

# Linfomas primarios de testículo. Análisis clínicopatológico de 10 casos. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología

Alejandro Avilés-Salas,\* Julia Turbiner-Miasnikova,\* Juan R. Labardini-Méndez,\*\*  
Pedro de J. Sobrevilla-Calvo\*\*

Recepción versión modificada: 8 de mayo de 2003

aceptación: 4 de noviembre de 2003

## Resumen

*El linfoma no-Hodgkin (LNH) es la neoplasia testicular más común en hombres viejos y rara en hombres jóvenes. La gran mayoría de los linfomas primarios de testículo (LPT) es clasificada como linfomas de grado intermedio o alto.*

*Objetivo: describir las características clínicas, morfológicas e inmunofenotípicas de los LPT atendidos en un hospital de referencia.*

*Material y métodos: de 1986 a 1999 se revisaron los casos de LPT. Se analizaron los datos clínicos, estudios de laboratorio, evolución, tratamiento y se realizaron cortes en blanco para estudios de inmunohistoquímica (IH).*

*Resultados: se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de LPT. El promedio de edad fue de 62.3 años (margen 42-81), en nueve pacientes se realizó orquiectomía como modalidad terapéutica inicial. Otros tratamientos posteriores al diagnóstico fueron: quimioterapia (60%) y radioterapia (20%). Histológicamente, los testículos mostraron infiltración difusa por células grandes de estirpe linfoide. Basados en la clasificación de la REAL, todos los casos fueron clasificados como linfomas difusos de células grandes. En ocho casos se realizó estudio de IH; 7/8 tumores expresaron inmunofenotipo B y sólo un caso inmunofenotipo T.*

**Palabras clave:** Testículo, linfoma testicular, linfoma no-Hodgkin

## Summary

*Non-Hodgkin lymphoma is the most common primary testicular neoplasm of older men but is rare in young men. The vast majority of primary testicular lymphomas (PTL) are intermediate- to high-grade lymphomas.*

*Objective: to describe the clinical, morphologic, and immunophenotypic characteristics of PTL seen in a referral center.*

*Material and Methods: we reviewed the cases of PTL seen from 1986 to 1999. We obtained data of laboratory tests, clinical course, treatment, and immunohistochemical studies.*

*Results: 10 patients with diagnosis of PTL were identified. Median age was 62.3 years (range 42-81 years), and nine patients underwent orchiectomy as initial therapeutic procedure. Other treatment modalities after diagnosis included combination chemotherapy (60%) and combination radiotherapy (20%). Histologically, testes showed diffuse dense infiltration of large lymphoma cells. All cases were classified as diffuse large cell lymphoma according to REAL classification. Eight cases were studied with use of paraffin-section immunoperoxidase, 7/8 tumors were B-lineage lymphomas, and one was a T-lineage lymphoma.*

**Key words:** Testis, testicular lymphoma, non-Hodgkin lymphoma

\* Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cancerología.

\*\* Departamento de Hematología Instituto Nacional de Cancerología.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Alejandro Avilés Salas. Departamento de Patología, Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22. Sección XVI, Tlalpan. 14000, México, D.F. Tel.: 5628 0466, extensión 163. e-mail: alejandroaviles2001@yahoo.com

## Introducción

El linfoma primario de testículo (LPT) es un tumor poco común, constituye entre 1 y 9% de los tumores del testículo<sup>1</sup> y 1% de todos los LNH.<sup>2,3</sup> Es la neoplasia testicular más común en hombres mayores de 60 años,<sup>4,5</sup> y que afecta al testículo de forma bilateral. En contraste con el LPT, la afección secundaria del testículo durante el curso clínico de un LNH es más común. Para algunos autores, es la neoplasia secundaria más frecuente que afecta el testículo<sup>6</sup> y su incidencia varía con la histología subyacente. La mayor prevalencia se ha observado en pacientes con linfomas de alto grado, especialmente linfoma de Burkitt.<sup>7</sup> No hay datos bien documentados sobre los factores de riesgo asociados con LPT. Existen reportes anecdóticos de asociación con traumatismo, infección crónica y filariasis. Como ocurre con otros linfomas extraganglionares, el LPT se han asociado con estados de inmunosupresión. Los datos registrados de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) indican un aumento en la incidencia de LNH en los últimos años. En este grupo específico de pacientes, el LPT ocurre a una edad más temprana (mediana, 37 años), tiene un patrón histológico agresivo y está asociado con mal pronóstico.<sup>8-11</sup>

Antes de la clasificación de la REAL para LNH, no existía una nomenclatura universalmente aceptada para la clasificación de estas neoplasias. Términos como sarcoma de células reticulares, linfosarcoma, linfoma histiocítico difuso (Rappaport) y linfoma centroblastico (Kiel), fueron los subtipos histológicos con mayor frecuencia

reportados en los casos de LPT.<sup>12,13</sup> Basados en la clasificación de la Working Formulation, aproximadamente 68% de los LPT eran clasificados como de grado intermedio, seguidos por linfomas de alto grado en aproximadamente 30% de los pacientes.<sup>14,15</sup> Con menor frecuencia se han reportado otros tipos histológicos; linfoma folicular,<sup>16,17</sup> linfoma inmunoblástico, linfoma anaplásico (CD30+), linfoma de células T-cooperadoras de bajo grado,<sup>18</sup> linfoma angiocéntrico de células T,<sup>19</sup> linfoma de células T/NK<sup>20</sup> y plasmocitoma.<sup>21,22</sup>

El objetivo del presente estudio fue investigar las características clínicas, morfológicas e inmunohistológicas de los LPT en nuestra institución.

## Material y métodos

En el Instituto Nacional de Cancerología se realizó un estudio retrospectivo de 10 casos de LPT. Se revisó el archivo de patología quirúrgica de enero de 1986 a diciembre de 1999. Fueron incluidos aquellos casos que contaron con material de patología (laminillas y/o bloques de parafina), además de información clínica. Los linfomas fueron clasificados de acuerdo a la clasificación de la REAL.<sup>24</sup> Los pacientes fueron estadificados basados en los criterios de Ann Arbor. En forma retrospectiva ocho pacientes fueron clasificados de acuerdo al índice pronóstico internacional (IPI) en cuatro grupos de riesgo: bajo (IPI: 0 a 1), intermedio bajo (IPI: 2), intermedio alto (IPI: 3) y alto (IPI: 4 a 5). Todos los casos tenían laminillas y en ocho (80%) se contó con los bloques de parafina

**Cuadro I**  
**Datos clínicos de los pacientes**

Caso	Edad	Síntomas	Lado	Evolución (meses)	Seguimiento (meses)	EME
1	81	Aumento de volumen	Izq	8	5	MCE
2	50	Aumento de volumen	Izq	5	1	MCE
3	60	Aumento de volumen	Der	3	3	VCE
4	67	Pérdida de peso Aumento de volumen Dolor	Izq	8	1	VCE
5	70	Aumento de volumen	Der	2	48	MCE
6	42	Aumento de volumen	Izq	2	2	MCE
7	60	Aumento de volumen	Izq	2	2	VCE
8	77	Aumento de volumen Dolor	Izq	3	1	VCE
9	64	Aumento de volumen	Izq	4	61	VCE
10	52	Aumento de volumen	Izq	12	1	VCE

Izq: izquierdo  
Der: derecho

MCE: muerto con enfermedad  
EME: estado al momento del estudio

VCE: vivo con enfermedad

para realizar estudio de IH. Se realizó estudio de IH con el método estándar steptavidina-biotina-peroxidasa, utilizando anticuerpos contra: CD20 (L26,1:100.Dako), CD45Ro (UCHL1,1:100.Dako), CD3 (UCHT1,1:100.Dako), CD30 (Ber-H2,1:25.Dako), CD57 (NK-1,1:100. Biogenex), EMA (E29,1:100.Dako), Kappa (A-8B5,1:200.Dako) y Lambda (N10/2,1:200.Dako).

## Resultados

La edad, los síntomas, la duración de los síntomas previos al diagnóstico, el seguimiento y el estado de los pacientes al momento de su última consulta, se resumen en el cuadro I. El intervalo de edad fue de 42 a 81 años, con un promedio de 62.3 años. Los síntomas observados con mayor frecuencia fueron: aumento de volumen (10), dolor testicular (2) y pérdida de peso (1). La duración de los síntomas previos al diagnóstico mostró un intervalo de dos a 12 meses, con un promedio de 4.9 meses. Ninguno de los pacientes tenía un estado de inmunosupresión, ni asociación con VIH. La impresión diagnóstica a su ingreso fue: cáncer de testículo en siete pacientes y linfoma testicular en tres. La neoplasia afectó el testículo izquierdo en ocho casos y solamente en dos casos al testículo derecho. En siete casos se documentó el aspecto macroscópico del tumor; la lesión más grande midió 15 x 12 cm y la más pequeña 7 x 3 cm. Cada paciente fue evaluado con historia clínica, examen físico, biometría hemática completa, química sanguínea (incluyendo pruebas de función hepática y renal), radiografía de tórax,

tomografía computada de tórax, tomografía computada de abdomen, aspirado y biopsia de médula ósea.

En el cuadro II se resumen los procedimientos de estadificación. Basados en el sistema de Ann Arbor, cuatro pacientes se clasificaron como IEA, cuatro como IVB y uno como IVA. De acuerdo al índice pronóstico internacional (IPI) tres pacientes fueron clasificados con un IPI alto, cuatro con un IPI intermedio bajo y sólo uno como bajo.

Respecto al tratamiento en nueve pacientes se realizó orquiectomía radical. Además seis pacientes recibieron quimioterapia, con los siguientes esquemas: CHOP (n:3), VACOP-B (n:2) y VP-16, CFM (n:1). El número de ciclos de quimioterapia fue de uno a seis, con un promedio de 4.3 ciclos. Sólo dos pacientes recibieron radioterapia a dosis de 2400 cGy y 3600 cGy. El seguimiento de los pacientes fue de uno a 61 meses (promedio: 12.5 meses). El estado actual al momento del estudio fue: vivos con enfermedad (VCE) seis pacientes y muertos con enfermedad (MCE) cuatro pacientes, con un promedio de seguimiento en los pacientes VCE de 11.5 meses y en los pacientes MCE de 14 meses.

Las características histológicas se resumen en el cuadro III. En el 100% de los casos se contó con el estudio histopatológico de las lesiones. Utilizando la clasificación de la REAL todos los casos fueron diagnosticados como linfomas no Hodgkin difusos de células grandes (LNHDCG). Utilizando la clasificación de la Working Formulation como equivalente, siete linfomas fueron de grado intermedio y tres linfomas de alto grado. En dos casos se reportó un componente mixto de células grandes y pequeñas

**Cuadro II**  
**Etapificación y procedimientos de estadificación**

Caso	Bx MO	Rx Tórax	TAC ABD	TAC Tórax	EC	IPI
1	-	-	+	+	IV B	Alto
2	NR	+	+	NR	IV B	Alto
3	-	-	+	-	IV B	Intermedio alto
4	-	-	NR	NR	NR	NR
5	+	+	-	+	IV A	Intermedio bajo
6	-	-	-	-	IE A	Bajo
7	-	-	-	-	IE A	Intermedio bajo
8	NR	+	+	NR	IV B	Alto
9	-	-	-	-	IE A	Intermedio bajo
10	-	-	-	-	IE A	Intermedio bajo

*Bx MO: biopsia de médula ósea, Rx Tórax: radiografía de tórax, TAC ABD: tomografía computada de abdomen, TAC Tórax: tomografía computada de tórax, EC: etapa clínica (Ann Arbor), IPI: índice pronóstico internacional, NR: no realizado.*

**Cuadro III. Características histológicas**

Caso	Diagnóstico	FI	A	IV	IT	N	AT	Infiltración	Grado
1	LNHDCG	+	+	-	-	+	-	Al V E TB	Intermedio
2	LNHDCG	+	-	+	+	-	+		Intermedio
3	LNHDCG	+	-	+	-	-	+	Al	Alto
4	LNHDCG	+	+	+	+	-	+	Al V E	Alto
5	LNHDCG	+	-	-	+	+	+	Intermedio	
6	LNHDCG	+	+	+	+	-	+	Al E	Intermedio
7	LNHDCG	-	-	-	+	-	+		Alto
8	LNHDCG	+	-	-	-	+	-		Intermedio
9	LNHDCG	+	+	+	+	-	+	Al CE	Intermedio
10	LNHDCG	+	+	+	+	-	+	Al V E CE TB Piel	Intermedio

*LNHDCG: linfoma no-Hodgkin difuso de células grandes; FI: fibrosis intersticial; A: angiocentricidad; IV: infiltración vascular; IT: infiltración tubular; N: necrosis; AT: atrofia tubular. Infiltración: Al: albugínea; V: vaginal; E: epidídimo; TB: tejidos blandos peritesticulares; CE: cordón espermático.*

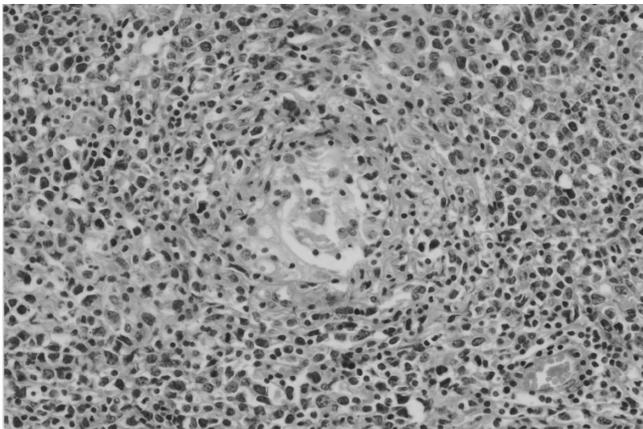


Figura 1a. Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes, rodeando e infiltrando los túbulos seminíferos. (H-E, x 120).

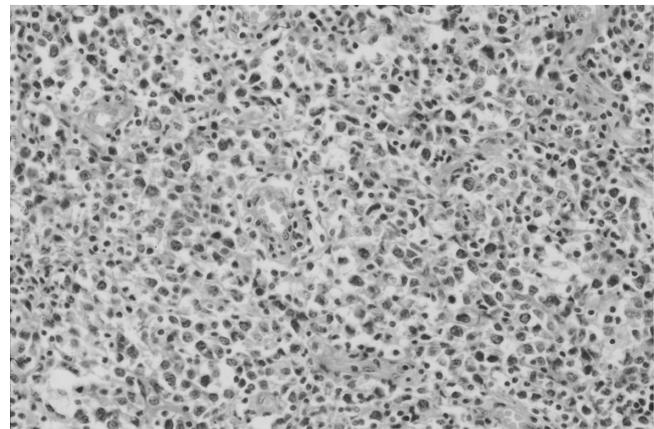


Figura 1b. Las células neoplásicas tienen núcleos grandes, cromatina granular gruesa y nucléolo prominente. Se observan figuras mitóticas. (H-E, x 120).

hendiduras. En todos los casos se observó infiltración difusa por células linfoides neoplásicas; con atrofia tubular y fibrosis intersticial en ocho y nueve de los casos, respectivamente (Figura 1). En siete casos se identificó invasión y destrucción de la pared de los túbulos seminíferos. En seis de los casos se observaron células neoplásicas dispuestas de manera concéntrica a las paredes vasculares con angioinvasión. En cuatro casos se observó de manera simultánea angiocentricidad, angioinvasión e invasión tubular. Focos de necrosis se observaron en tres casos. En seis pacientes se documentó la invasión a estructuras adyacentes, todos los casos mostraron invasión a la túnica albugínea, cuatro al epidídimo, tres a la túnica vaginal y dos al cordón espermático y tejidos blandos. Sólo en un caso se documentó invasión a la piel del escroto.

En ocho casos se contó con bloques de parafina para realizar estudio de inmunohistoquímica. Siete casos (87.5%) mostraron inmunofenotipo B, fueron positivos para CD20 y negativos para CD3 y CD45Ro (Figura 2). Uno de los casos (12.5%) presentó inmunofenotipo T, siendo positivo para CD3 y CD45Ro y negativo para CD20 (Cuadro IV).

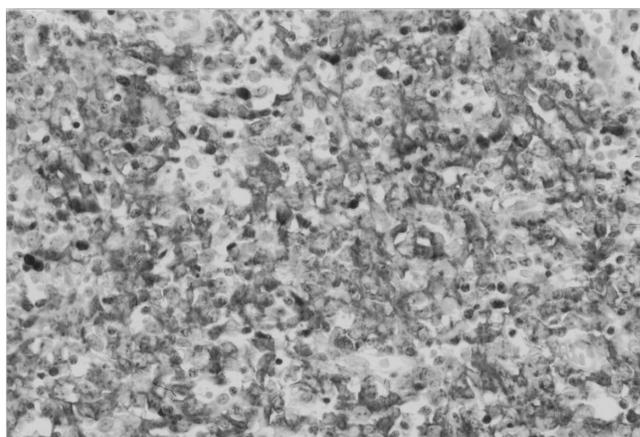


Figura 2. Expresión de CD 20, consistente con inmunofenotipo B (Técnica de inmunohistoquímica, x 300).

Basados en la clasificación de la REAL la gran mayoría de los LPT tendrían que ser clasificados como LNHDCG con inmunofenotipo B.<sup>27,28</sup> En nuestra serie, utilizando la clasificación de la REAL, todos los casos fueron diagnosticados como LNHDCG. En tres de los casos los linfocitos neoplásicos tenían características de inmunoblastos, caracterizados por núcleo grande vesicular, nucléolo central prominente y citoplasma anfófilico. Algunas de estas células mostraron diferenciación plasmocitoide. La fibrosis intersticial y la atrofia tubular se encontraron en nueve y ocho casos, respectivamente. Se observó invasión vascular en el seis (60%) casos, siendo similar a lo publicado en la serie de Ferry y colaboradores.<sup>16</sup> El LPT frecuentemente invade al epidídimo y el cordón espermático, en nuestra serie, la afección de estas estructuras fue de cuatro casos (66.6%) y dos casos (33.3%), respectivamente. Ferry y colaboradores reportaron infiltración al epidídimo en 63% de sus casos y afección del cordón espermático en 39%, lo cual refleja el comportamiento biológico agresivo de esta entidad, y su estadificación en etapas avanzadas, al momento del diagnóstico. Estudios de inmunohistoquímica y análisis moleculares han demostrado que casi todos los LPT tienen inmunofenotipo B<sup>14-17,27-30</sup> y sólo de manera esporádica se han reportado LPT con inmunofenotipo T.<sup>18-20</sup> El estudio de inmunohistoquímica de nuestros casos reveló siete linfomas con inmunofenotipo B y sólo un caso con inmunofenotipo T. Al momento de realizar el estudio cuatro pacientes habían fallecido con enfermedad y seis se encontraban vivos con enfermedad; sin embargo, no es posible determinar su supervivencia a largo plazo, ya que cinco de seis pacientes cuentan con un periodo de seguimiento menor a tres meses. Durante el periodo de seguimiento ningún paciente logró remisión completa. Este hallazgo confirma lo reportado previamente en relación al pronóstico grave de estos pacientes.

**Cuadro IV. Resultados de inmunohistoquímica**

Caso	CD 20	CD 45Ro	CD 3	CD 30	CD 57	EMA
1	+	-	-	-	-	-
2	-	+	+	-	-	-
3	+	-	-	-	-	-
4	+	-	-	-	-	-
5	+	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	-	-
7	+	-	-	-	-	-
8	+	-	-	-	-	-

## Discusión

El LPT representa el 1% de todos los LNH, y se ha descrito como la neoplasia testicular más común en hombres mayores de 60 años.<sup>2,3</sup> El intervalo de edad en nuestra serie fue de 42 a 81 años, con un promedio de 62.3 años, que es similar a lo reportado en la literatura.<sup>4,5</sup> La totalidad de los pacientes refirió aumento de volumen testicular, y con menor frecuencia dolor y pérdida de peso. Algunos reportes han señalado que el linfoma es el tumor testicular bilateral más común<sup>25,26</sup> sin embargo, en nuestros casos no encontramos bilateralidad sincrónica o asincrónica. En series previamente reportadas, casi todos los linfomas testiculares son linfomas no-Hodgkin difusos de grado intermedio o alto (clasificación de la Working Formulation).<sup>14,15</sup>

La clasificación de la REAL, la aplicación de nuevos marcadores de inmunohistoquímica, así como técnicas de biología molecular, permitirán una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de los LPT, influyendo directamente en el tratamiento y pronóstico de los pacientes.

## Referencias

1. **Sampat MB, Sirat MV, Kamat MR.** Malignant lymphoma of the testis in Indians. *Br J Urol* 1974;46:569-575.
2. **Collins DH, Pugh RCB.** Classification and frequency of testicular tumors. *Br J Urol* 1964;36:1-11.
3. **Freeman C, Berg JW, Cutler SJ.** Occurrences and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972;29:252-259.
4. **Kiely JM, Massey BD, Harrison EG.** Lymphoma of the testis. *Cancer* 1970;26:847-852.
5. **Salem YH, Miller HC.** Lymphoma of genitourinary tract. *J Urol* 1994;151:1162-1170.
6. **Weimar G, Culp DA, Loening S.** Urogenital involvement by malignant lymphomas. *J Urol* 1981;125:230-231.
7. **Niitsu N, Umeda M.** Clinical features of testicular non-Hodgkin lymphoma: focus on treatment strategy. *Acta Oncologica* 1998;37:677-680.
8. **Buzelin F, Karam G, Moreau A.** Testicular tumor and the acquired immunodeficiency syndrome. *Eur Urol* 1994;26:71-76.
9. **Armenakas NA, Schevchuk MM, Brodherson M.** AIDS presenting as primary testicular lymphoma. *Urology* 1992;40:162-164.
10. **Carbone A, Tirelli U, Vaccher E.** A clinicopathologic study of lymphoid neoplasias associated with human immunodeficiency virus infection in Italy. *Cancer* 1991;68:842-852.
11. **Ioachim HL, Dorsett B, Cronin W.** Acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphomas: clinical, pathologic, immunologic and viral characteristics of 111 cases. *Hum Pathol* 1991;22:659-673.
12. **Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H.** Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad. A clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 1980;45:561-571.
13. **Turner RR, Colby TV, MacKintosh R.** Testicular lymphomas: a clinicopathologic study of 35 cases. *Cancer* 1981;48:2095-2102.
14. **Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F.** Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. *Ann Oncol* 1997;8:727-737.
15. **Shahab N, Doll DC.** Testicular lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26:259-269.
16. **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;18:376-390.
17. **Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, Snyder H, Huebner D, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES, Salhany KE.** Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer* 1999;85:1626-1635.
18. **Froberg MK, Hamati H, Kant JA, Addya K, Salhany KE.** Primary low-grade T-helper cell testicular lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:1096-1099.
19. **Hsueh C, González-Crussi F, Murphy SB.** Testicular angiocentric lymphoma of postthymic T-cell type in a child with T-cell acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer* 1993;72:1801-1805.
20. **Chan JKC, Tsang WYW, Lau WH, Ng WF, Yuen WC, Ng CS.** Aggressive T/natural killer cell lymphoma presenting as testicular tumor. *Cancer* 1996;77:1198-205.
21. **Ferry JA, Young RH, Scully RE.** Testicular and epididymal plasmacytoma: a report of 7 cases, including three that were the initial manifestation of plasma cell myeloma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:590-598.
22. **Ingleto D, Compagnucci M, Grillo LR, Montuoro A.** Primary plasmacytoma of the testis. A case report. *Tumori* 1998;84:75-77.
23. **The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project.** National Cancer Institute-sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
24. **Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al.** A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group-Blood 1994;84:1361-1392.
25. **Bach DW, Weissbach L, Hartlapp JH.** Bilateral testicular tumor. *J Urol* 1983;129:989-991.
26. **Kirsh GM, Fleischmann JD, Toor AH.** Synchronous, primary bilateral lymphoma of testis. *Urology* 1990;36:186-188.
27. **Sasai K, Yamabe H, Tsutsui K, et al.** Primary testicular non-Hodgkin lymphoma: a clinical study and review of literature. *Am J Clin Oncol* 1997;20:59-62.
28. **Tondini C, Ferreri AJM, Siracusano L, et al.** Diffuse large cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999;17:2854-2858.
29. **Hyland J, Lasota J, Jasinsky M, et al.** Molecular pathological analysis of testicular diffuse large cell lymphoma. *Hum Pathol* 1998;29:1231-1239.
30. **Lasota J, Nordling S, Miettinen M.** Testicular diffuse large cell lymphoma with tubule preservation - molecular genetic evidence of transformation from previous follicular lymphoma. *Virchow Arch* 2000;436:276-283.