

Primer testis lenfomaları: beş olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Şirin Başpınar*, Sema Bircan*, Emine Güçhan Alanoğlu**,
Kemal Kürşat Bozkurt*, Raşit Akdeniz*, Alim Koşar***.

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji AD, Isparta.

**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, Isparta.

***Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD, Isparta.

Özet

Primer testis lenfomaları, testis tümörlerinin yaklaşık %3-9'unu ve tüm non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %1-2'sini oluştururlar. 60 yaşın üstünde en sık görülen testis malignitesidir. En sık görülen histolojik subtip diffüz büyük B hücreli tip lenfomadır. Genellikle tek taraflı ağrısız testiküler kitle ve şişlik izlenir. Skrotal ağrı ve lenfösel oluşabilir. Lenfoma, lokal olarak epididim, spermatik kord ve skrotum derisini invaze edebilir. Tanı anında veya hastalığın seyri sırasında karşı testis ve , santral sinir sistemi, deri, akciğer, plevra, Waldeyer halkası ve yumuşak dokular gibi ektranodal bölgelere yayılım görülebilir. Primer testis lenfoması (PTL) nadir olmasına karşın, nodal lenfomaların testis tutulumuna daha sık rastlanır. Bu çalışmada PTL tanısı alan olguların klinikopatolojik bulgularının literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Primer testis lenfoması, diffüz büyük B hücreli lenfoma, tedavi

Abstract

Primary testicular lymphoma: report of five cases and review of the literature

Primary testicular lymphoma (PTL) comprises around 3-9% of testicular cancers and 1-2% of all non-Hodgkin lymphomas. It is the most common testicular malignancy in men aged over 60 years. The most common histological subtype is diffuse large B-cell lymphoma. It usually presents as a painless unilateral testicular mass and swelling. Scrotal pain or lymphocele may also occur. Lymphoma may locally invade the epididymis, spermatic cord, and scrotal skin. At the time of diagnosis or during the course of the disease, spread may occur to the extranodal sites, including the contralateral testis, central nervous system, skin, lung, pleura, Waldeyer's ring and soft tissues. Although PTL is rare, testicular involvement of nodal lymphomas is more common. In this study we aimed to discuss the clinicopathological features of the cases diagnosed as PTL with the review of the literature

Keywords: Primary testicular lymphoma, diffuse large B cell lymphoma, treatment

Bu çalışma 7-11 Kasım 2012 tarihleri arasında Antalya'da düzenlenen 22. Ulusal Patoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Giriş

Testis lenfomaları 60 yaş üzerindeki erkeklerde en sık görülen testis tümörleridir (1,2). Primer veya sekonder gelişim gösterebilir. Primer testis lenfoması (PTL) herhangi bir nodal ya da ekstanodal lenfoma veya lösemi bulguları olmaksızın testisten gelişen lenfoma iken, testisin sistemik lenfoma ya da lösemi ile tutulumu ise sekonder testiküler lenfoma olarak adlandırılır (3). PTL nadir olmasına karşın yaygın nodal lenfomaların sekonder testis tutulumu daha sık izlenir. PTL, testis tümörlerinin yaklaşık %3-9'unu

ve tüm non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır ve %80-90'ı diffüz büyük B-hücreli lenfoma tipindedir. Nadiren T hücreli lenfoma, Hodgkin lenfoma, lenfoblastik lenfoma, folliküler lenfoma ve plazmositom olguları da bildirilmiştir (3,4).

Tanı anında olguların %60'ı Evre I, %30'u Evre II olup, bilateral testis tutulumu olguların yaklaşık %35'inde görülmektedir (2). PTL santral sinir sistemi, deri, subkutan doku, Waldeyer halkası, akciğer ve plevra gibi ektranodal bölgelere yayılım gösterebilmektedir (5,6). En sık klinik bulgu hızlı ilerleme gösteren tek taraflı ağrısız testis büyümesidir (1). Ateş, iştahsızlık, gece terlemeleri ve kilo kaybı

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Şirin Başpınar
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji AD
Isparta
Tel.:0-246-2119290 Fax: 0-246-2370240
E-mail:sirinbaspinar@gmail.com

Müracaat tarihi: 22.04.2013
Kabul tarihi: 19.09.2013

gibi sistemik bulgular da hastalığın ileri evrelerinde görülür. Nadiren retroperitoneal lenf nodu tutulumu olan hastalarda abdominal ağrı ve asit oluşumu izlenebilir (7). Testis lenfomalarında skrotal ultrasonografi tanıda oldukça yararlı olup, normal testis dokusu homojen hiperekoik, lenfoma tutulumu ise hipoekoik alanlar olarak izlenir. Çoğu germ hücreli tümörün aksine lenfoma sıklıkla bilateral ve multifokaldır (3).

Predispozan faktörler konusunda kesin fikir birliği olmamakla birlikte PTL gelişiminde travma, kronik orşit, kriptorşidizm ve filaryasis potansiyel risk faktörleri olarak ileri sürülmektedir (8). Prognozu belirleyen en önemli faktörler klinik evre ve histolojik derecedir (9). Bununla birlikte hastalığın genç yaş grubunda olması, lokalize tümör varlığı, skleroz varlığı, tümör boyutunun küçük olması, düşük histolojik derece ve epididim veya spermatik kord tutulumunun olmaması iyi yönde prognozu gösteren belirleyicilerdir (10).

Bu çalışmada bölümümüzde testis lenfoması tanısı alan olgular tekrar gözden geçirilerek PTL tanısı alan olguların klinikopatolojik bulgularının literatür bilgileri eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

Olgular

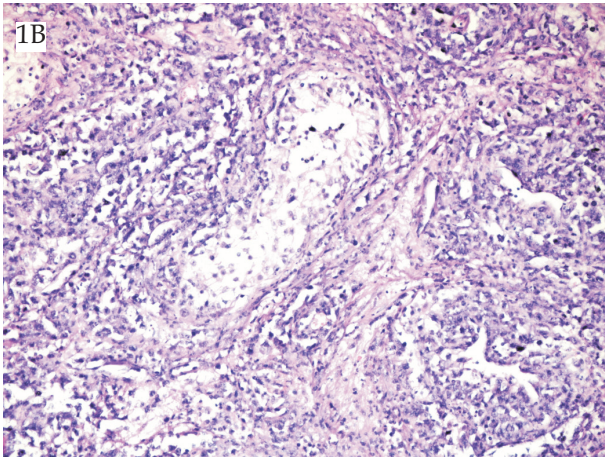
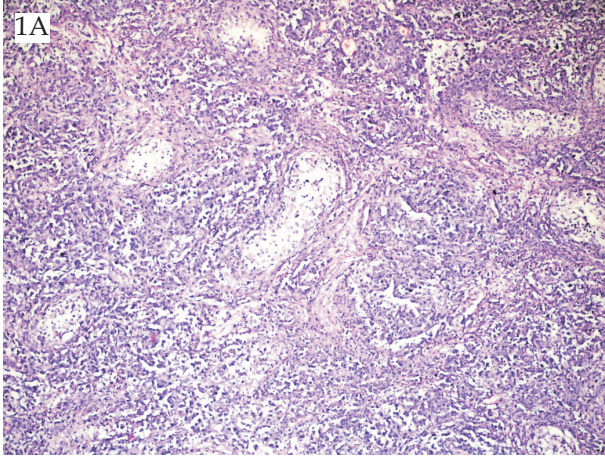
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşiv materyali retrospektif olarak incelendiğinde 2007-2012 yılları arasında testiste lenfoma tanısına sahip 6 olgu saptandı. Bu olgulardan 5'inde tanı anında sadece testiste lenfoma saptanması nedeniyle bu olgular primer olarak kabul edildi. Tanı anında dalak ve akciğerinde çok sayıda parankimal nodülleri ve yaygın lenfadenopatisi olan 1 olgu nodal lenfomanın testis tutulumu olarak değerlendirildi ve çalışma dışı bırakıldı. PTL tanısı alan olgulara ait klinikopatolojik özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Olguların yaş aralığı 57 ile 86 arasındadır (ortalama 71.6). Testiste ağrısız kitle ve şişlik şikayetleriyle başvuran olguların 2'sinde (%40) nedeni açıklanamayan 38 °C üzerinde ateş, gece terlemeleri ve 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı olarak tanımlanan B semptomları da izlendi. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) seviyeleri 2 (%40) olguda yüksek olup (307 U/L, 296 U/L) diğer olgularda (172 U/L, 188 U/L, 234 U/L) normal sınırlarda izlendi. Olguların oro-nazofarenks muayeneleri, AFP, CEA, β -HCG, PSA seviyeleri, idrar ve diğer biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda olup hiçbirinde periferik lenfadenopati ve hepatosplenomegali izlenmedi.

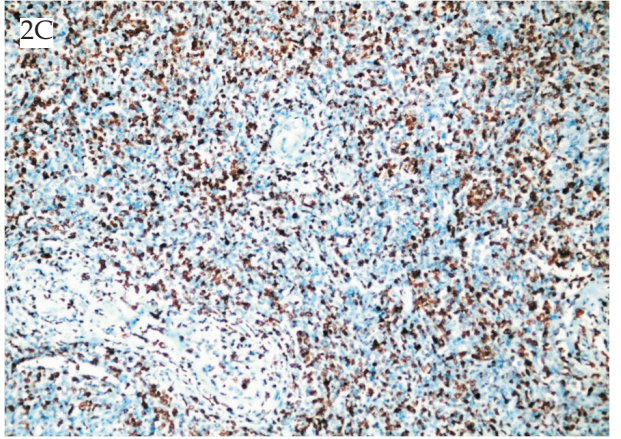
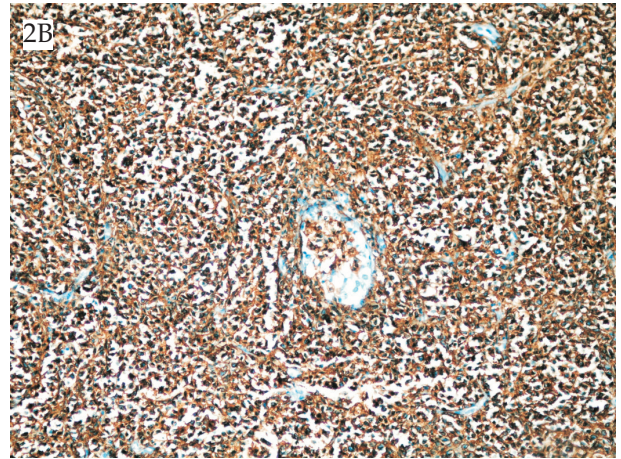
Olgulara ait radikal orşiektomi materyallerinin makroskopik olarak incelenmesinde kesit yüzeyi etsi solid görünümde olan krem ten rengi tümör izlendi. Makroskopik olarak tümör boyutları 5-7.9 cm arasında, ortalama 6.56 cm'di. Tümör, 3 (%60) olguda sol testis, 2 (%40) olguda sağ testis yerleşimliydi. Mikroskopik incelemede tüm olguların Hematoksilen Eozin (HE) kesitlerinde benzer özellikler mevcut olup, seminifer tübüller arasında diffüz infiltrasyon gösteren ve yer yer tübülleri infiltre eden iri yuvarlak oval veziküler nükleuslu, dar sitoplazmalı, yer yer nükleolleri belirgin mitoz içeren atipik hücreler izlendi (Şekil 1A,B). İmmunohistokimyasal incelemede bu hücrelerde CD45 (Şekil 2A), CD20 (Şekil 2B), PAX-5 ile pozitif immünreaktivite saptandı. Tümör hücrelerinde Ki-67 (Şekil 2C) proliferasyon indeksi %50-85 arasında olup CD3, CD5, PanCK, PLAP, AFP, CD10 ve c-kit negatif idi. Materyallerin histopatolojik ve immunohistokimyasal değerlendirmesinde olguların tümüne diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tanısı verildi. Üç (%60)

Tablo: Primer testis lenfoması tanısı alan olguların klinikopatolojik özellikleri

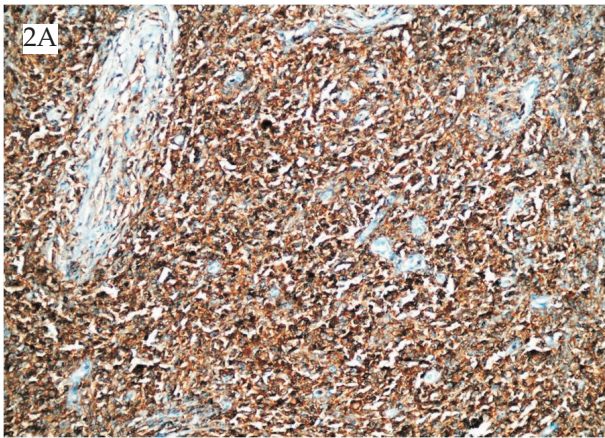
Olgu	Yaş	Tutulmuş testis	Histolojik tip	Klinik Evre (Ann-Arbor)	Tedavi	Nüks	Takip süresi	Son Durum
1	86	sağ	DBBHL	Evre IIE	Sağ inguinal orşiektomi + 8 kür RCHOP	yok	52 ay	Remisyonda
2	72	sol	DBBHL	Evre IE	Sol inguinal orşiektomi + 8 kür RCHOP + sağ testise ve kranyuma radyoterapi	yok	26 ay	Remisyonda
3	57	sol	DBBHL	Evre IIE	Sol inguinal orşiektomi sonrası takip dışı	takip dışı	takip dışı	takip dışı
4	79	sağ	DBBHL	Evre IIE	Sağ inguinal orşiektomi + 8 kür RCHOP	yok	17ay	Remisyonda
5	64	sol	DBBHL	Evre IE	Sol inguinal orşiektomi + 4 kür RCHOP	yok	7ay	Remisyonda



Şekil 1: Seminifer tübüller arasında diffüz infiltrasyon gösteren iri nukleuslu, dar sitoplazmalı yer yer nükleollerini belirgin mitoz içeren atipik hücreler A) HE×100, B) HE×200



Şekil 2: Seminifer tübüller arasında diffüz infiltrasyon gösteren atipik hücrelerde A) CD45 (DAB×200), B) CD20 (DAB×200) C) Ki-67 (DAB×200) ile pozitif immunreaktivite



olguda epididim invazyonu, 3 (%60) olguda spermatik kord ve spermatik kord cerrahi sınırında tümör varlığı saptandı. Skrotum invazyonu hiç birinde izlenmedi. Patolojik tanı sonrasında yapılan incelemelerde PTL olarak değerlendirilen 5 olguda akciğer grafileri, kranial, boyun ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve kemik iliği biyopsisi normal sınırlardaydı. Bu olgulardan birinde (1 no'lu olgu) abdomen BT'de interaortakaval alanda izlenen konglomere lenf nodları dışında nodal veya ektranodal tutulumun bulunmaması nedeniyle testiste primer lenfomanın bölgesel yayılımı olarak değerlendirildi. Diğer 4 olguda bölgesel lenf nodu tutulumu izlenmedi ve abdomen BT'leri normal sınırlarda izlendi. Beş olgunun hiçbirinde ektranodal tutulum izlenmedi. Ann-Arbor evrelemeye göre 2 (%40) olgu Evre IE ve 3 (%60) olgu Evre IIE idi. Olgulardan 4'üne R-CHOP kemoterapi tedavisi uygulanmış olup, bir olgu takip dışı kalmıştır. Bir olguda kemoterapi sonrası karşı testise ve kraniuma radyoterapi uygulanmıştır.

Klinik takibi yapılan 4 olgu remisyonda olup nüks izlenmedi. Olguların takip süreleri içerisinde diğer testiste tutulum izlenmedi.

Tartışma

PTL ilk kez Curling tarafından 1866 yılında tanımlanmış olup, 60 yaşın üstünde en sık görülen testis tümörüdür ve sıklığı artmaktadır (1,11). Yapılan çalışmalarda bildirilen ortalama yaş 66 ve 68 yıl olarak belirtilmektedir (12,13). HIV pozitif olgularda PTL insidansı artmaktadır. Bu hasta popülasyonunda PTL daha erken yaşta (ortalama 37 yaş) görülür ve kötü prognozudur (3). Tanı anında bilateral testis tutulumu klinik olarak belirgin olmasa da olguların %35'inde hastalığın seyri sırasında karşı testis tutulumu olabilir (2). Olgularımızda yaş ortalaması 71.6 olup takiplerinde karşı testis tutulumu izlenmedi. Tümör boyutu değişkenlik göstermekle birlikte ortalama çap yaklaşık 6 cm'dir. Kesit yüzeyi etsi, solid, lobule görünümde kitle olup krem, ten rengi, açık sarı veya pembe renkte olabilir (14). Tümörlerin çoğu homojen yapıda olup testisi diffüz olarak infiltre eder. Bununla birlikte multinodüler görünüm ve ayrı soliter intratestiküler gelişim bildirilmiştir. Hemoraji ve nekroz odakları izlenebilir (3,14). Olgularımızda literatürle uyumlu olarak ortalama tümör boyutu 6.56 cm olup tümörlerin testis dokusunu diffüz infiltre ettiği izlendi. Multinodüler veya soliter gelişim izlenmedi.

PTL'nın %80-90'ı diffüz büyük B-hücreli lenfoma tipinde olup, çoğunluğu immunhistokimyasal olarak CD10-, BCL-6+/- ve MUM1+ olan aktive B-hücreli (ABH) fenotipindedir (15). ABH fenotipi, immunhistokimyasal olarak CD10+/-, BCL-6+ ve MUM1- olan germinal merkez hücreli fenotip DBBHL'ya göre daha kötü prognozla ilişkilidir ve daha yüksek proliferatif aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (16,17). Mantle hücreli lenfoma, plasmablastic lenfoma ve Burkitt lenfoma tiplerinin yanısıra daha nadir periferik T hücreli lenfoma, NK/T hücreli lenfoma ve düşük dereceli folliküler lenfoma gibi farklı lenfoma subtiplerinin de testiste oluşabileceği bildirilmiştir. HIV-pozitif erkeklerde testiste Burkitt benzeri lenfoma, çocuklarda ve genç erişkinlerde ise folliküler lenfoma daha sık izlenmektedir (4,18-21). Çocuklarda PTL nadirdir ve puberte öncesi 3-10 yaş arası izlenir. Bununla birlikte çocukluk çağı sistemik lenfomalarının yaklaşık %5'inde sekonder testis tutulumu görülür (3,21). Olgularımızın tümü erişkin hastalar olup, literatür bilgileriyle uyumlu şekilde tümü en sık izlenen

lenfoma subtipi olan DBBHL tipinde idi. Bu olgularda CD10 ile (-) negatif immunreaktivite izlenmiş olup, Ki-67 proliferasyon indeksi %50-85 arasında değişkenlik göstermektedir.

En sık görülen subtip olan DBBHL'da histopatolojik olarak tümör diffüz infiltrasyon gösteren diskoheziv tabakalar halinde hücrelerden oluşur. Tümör hücreleri normal dokuları koruyarak temel yapıyı tam olarak destrukte etmeden dokuları infiltre eder. Seminifer tübüller atrofik, tamamen oblitere veya korunmuş olabilir. Spermatogenezin durması, interstisyel fibrozis ve tubuler hyalinizasyon sıklıkla izlenir. Tümör epididim, spermatik kord, komşu yumuşak doku ve skrotumu infiltre edebilir (3,14). Olgularımızın 3 (%60)'ünde epididim invazyonu, 3 (%60)'ünde spermatik kord ve spermatik kord cerrahi sınırında tümör varlığı saptandı. Skrotum invazyonu izlenmedi.

Testis lenfomalarının seminom, spermatositik seminom, embriyonel karsinom gibi germ hücreli tümörlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır (22). Granülomatöz ve viral orşitler de histolojik olarak lenfomayı taklit edebilir. Seminom hücre membranları belirgin, glikojen içeren geniş sitoplazmalı, santral nukleuslu ve nükleoli belirgin hücrelerden oluşur. İmmunhistokimyasal olarak tümör hücreleri PLAP ve c-kit ile pozitif immunreaktivite gösterirler (3,22). Lenfomalar ise diffüz intertubuler infiltrasyon gösteren nukleus-sitoplazma oranı daha yüksek olan dar sitoplazmalı lenfoid hücrelerden oluşur. Spermatositik seminom lenfomalara benzer şekilde ileri yaşta görülür ve histolojik olarak intratubuler germ hücre neoplazisi eşlik etmez. Morfolojik olarak tümör hücreleri nonkoheziv paternde bulunan üç karakteristik hücre tipinden oluşurlar (3,22). Embriyonel karsinom epiteloide görünümde hücrelerden oluşan glandüler, papiller veya tubuler yapılar oluşturur. Bununla birlikte seminom ve embriyonel karsinomun aksine lenfomalar intratubuler germ hücre neoplazisi içermezler (3,22,23). İmmunhistokimyasal olarak testiküler lenfomalar CD45 ve CD20 ile pozitif immunreaktivite gösterirlerken OCT3/4 ve plasental alkalin fosfat (PLAP) ile negatiftirler. Viral ve granülomatöz orşitlerde heterojen benign inflamatuvar hücresel infiltrasyon izlenirken lenfomalarda uniform ve atipik lenfoid hücre infiltrasyonu izlenir (22,23). Olgularımıza ait HE kesitlerde seminifer tübüller arasında infiltrasyon gösteren iri nukleuslu dar sitoplazmalı monoton görünümde atipik hücrelerde CD45 ve CD20 ile yaygın (+) pozitif, PLAP, AFP ve c-kit ile (-) negatif immunreaktivite izlenmesi,

intratubuler germ hücre neoplazisi yokluğu, atipik hücrelerin glandüler, papiller veya tubuler yapılar oluşturmaksızın diffüz paternde infiltrasyon göstermesi nedeniyle orşit ve germ hücreli tümörlerden ayrımı yapılmıştır.

Prognozu belirleyen en önemli faktörler klinik evre ve histolojik derece olmakla birlikte primer tümörün 9 cm'den büyük olması, epididim, spermatik kord ve bilateral testis tutulumu varlığı, vasküler invazyon olması, olguların ileri yaşta olmaları, LDH seviyesinin yüksek olması, B semptomlarının varlığı, yüksek uluslararası prognostik indeks skoru ve sol testis tutulumu kötü yönde prognozu belirleyen faktörler olarak bildirilmiştir (1,24). Serum LDH seviyeleri tümör hacmini belirlemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmekte yardımcı olabilir (25). Yüksek LDH seviyeleri agresif seyir ile ilişkili olmakla birlikte β -HCG ve α -FP gibi diğer tümör belirleyicileri lenfoma olgularında nadiren yükselir (26). Erişkinlerde testis lenfomalarının prognozu genellikle kötüdür. Beş ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %37-48 ve %19-27 olarak bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda LDH yüksekliği ve B semptomları olguların %40'nda izlenmiş olup %60'nda sol testis tutulumu saptanmıştır. Vaka sayımızın ve izlem sürelerinin yeterli olmaması nedeniyle sağkalım ile ilgili yorum yapılamamıştır.

PTL nadir olması nedeniyle standart bir tedavi modalitesi henüz mevcut değildir. Evre I ve II PTL'de orşiektomi ile tedaviye başlanmalıdır (27). R-CHOP (rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin ve prednizon) ile sistemik kemoterapi (KT) uygulanan hastalara aynı zamanda profilaktik skrotal radyoterapi (RT) uygulanabilir (28,29,30). Ayrıca Evre II olgularda nodal nüksü önlemek için bölgesel lenf nodlarına RT uygulanabilir. Evre I olgular sadece orşiektomi ile tedavi edildiğinde, ilk iki yıl içinde hastaların büyük bir kısmında uzak rölaps oluşmaktadır. İleri evre (Evre III-IV) PTL'de sistemik KT yanı sıra skrotal RT ve intratekal KT uygulanır (27). Santral sinir sistemi (SSS) nüksü tanıdan itibaren 10 yıl içinde beyin parankiminde gelişmektedir ve intratekal profilaksinin SSS nüks oranını azalttığı gösterilmiştir. Profilaktik skrotal RT karşı testiste nüks olasılığını azaltabilir (27). Olgularımızdan 4'üne R-CHOP KT tedavisi uygulanmış olup, bir olgu takip dışı kalmıştır. Bu olgulardan birine KT sonrası karşı testise ve kraniuma RT uygulanmıştır. Klinik takibi yapılan 4 olgu remisyonda olup nüks izlenmedi. Olguların takip süreleri içerisinde diğer testiste tutulum izlenmedi. Testiste primer veya sekonder olarak ortaya çıkabilen

lenfoma, primer ektranodal lenfoma veya latent nodal hastalığın bulgusu ya da yaygın nodal hastalığın geç bulgusu olarak sekonder ortaya çıkabilir (1,6). Beş olgumuzda tanı anında herhangi bir nodal hastalık bulunmadığından ve yapılan takiplerinde ekstratestiküler kitle saptanmadığından PTL olarak kabul edildi. Testiste lenfoma görülme sıklığı nadir olup, sunduğumuz küçük olgu serisinde olduğu gibi büyük kısmı DBBHL tipindedir. Testiste kitle nedeniyle orşiektomi yapılan ileri yaş hastalarında histopatolojik olarak diffüz infiltrasyon yapan tümör hücrelerinin varlığında ayırıcı tanıda lenfoma akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Shahab N, Doll DC. Testicular Lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3):259-269
2. Moller MB, d'Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer* 1994;30A(12):1760-1764
3. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. Tumours of the Testis and Paratesticular Tissue . In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs Lyon, IARC Press, 2004; 217-279.
4. 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):376-390
5. Vural F, Cagırgan S, Saydam G, Hekimgil M, Soyer NA, Tombuloglu M. Primary testicular lymphoma. *J Natl Med Assoc* 2007;99(11):1277-1282
6. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, O'Neill BP, White WL, Witzig TE, et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000;88(1):154-161
7. Sampat MB, Sirsat MV, Kamat MR. Malignant lymphoma of the testis in Indians. *Br J Urol* 1974;46(5):569-575
8. Zicherman JM, Weissman D, Gribbin C, Epstein R. Best cases from the AFIP: primary diffuse large B-cell lymphoma of the epididymis and testis. *Radiographics* 2005;25(1):243-248
9. 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 M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010;51(7):1217-1224
10. Mlika M, Chelly I, Benrhouma M, Haouet S, Horchani A, Zitouna MM, et al. A Primary Testicular Diffuse

- Large B-cell Lymphoma Belonging to the Germinal Center B-cell-like Group. *J Clin Med Res.* 2010;2(1):47-49
11. Curling TB. *Practical Treatise on the diseases of the testis and of the spermatic cord and scrotum.* London, Churchill 1866;605
 12. 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):20-27
 13. 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):5227-5232
 14. Doll DC, Weiss RB. Malignant lymphoma of the testis. *Am J Med* 1986;81(3):515-524
 15. 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):611-615
 16. Kemmerling R, Stintzing S, Muhlmann J, Dietze O, Neureiter D. Primary testicular lymphoma: a strictly homogeneous hematological disease? *Oncol Rep* 2010;23(5):1261-1267
 17. Booman M, Douwes J, Glas AM, de Jong D, Schuurin E, Kluin PM. Primary testicular diffuse large B-cell lymphomas have activated B-cell-like subtype characteristics. *J Pathol* 2006;210(2):163-171
 18. Wang Y, Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Li H, Li YJ, et al. Three prognostic factors influence clinical outcomes of primary testicular lymphoma. 2013;34(1):55-63
 19. Licci S, Morelli L, Covello R. Primary mantle cell lymphoma of the testis. *Ann Hematol* 2011;90(4):483-484
 20. Sugimoto K, Koike H, Esa A. Plasmablastic lymphoma of the right testis. *Int J Urol* 2011;18(1):85-86
 21. Moertel CL, Watterson J, McCormick SR, Simonton SC. Follicular large cell lymphoma of the testis in a child. *Cancer* 1995;75(5):1182-1186
 22. Horne MJ, Adeniran AJ. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(10):1363-1367
 23. Ulbright TM. The most common, clinically significant misdiagnoses in testicular tumor pathology, and how to avoid them. *Adv Anat Pathol* 2008;15(1):18-27
 24. Sussman EB, Hajdu SI, Lieberman PH, Whitmore WF. Malignant lymphoma of the testis: a clinicopathologic study of 37 cases. *J Urol* 1977;118(6):1004-1007
 25. Moller MB, d'Amore F, Christensen BE. Testicular lymphoma: a population based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer* 1994;30A(12):1760-1764
 26. Bhatia K, Vaid AK, Gupta S, Doval DC, Talwar V. Primary testicular non-Hodgkin's lymphoma-a review article. *Sao Paulo Med J* 2007;125(5):286-288
 27. Darby S, Hancock BW. Localised non-Hodgkin lymphoma of the testis: the Sheffield Lymphoma Group experience. *Int J Oncol* 2005;26(4):1093-1099
 28. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, Adelstein DJ, Spier CM, Grogan TM, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-26
 29. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 2005;352:1197-1205
 30. Ergun O, Kosar A, Bas E, Bircan S, Alanoglu EG. Primer testis lenfoması: bir olgu sunumu ve rituximab ile kombine kemoterapinin etkinliđi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(3):748-751