

Primer gonadal lenfomalı hastaların klinik analizi

Hilal Susam Şen^{1*}, Nilgün Kurucu², Tezer Kutluk², Çağla Bengü Vural³, Ece Özoğul⁴, Burça Aydın², Bilgehan Yalçın², Ali Varan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Profesörü, ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Patoloji Doktor Öğretim Üyesi

*İletişim: hilalsusam@hotmail.com

SUMMARY: Susam Şen H, Kurucu N, Kutluk T, Bengü Vural Ç, Özoğul E, Aydın B, Yalçın B, Varan A. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Türkiye). Analysis of primary gonadal lymphoma patients. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2024; 67: 1-5.

Primary gonadal lymphomas are rare in childhood. This study aimed to evaluate seven patients with primary gonadal origin who were diagnosed with non-Hodgkin lymphoma (NHL) between 1980 and 2024 retrospectively. Among the 1360 NHL followed up in our department over a forty-four-year period, seven patients (0.5%) were diagnosed with primary gonadal lymphoma. In seven patients, whose ages ranged from 1 to 16 years, gonadal involvement was testicular in five and ovarian in two. The presenting complaint was scrotal swelling in patients with testicular tumors, abdominal distension, and systemic symptoms in patients with ovarian tumors. All male and one female patients underwent surgical excision, and the other female was diagnosed from ascitic fluid. Histopathology was consistent with Burkitt in three, diffuse large B cell in one, lymphoblastic lymphoma in one, and NHL subtype was undetermined in two. Three patients each had stage I and stage II disease, and one had stage III. All patients received chemotherapy. Median follow-up time was 52 months, and 5-year overall and event-free survival rates were 85.7%. Primary gonadal lymphomas are rare in childhood and have different characteristics than adults. Primary gonadal lymphomas should be kept in mind in pediatric patients presenting with an isolated gonadal mass.

Key words: childhood, primary ovarian lymphoma, gonadal mass, ovary, primary testicular lymphoma.

ÖZET: Primer gonadal lenfomalar çocukluk çağında nadir görülür. Bu çalışmada 1980-2024 yılları arasında non-Hodgkin lenfoma (NHL) tanısı alan hastalarımızdan primer gonadal kökenli olan yedi hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kırk dört yıllık sürede bölümümüzde takip edilen 1360 NHL içinde primer gonadal lenfoma tanılı 7 hasta (5.0%) bulunmaktaydı. Tanı yaşları 1-16 yıl arasında değişen yedi hastada gonadal tutulum beşinde testis ve ikisinde over kökenliydi. Başvuru yakınması testis tümörlü hastalarda skrotal şişlik, over tümörlü hastalarda karın şişliği ve sistemik semptomlar açısından ateş şeklindeydi. Erkek hastalara ve kız hastaların birine cerrahi eksizyon yapıldı, diğerine asit sıvısından alınan örneklerle tanı kondu. Histopatoloji üç hastada Burkitt, birinde diffüz büyük B hücreli, birinde lenfoblastik lenfoma ile uyumlu bulunurken, ikisinde NHL alt tipi belirlenmemiştir. Üçer hasta evre-I ve evre-II, bir hasta evre-III hastalığa sahipti. Tüm hastalara kemoterapi verildi. Ortanca izlem süresi 52 ay olup 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları %85.7 bulundu. Primer gonadal lenfomalar çocukluk çağında nadir görülür, erişkine göre farklı özellikler gösterir. İzole gonadal kitle ile başvuran çocuk hastalarda primer gonadal lenfomalar akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: çocukluk çağı, primer over lenfoması, gonadal kitle, over, primer testis lenfoması.

Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) tüm çocukluk çağı tümörlerinin %15-20'den sorumludur. Lenfomalar sıklıkla nodal yerleşimli olmakla birlikte çocukluk çağındaki tüm lenfomaların yaklaşık 1/3'ünün ekstra nodal kökenli olduğu bilinmektedir. Çocuklarda ekstranodal lenfomalar en sık gastrointestinal sistem yerleşimli olup Burkitt tipindedir. Cilt ve kemik gibi diğer ekstranodal bölgelerde ise en sık görülen tip anaplastik büyük hücreli lenfomadır.^{1,2} Gonadlar nadir görülen ekstranodal lenfoma lokalizasyonlarındandır. Gonadal tutulum primer veya sekonder olabilir, çocuklarda sekonder gonadal lenfomalar primere göre daha sık görülür. Tüm NHL'lerin yalnızca %0.5'ini primer over lenfomaları ve %1-2'sini ise primer testis lenfomaları oluşturur.³ Çocuklarda primer testis lenfomaları erişkinlerden farklıdır, çocuklarda farklı histopatolojik alt tipler görülür ve prognoz erişkin hastalardan daha iyidir.⁴ Buna karşın erişkin ve çocukluk çağı over lenfomaları benzer histolojik alt tiplerde olup klinik seyirleri iyidir.⁵ Bu çalışmada NHL tanılı hastalarımızdan primer gonadal kökenli olanların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bölümü'nde 01 Ocak 1980-31 Aralık 2024 tarihleri arasında primer testis lenfoması tanısı almış olan beş erkek ve primer over lenfoması tanısı almış olan iki kız hastanın yaş ve cinsiyeti, yakınma süreleri, tümörün yerleşimi, yaygınlığı ve alt tipi, histopatolojik verileri, hastalık evreleri, uygulanan tedaviler, izlem süreleri, tedavi cevapları ve yaşam hızları kaydedilerek retrospektif olarak değerlendirildi.

Yaşam analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Genel yaşam hızı; hastanın başvuru zamanından itibaren herhangi bir sebepten dolayı ölümüne kadar veya yaşayan hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi. Olaysız yaşam hızı; hastanın başvuru zamanından itibaren tedavi başarısızlığı, hastalık nüksüne kadar geçen süre, tedavi başarısızlığı veya nüks olmayan hastalarda son görüldüğü tarihe kadar geçen süre değerlendirildi. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Karar No: 2019/04-22).

Bulgular

Kırk dört yıllık sürede bölümümüzde takip edilen 1360 NHL içinde primer gonadal lenfoma tanılı 7 hasta (%0.5) bulunmaktaydı. Hastaların tanı yaşları 1-16 (ortanca 7.5) yıl arasında değişmekte idi. Hastaların özellikleri Tablo I'de özetlendi. Primer testis lenfoması tanısı almış olan beş hasta testiste ağrısız şişlik ile, primer over lenfoması tanılı iki hastadan biri karın şişliği, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı, diğeri karın şişliği ve ateş şikayetleri ile başvurmuştu. Yakınma süresi 1- 3 ay arasında (ortalama 1.6±0.8 ay) değişmekte idi. Yedi hastanın beşinde tek taraflı gonad tutulumu var iken kız hastalarda bilateral over tutulumu vardı. Beş hastanın dördünde sağ birinde sol testiste tümör saptanmıştı. Tüm hastalarda bakılan serum alfa fetoprotein (AFP) ve beta human koryonik gonadotropin (HCG) değerleri ile kız hastalarda ilave olarak bakılan kanser antijen (CA) 125, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CA 19-9 normal sınırlarda bulundu. Ultrasonografide (US) erkek hastalarda testiste fokal solid lezyon izlendi, kız hastalarda overde homojen hipoekoik nonspesifik tutulum

Tablo I. Primer gonadal Non-Hodgkin lenfoma tanılı yedi hastanın klinik ve patolojik özellikleri.

Hasta no	Yaş (yıl)/cinsiyet	Klinik	Evre	Patoloji	Tedavi	Relaps	Son durum
1	5/Erkek	Skrotal şişlik	II	Bilinmiyor	LSA2L2	Var	Hastalıklı takip dışı
2	4/Erkek	Skrotal şişlik	II	Lenfoblastik	LSA2L2	Yok	Hastaliksız sağ
3	12.6/Erkek	Skrotal şişlik	I	Burkitt	FAB LMB B	Yok	Hastaliksız sağ
4	9.5/Erkek	Skrotal şişlik	I	DBBHL*	FAB LMB B	Yok	Hastaliksız sağ
5	7/Erkek	Skrotal şişlik	I	Burkitt	FAB LMB B	Yok	Hastaliksız sağ
6	1/Kız	Karında şişlik	II	Bilinmiyor	FAB LMB B	Yok	Hastaliksız takip dışı
7	16.8/Kız	Karında şişlik	III	Burkitt	FAB LMB B	Yok	Hastaliksız sağ

*DBBHL: diffüz büyük B hücreli lenfoma.

izlendi, ayrıca bu tutulum dışında bilateral over tutulumu olan hastada yaygın asit ve peritoneal implantlar izlendi. Erkek hastaların hepsine yüksek ligasyon ile orşiektomi ve kız hastaların birine dış merkezde bilateral salpingo-ooferektomi ile tümör eksizyonu yapılmıştı, kız hastalardan ikincisine asit sıvısından örnekleme yapılarak tanı kondu. Histopatolojik tip primer testis tutulumlu beş erkek hastanın ikisinde Burkitt lenfoma, birinde diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), birinde lenfoblastik lenfoma ile uyumlu bulunurken, birinde ise tip belirlenememişti. Primer over tutulumlu iki kız hastanın birinde histopatolojik alt tip Burkitt lenfoma ile uyumlu idi, diğerinde ise alt tip belirlenememişti.

Üçer hasta evre I ve evre II, bir hasta evre III hastalığa sahipti. Beş hastaya (%71) FAB LMB-B (Matür B hücreli NHL tedavisinde kullanılan yüksek doz metotreksat, adriyamisin, siklofosamid, vinkristin, prednizolon içeren protokol), iki hastaya (%29) ise LSA2L2 (siklofosamid, vinkristin, adriyamisin ve prednizolon içeren protokol) kemoterapi protokolüne göre tedavi başlandı Primer testis lenfomalı histolojik alt tip bilinmeyen bir hasta tanıdan dört ay sonra nöbet şikayeti ile başvurdu. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye multipl lenfoma tutulumları görüldü ve beyin omurilik sıvısı sitolojik incelemesinde blastlar izlendi. Hastada santral sinir sistemi nüksüne yönelik tedavi planlandı ancak hasta hastalıklı olarak tedaviyi terk etti. Ortanca izlem süresi 52 (5-276) ay olup 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları %85.7 bulundu.

Tartışma

Çocuklarda gonadların malign tümörleri nadir olup daha sık adolesan yaşta görülür. İnsidansı 10-14 ve 15-19 yaşta over için sırasıyla 0.9/100000 ve 1.5/100000, testis için sırasıyla 0.2/100000 ve 3.8/100000 olarak bildirilmiştir. Hem over hem de testiste en sık germ hücreli tümörler görülmekte olup onu seks kord stromal tümörler izlemektedir.⁶ Gonadın primer lenfoması çocukluk çağında nadir görülür. Literatürde geniş bir seri mevcut olmayıp daha çok olgu sunumları mevcuttur. Sekonder gonadal tutulumu göre yaygınlığı sınırlı olduğundan genellikle erken evrede tanı konulur. Çocuklardaki histopatolojik alt tipleri ve klinik özellikleri erişkinlere göre farklıdır.

Prognozu çocuk ve erişkinlerde ve ayrıca tutulan gonada göre farklılık gösterir.

Erişkinlerde primer testis lenfomalarından DBBHL en sık görülen alt tip iken, çocuklarda Burkitt lenfoma, DBBHL, foliküler lenfoma ve lenfoblastik lenfoma olguları bildirilmiştir.⁷⁻¹⁰ Serimizde üç olgu matür B hücre (2 Burkitt lenfoma, 1 DBBHL) ve biri prekürsör B-lenfoblastik lenfoma fenotipinde idi. Hastalar genellikle tek taraflı ağrısız skrotal şişlik ile başvururlar. Hastaların %10'unda senkron bilateral tümör görülebilir.^{4,10} Serimizde tüm hastalarımızda tek taraflı testis tutulumu mevcuttu ayrıca tanı veya takipte karşı testiste hastalık izlenmedi. US'de primer testis lenfomalarını diğer testis tümörlerinden ayıran tipik bir özellik yoktur.¹¹ Orşit ve epididimit gibi inflamatuvar durumların US ile lenfomadan her zaman ayırt edilemeyebileceği de unutulmamalıdır. Serimizde hastalar benzer şekilde fizik muayene ve USG bulguları ile testiste kitle ayırıcı tanısı için değerlendirildiğinde primer testis lenfoması tanısı konulmuştur.

Kadın genital sisteminde NHL'nin en sık tutulum yeri overlerdir, ancak primer over lenfomaları nadir görülür. Primer over lenfomalarında literatürde histolojik olarak Burkitt lenfoma, DBBHL, foliküler lenfoma ve lenfoblastik lenfoma alt tipleri bildirilmiştir.¹² Serimizde bir hastamızda Burkitt lenfoma saptanmıştır, diğer hastada ise histolojik alt tip belirlenememiştir. Hastalar genellikle karın ve pelvik ağrı ve ele gelen kitle ile başvururlar. Buna sistemik semptomlar da eşlik edebilir.¹² Anormal vajinal kanama, adet düzensizliği, ağrılı idrar yapma, kabızlık, bağırsak tıkanıklığı ve asit görülebilecek diğer semptomlardır. Serimizde iki hasta da karın şişliği ve eşlik eden sistemik semptomlar ile başvurmuştu. Erişkin serilerinde hastaların %67'sinde bilateral over tutulumu bildirilmiştir.¹² Çocuklarda ise literatürdeki hasta sunumlarında farklı sonuçlar mevcuttur.¹³⁻¹⁵ Serimizde iki hastamızda da bilateral tutulum görülmüştür. US bulgusu testis tümörlerinde olduğu gibi nonspesifiktir, over tümörü ayırıcı tanısında ek katkısı yoktur.¹⁶ Serimizde benzer şekilde US bulgusu ayırıcı tanıya katkı sağlamamıştı. Tümör belirteçlerinin normal oluşu germ hücreli tümörler ve overin epitelyal tümörlerinden uzaklaştırırsa da ayırıcı tanıda katkıları sınırlıdır.

Primer gonadal lenfomalar lokalize hastalıklar

olmasının aksine histopatolojik alt tipe göre sistemik kemoterapi ile tedavi edilmelidir.^{4,5,7,8} Erişkin primer testis lenfomalarında cerrahi eksizyon ve/veya radyoterapi tedavisi ile yaşam hızlarının düşük olduğu gösterilmiştir, nadir bir hastalık grubu olduğundan prospektif çalışmalar sınırlı olsa da sistemik kemoterapinin yaşam hızlarını arttırdığı bildirilmiştir.^{17,18} Çocuklarda primer testis lenfomalarında da cerrahi eksizyon öneren yayınlar olsa da özellikle bilateral hastalarda infertilite olacağı unutulmamalıdır. Bilateral hastaların cerrahi rezeksiyon yapılmadan kemoterapi ve radyoterapi ile başarıyla tedavi edildiği hastalar bildirilmiştir.¹⁹ Serimizde tüm hastalarımızda tek taraflı testis tutulumu mevcuttu ve cerrahi rezeksiyon yapıldıktan sonra kemoterapi verilmişti. Çocuklarda geniş kapsamlı çalışmalar olmadığından yaşam hızlarına dair net veri olmamakla birlikte iyi seyirli olduğunu bildiren hasta sunumları ve hasta serileri vardır.^{8,20} Serimizde beş hastamızdan birinde santral sinir sistemi relapsı görülmüştür, primer testis lenfomalı erişkin çalışmalarında da santral sinir sistemi relapsı sıklıkla bildirilmiştir.²¹

Primer over lenfomalarında cerrahinin rolü tanınmış süreçte vardır, *debulking* cerrahi veya bilateral oofektomiden kaçınılmalıdır çünkü cerrahi sonrası iyileşme döneminin uzaması, bu hızlı büyüyen tümörde sistemik tedavinin başlatılmasını geciktirebilir. Cerrahinin sınırlı rolüne rağmen, bildirilen hastaların çoğunluğunda akut klinik tablo ve adneksiyal torsiyon şüphesi olduğundan cerrahi rezeksiyon yapılmıştır.^{12,22,23} Serimizde bir hastamıza başka merkezde cerrahi yapıldığı, diğer hastamızda ise asit sıvısından örnek alınarak tanı konulduğu görülmüştür. Primer over lenfomalarında yaşam hızları yüksektir, bu yüksekliğin sebebinin erken evre hastalık ile başvuru nedeniyle olduğu düşünülmektedir.²⁴ Serimizde literatüre benzer şekilde iki hastamız da remisyonda izlenmektedir. Yaşam hızlarının yüksek oluşuyla bu hastalarda fertilitte ve puberte gelişiminin takibi önem kazanmaktadır.^{6,20}

Bu çalışmada nadir görülen primer gonadal hastalıklar ile ilgili klinik deneyim paylaşılmıştır. Serimizde tüm gonadal lenfoma grubunda genel ve olaysız yaşam hızlarının %85.7 olduğunu vurgulamak isteriz. Hasta sayımızın az olması ve çalışmamızın retrospektif oluşu sınırlayıcı özellikleridir. İzole gonadal kitle ile başvuran

çocuk hastalarda primer gonadal lenfomalar akılda tutulmalıdır. Ayrıca primer gonadal lenfomalı çocuklarda puberte ve fertilitte takibi gerekliliği önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2019/04-22 kayıt numarası ile 2019 tarihinde onaylanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma tasarımı: HŞŞ, NK; veri toplama: HŞŞ, ÇBV, EÖ; veri analizi/ yorumlama: HŞŞ, NK; yazı taslağı: HŞŞ, NK; kaynak taraması: HŞŞ, NK; içeriğin eleştirel incelemesi: TK, BA, BY, AV.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Chung EM, Pavio M. Pediatric extranodal lymphoma. *Radiol Clin North Am* 2016; 54: 727-746.
2. Wright DH. Pathology of extra-nodal non Hodgkin lymphomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 319-328.
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: Cancer J Clin* 2022; 72: 7-33.
4. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014; 123: 486-493.
5. Weekes LR. Burkitt's lymphoma of the ovaries. *J Natl Med Assoc* 1986; 78: 609-612.
6. Harris CJ, Rowell EE, Jayasinghe Y, et al. Pediatric, adolescent, and young adult breast and reproductive tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70(Suppl 5): e29422.
7. Köksal Y, Yalcin B, Uner A, Akyüz C, Han Ü, Büyükpamukçu M. Primary testicular Burkitt lymphoma in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 2005; 22: 705-709.
8. Chalfant V, Nguyen MT. Bilateral testicular Burkitt's lymphoma in a child. *Urology* 2023; 173: e20-e23.
9. Murugasamy S, Kumar A, Narayan H, et al. Primary testicular T lymphoblastic lymphoma in a child: case report from a regional cancer center. *Pediatr Blood Cancer* 2024; 71: e30932.
10. Binesh F, Yazdi MF, Jenabzadeh A, Hosseini S, Massumi R. Primary testicular pre-B lymphoblastic lymphoma. *APSP JCase Rep* 2016; 7: 15.
11. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *CritRev Oncol Hematol* 2008; 65: 183-189.
12. Stepniak A, Czuczwar P, Szkodziak P, Wozniakowska E, Wozniak S, Paszkowski T. Primary ovarian Burkitt's lymphoma: a rare oncological problem in gynaecology: a review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296: 653-660.

13. Persano G, Crocoli A, Martucci C, et al. Case report: primary ovarian Burkitt's lymphoma: a puzzling scenario in pediatric population. *FrontPediatr* 2023; 10: 1072567.
14. Mondal SK, Bera H, Mondal S, Samanta TK. Primary bilateral ovarian Burkitt's lymphoma in a six-year-old child: report of a rare malignancy. *J Cancer Res Ther* 2014; 10: 755-757.
15. Miyazaki N, Kobayashi Y, Nishigaya Y, Momomura M, Matsumoto H, Iwashita M. Burkitt lymphoma of the ovary: a case report and literature review. *JObstet GynaecolRes* 2013; 39: 1363-1366.
16. Ferrozzi F, Catanese C, Uccelli M, Bassi P. Ovarian lymphoma. Findings with ultrasonography, computerized tomography and magnetic resonance. *Radiol Med* 1998; 95: 493-497.
17. 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: 5227-5232.
18. Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ, Iyengar P, Horace P, Dabaja BS. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of treatment: the MD Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 1217-1224.
19. Davis JW, Moriarty RP, Schlossberg SM, Schellhammer PF. Bilateral testicular lymphoma treated with chemotherapy and radiation without orchiectomy: complete response relapsed at 52 months in the vitreous humor. *Urology* 2001; 57: 555.
20. Lones MA, Raphael M, McCarthy K, et al. Primary follicular lymphoma of the testis in children and adolescents. *J Pediatr HematolOncol* 2012; 34: 68-71.
21. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, et al; International Extranodal Lymphoma Study Group. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *JClin Oncol* 2003; 21: 20-27.
22. Sergi W, Marchese TRL, Botrugno I, Baglivo A, Spampinato M. Primary ovarian Burkitt's lymphoma presentation in a young woman: a case report. *Int J SurgCase Rep* 2021; 83: 105904.
23. Pourghasemian M, Danandeh Mehr A, Alavizadeh E, Behzadi F, Roosta Y. Primary bilateral ovarian involvement in Burkitt's lymphoma with an adnexal Torsion-like manifestation: a case report. *ClinCase Rep* 2021; 9: e05058.
24. Vang R, Medeiros LJ, Warnke RA, Higgins JP, Deavers MT. Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol* 2001; 14: 1093-1099.