022, aceptado 16 de mayo de 2023.

Correspondencia a:
Alejandro Avilés-Salas
Departamento de Patología
Instituto Nacional de
Cancerología
Av. San Fernando 22. Sección
XVI, Tlalpan
14080. Ciudad de México,
México.
alejandroaviles2001@yahoo.com

Introducción

Los linfomas primarios de testículo (LPT) representan aproximadamente 0,6% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH) en los Estados Unidos y comprenden 9% de las neoplasias testiculares. Los linfomas de testículo son la neoplasia maligna más frecuente de testículo después de los 60 años. Aproximadamente 80% de los pacientes se encuentran en etapas localizadas

IE o IIE y el 20% tienen afección bilateral^{1,2}.

Más del 90% de los LPT corresponden a linfomas de células B, siendo el más frecuente el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)³⁻⁵.

Además del LDCGB, otros LNH pueden afectar de manera primaria al testículo; hay casos informados de LPT de células T, de estos la mayoría corresponden a linfomas anaplásicos de células grandes (LACG), linfomas periféricos de células T y linfomas de células T/NK (LCTNK)^{6,7}.

A pesar de diagnosticarse en etapas tempranas, aproximadamente 80% de los pacientes presentan recurrencia, frecuentemente a sitios extranodales como sistema nervioso central (SNC), anillo de Waldeyer, piel o el testículo contralateral^{1,2}. La supervivencia global ha mejorado sustancialmente, particularmente en pacientes manejados con esquemas de (CHOP-R) más quimioterapia intratecal e irradiación a testículo contralateral⁸.

Presentación del caso

Paciente masculino de 36 años de edad, sin antecedentes relevantes para su padecimiento. Refirió aumento de volumen del testículo derecho de un mes de evolución, acompañado de diaforesis y pérdida de 7 kg de peso. Se realizó ultrasonografía que reportó imagen nodular hipoeoica en el testículo derecho, con vascularidad central y periférica. Se realizaron estudios de laboratorio que reportaron: deshidrogenasa láctica 186 UI/L (VN, 120-246), β -2-microglobulina 2.438 mg/L (VN, 0,800-2,34), gonadotropina coriónica humana < 0,100 (VN, < = 7), α -fetoproteína 3,02 ng/mL (VN, < = 5,8), leucocitos 4,61 miles/mm³ (VN, 4,0-12,0), eritrocitos 5,2 millones/mm³ (VN, 5,0-6,30), hemoglobina 15,2 g/dL (VN, 15-19), hematocrito 46,2% (VN, 46-56), plaquetas 225 miles/mm³ (VN, 150-450), neutrófilos 57,9% (VN, 40-74), linfocitos 29,5% (VN, 12-45) y monocitos 11,1% (VN, 1-15).

Se programó para orquiectomía radical derecha, que se realizó sin complicaciones. El testículo derecho midió 8,0 x 6,5 x 6,0 cm, la túnica albugínea era lisa y opaca. Al corte se observó tumor sólido, ovoide, de bordes bien definidos, de 7,5 x 6,0 cm, con zona central de aspecto necrótico (Figura 1). En la periferia se identificó testículo residual y epidídimo sin alteraciones.

En el estudio histopatológico el parénquima testicular estaba sustituido por una neoplasia maligna con patrón de crecimiento difuso, con zonas de necrosis e infiltración focal del epidídimo y la túnica albugínea. En algunos campos las células neoplásicas se disponían alrededor de los túbulos seminíferos residuales; así como de forma angiocéntrica. La población neoplásica estaba constituida por células de tamaño intermedio a grande, con núcleos de contorno irregular, cro-



Figura 1. Producto de orquiectomía radical derecha. La superficie de corte muestra tumor sólido, ovoide, de bordes regulares con zona central de aspecto necrótico.

matina gruesa, nucleolos poco aparentes y bordes celulares mal definidos (Figura 2). El estudio de inmunohistoquímica resultó positivo en las células neoplásicas para CD3, TIA-1 y Granzima B, y negativo para CD20, CD30, CD56 y ALK. Se detectó el genoma del virus de Epstein-Barr (VEB) mediante hibridación in situ en el núcleo de las células neoplásicas (Figura 3).

Se realizó TAC sin evidencia de adenopatías o enfermedad a distancia, y la biopsia y el aspirado de médula ósea se informaron sin infiltración. Se estableció el diagnóstico de LCTNK primario de testículo, etapa IE (Ann Arbor). El paciente recibió tratamiento con irradiación a testículo contralateral (45 Gy en 25 sesiones), seguido de quimioterapia sistémica, utilizando un esquema a base de L-asparaginasa, metotrexate y dexametasona, con pobre respuesta. En su última consulta, 11 meses posteriores al diagnóstico, el paciente ha evolucionado al día de hoy con progresión de la enfermedad a la piel de la región inguinal.

El paciente dio su consentimiento por escrito de manera informada y voluntaria para la publicación de este caso clínico.

Discusión

El LCTNK es un linfoma predominantemente extranodal caracterizado por un patrón angiocéntrico con daño vascular, extensa necrosis, fenotipo citotóxico y asociación con el VEB. Es más preva-

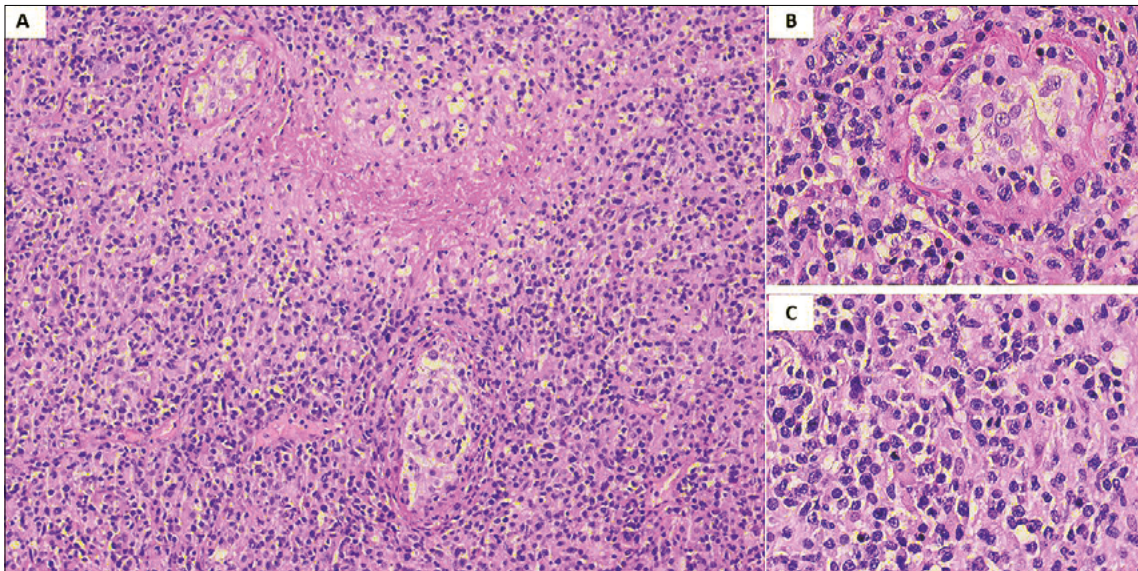


Figura 2. Parénquima testicular infiltrado por neoplasia maligna de crecimiento sólido y angiocéntrico con zonas de necrosis coagulativa. (A) (Hematoxilina-eosina, 100X). En algunos campos se observan células neoplásicas alrededor de túbulos seminíferos residuales; (B) (Hematoxilina-eosina, 400X). Las células neoplásicas son de tamaño intermedio a grande, tienen núcleos ovoides de contornos irregulares, nucleolos poco aparentes y citoplasma mal definido; (C) (Hematoxilina-eosina, 400X).

lente en Asia, México, Centroamérica y algunos países de América del Sur. Afecta frecuentemente sitios como piel, tejidos blandos, tracto gastrointestinal y con menor frecuencia testículo⁹.

El LPT es una entidad poco común y agresiva, representa sólo 9% de las neoplasias testiculares y menos del 1% de los LNH¹. El tamaño es variable, va desde 1 cm a 16 cm de diámetro con promedio de 5 cm, y casi siempre están cubiertos por la túnica vaginal intacta; sin embargo, es común la infiltración del epidídimo, así como de la túnica albugínea. En la superficie de corte el parénquima testicular usualmente está reemplazado por un tumor de bordes definidos, en algunos casos con zonas de necrosis y/o hemorragia^{3,10}.

La gran mayoría de los LPT son LDCGB; sin embargo, se han informado otros tipos histológicos que incluyen: linfoma del manto, linfoma de la zona marginal extranodal, linfoma folicular (particularmente en población pediátrica); así como linfoma periférico de células T, LACG y LCTNK^{6,7}.

La mediana de edad de los pacientes con LCTNK primarios de testículo al momento del diagnóstico es de 45 años, más jóvenes que los pacientes con LDCGB, los cuales tienen una me-

diana de edad al diagnóstico de 69 años¹¹.

Huang y cols., publicaron 21 casos de LCTNK primarios de testículo, que representó el 0,72% de todos los LCTNK durante el período de estudio en 3 instituciones en China. En todos los pacientes la presentación inicial fue aumento del volumen testicular. El diámetro promedio del tumor fue 6,4 cm, y a pesar de que todos los tumores estaban inicialmente localizados, en 5 pacientes se documentó afección de la glándula suprarrenal y en otros 2 involucro de la piel de la región perineal¹².

Microscópicamente, el parénquima testicular está sustituido por una neoplasia con patrón de crecimiento difuso, frecuentemente rodeando túbulos seminíferos atróficos, con necrosis focal o extensa. El patrón de crecimiento angiocéntrico y angiodestructivo se ha documentado en prácticamente la mitad los casos¹². En contraste, los LDCGB habitualmente muestran patrón de crecimiento intertubular esclerosis, atrofia tubular, las células neoplásicas expresan marcadores de células B, y la gran mayoría de los casos son de tipo no centro germinal (MUM1+, BCL6 ±, CD10-) ^{3-5,13,14}. Por otro lado, el LCTNK está constituido predominantemente por células

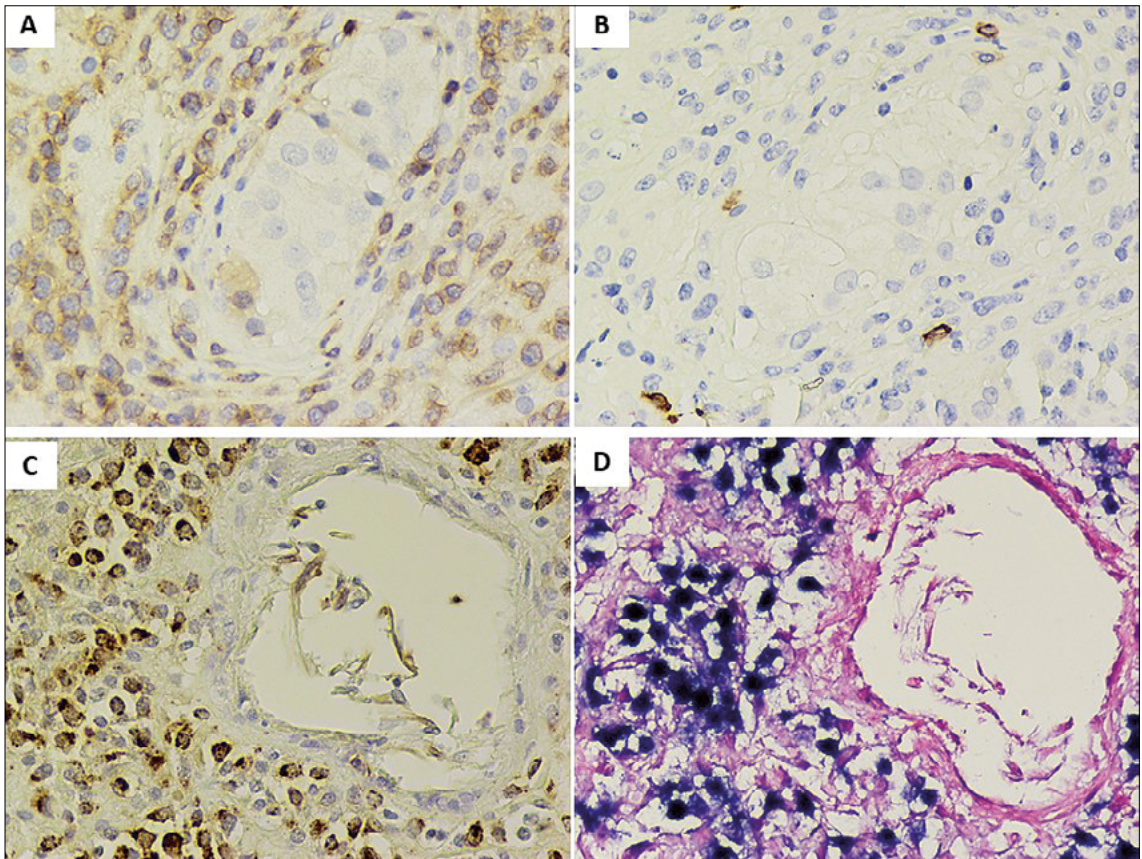


Figura 3. Las células neoplásicas expresan de forma intensa y difusa CD3. (A), Granzima; B (C) y EBER ISH; (D) y son negativas para CD20 (B) (Técnica de inmunohistoquímica 400X).

neoplásicas de tamaño mediano con núcleos de contornos irregulares, inmersas en un fondo inflamatorio constituido por neutrófilos, histiocitos, células plasmáticas, linfocitos y eosinófilos. Inmunohistoquímicamente, la mayoría de los casos expresan CD3e y al menos un marcador de gránulos citotóxicos (Granzima B, TIA-1, perforina). La expresión de CD56 se ha observado en 90% de los casos. Prácticamente todos los casos son positivos para EBER ISH y muestran índices de proliferación celular por arriba del 50%^{6,7,9,12}.

Durante el seguimiento la mayoría de los pacientes tienen afección extratesticular, los sitios más comunes son glándula suprarrenal, ganglios linfáticos, piel, médula ósea y SNC, incluso hay casos informados en la cavidad nasal^{9,15}. De manera similar a los linfomas primarios del SNC los LPT son referidos como sitios inmunoprivilegiados, exhibiendo disminución o pérdida de

expresión de moléculas de clase I y II del HLA, lo cual facilita a las células neoplásicas de escapar de la vigilancia inmune¹⁶.

Dado que CD56 muestra uniones homofílicas, sitios anatómicos que son ricos en expresión de CD56 son esperables que promuevan el fenómeno de *homing* o la unión de linfocitos neoplásicos CD56 positivos. Esto podría explicar la tendencia de estos linfomas de involucrar sitios como piel, glándula adrenal y SNC, los cuales tienen gran cantidad de fibras y terminales nerviosas, que son CD56 positivas¹⁷.

La mayoría de los casos publicados se han manejado con orquiectomía radical más tratamiento con quimioterapia; principalmente con esquemas como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), versiones intensificadas de MegaCHOP, e HyperCVAD; así como ProMACE-CytaBOM, MECOP-B y cisplatino^{12,18}.

Algunos pacientes han recibido radioterapia, principalmente a cadenas ganglionares ipsilaterales y al testículo contralateral. De los casos informados que mostraron mejor supervivencia, llama la atención la utilización de GEMOX (gemcitabina, oxaliplatino) con asparaginasa; tanto L-asparaginasa como asparaginasa pegilada, que podría representar una ventana de oportunidad terapéutica. Debido a lo agresivo de la entidad y a la corta duración de la respuesta, no se cuenta con mucha información respecto al uso de trasplante autólogo¹².

La información del tratamiento durante la recaída es aún más escasa, se ha informado la utilización de esquemas con citarabina y platinos como DHAP, así como combinaciones con etopósido como ESHAP y CHOEP con poco éxito. Se ha propuesto que la asociación con el VEB podría incrementar el potencial invasor de las células neoplásicas; así como el desarrollo de genes de resistencia multifármacos¹⁹.

La supervivencia global a 2 años ha sido reportada entre 23% y 34%, con una media de 9,5 meses¹². El pronóstico de estos pacientes es extremadamente desfavorable, con una supervivencia global inferior que LCTNK nasal²⁰. En nuestro caso, el paciente mostró pobre respuesta al tratamiento, con progresión de la enfermedad en la región inguinal. Finalmente, hay diversos factores relacionados al LCTNK primario de testículo, como ser un sitio inmunoprivilegiado, el fenotipo T/NK, la expresión de CD56 y la asociación con el VEB que pueden estar contribuyendo con el comportamiento poco favorable de esta entidad.

Referencias

- 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. doi: 10.1200/JCO.2009.22.5896.
- Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 20-7. doi: 10.1200/JCO.2003.11.141.
- Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE. Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18(4): 376-90. doi: 10.1097/00000478-199404000-00006.
- Wang C, Wang H, Wang Q, Shi B. Primary testicular lymphoma: experience with 13 cases and literature review. *Int J Hematol*. 2013; 97(2): 240-5. doi: 10.1007/s12185-013-1261-8.
- Turner RR, Colby TV, MacKintosh FR. Testicular lymphomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1981; 48(9): 2095-102. doi: 10.1002/1097-0142(19811101)48:9<2095::aid-cn-cr2820480930>3.0.co;2-r.
- Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, Snyder H, Huebner D, Sorbara L et al. Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer* 1999; 85(7): 1626-35. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990401)85:7<1626::aid-cn-cr27>3.0.co;2-0.
- Liang DN, Yang ZR, Wang WY, Zhao S, Yang QP, Tang Y, et al. Extranodal nasal type natural killer/T-cell lymphoma of testis: report of seven cases with review of literature. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(6): 1117-23. doi: 10.3109/10428194.2011.645209.
- Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, 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(20): 2766-72. doi: 10.1200/JCO.2010.31.4187.
- Naboush A, Farhat F, Nasser SM, Kamar FG. Bifocal presentation of primary testicular extranasal NK/T-cell lymphoma: a case report and review of the literature. *Case Rep Oncol Med* 2013; 2013: 267389. doi: 10.1155/2013/267389.
- Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H. Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: a clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980; 45(3): 561-71. doi: 10.1002/1097-0142(19800201)45:3<561::aid-cn-cr2820450324>3.0.co;2-a.
- Seymour JF, Solomon B, Wolf MM, Janusczewicz EH, Wirth A, Prince HM. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001; 2(2): 109-15. doi: 10.3816/clm.2001.n.016.
- Huang Y, Shi X, Zhong P, Wang Y, Xiao H, Zhou X, et al. De novo testicular extranodal NK/T-cell

- lymphoma. A clinicopathologic study of 21 cases with review of additional 18 cases in the literature. *Am J Surg Pathol.* 2019; 43(4): 549-58. doi: 10.1097/PAS.0000000000001210.
13. Al-Abadi MA, Hattab EM, Tarawneh MS, Amr SS, Orazi A, Ulbright TM. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belongs to the nongermlinal center B-cell-like subgroup: A study of 18 cases. *Mod Pathol* 2006; 19(12): 1521-7. doi: 10.1038/modpathol.3800691.
 14. Li D, Xie P, Mi C. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. *Pathol Res Pract* 2010; 206(9): 611-5. doi: 10.1016/j.prp.2010.04.005.
 15. Hallak B, Cairoli A, Bouayed S, Berthod G. Sinonasal relapses of a primary isolated extranodal NK/T-cell lymphoma of the testis. *BMJ Case Rep.* 2019; 12:e230221. doi:10.1136/bcr-2019-230221.
 16. Booman M, Douwes J, Glas AM, Riemersma SA, Jordanova ES, Kok KK et al. Mechanisms and effects of loss of human leukocyte antigen class II expression in immune-privileged site-associated B-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12(9): 2698-705. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2617.
 17. Chan JK, Tsang WY, Lau WH, Cheung MM, Ng WF, Yuen WC et al. Aggressive T/natural killer cell lymphoma presenting as testicular tumor. *Cancer* 1996; 77(6): 1198-205.
 18. Zhang WL, Ma S, Jug R, Li F, Wang E, Zhao HY et al. Primary testicular natural killer/T-cell lymphoma. A CARE-case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97(12):e0181. doi:10.1097/MD.00000000000010181.
 19. Kim YB, Chang SK, Yang WI, Hahn JS, Koom WS, Shim SJ et al. Primary NK/T cell lymphoma of the testis. A case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2003; 109(2): 95-100. doi: 10.1159/000068489.
 20. Ayadi L, Makni S, Toumi N, Hammami S, Charfi S, Frikha M et al. Aggressive nasal-type natural killer/T-cell lymphoma associated with Epstein Barr virus presenting as testicular tumor. *Tunis Med.* 2010; 88(3): 196-8.