

Testiküler İmmün Ayrıcalık Kavramı ve Primer Testiküler B Hücreli Lenfomalar

Immune Privilege Concept and Primary Testicular B Cell Lymphomas

Merve Temmuz BOSTAN¹, Işinsu KUZU¹

¹ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

İmmün ayrıcalık yaklaşık 70 yıl önce Peter Medawar ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir transplantasyon terimidir ve bazı hayati doku ve organlarda gözlenen özel bir immünolojik durumu ifade etmektedir. Testis de santral sinir sistemi (SSS) ve gözün ön kamarası gibi immün ayrıcalıklı bir organdır ve testiküler immün ayrıcalık durumu fertilitenin korunması için oldukça önemlidir. Primer testiküler lenfomalar (PTL) oldukça seyrek görülürler. Büyük bir kısmı diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) tipindedir. Özellikle nodal DBBHL'nin "Germinal merkez dışı" yani aktive B hücresi benzeri (ABC) fenotipine benzer fenotipte olan PTL, diğer immün ayrıcalıklı bölgelerin lenfomaları gibi kötü klinik gidişlidir. Özellikle SSS ve kontralateral testiste nüks etme eğilimi olan PTL'de tedavi planı, olgu sayılarının da azlığından dolayı tartışmalıdır. Son zamanlarda PTL gelişiminde hayati önemi olan pek çok mutasyon tanımlanmış ve bunlardan bir kısmının tedavi stratejilerinde umut verici olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede immün ayrıcalık kavramı ve immün ayrıcalıklı bir bölgede gelişen PTL'nin klinik, histopatolojik, immünhistokimyasal ve moleküler özellikleri tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Lenfoma; Testis; İmmün ayrıcalık

ABSTRACT

Immune privilege is described by Peter Medawar and colleagues 70 years ago for describing the immunological situation of some vital organs for transplantation. Testis, central nervous system (CNS) and anterior camera of the eye are immune privilege sites. Testicular immune privilege is important for protection of male fertility. Primary testis lymphomas are very rare tumors. Most of them are diffuse large B cell type. Most frequently they represent activated B cell phenotype and similarly with the other immune privilege site lymphomas their behavior is aggressive. Primary testicular large B cell lymphomas most frequently tend to show recurrence on contralateral testis or CNS. There are discussions on their treatment options. Last studies revealed several mutations which may play key role on disease development. The molecular profile of the tumor is important for guiding the treatment options. The mutational status could be helpful for tailoring the treatment and getting success on controlling the disease. This review article is prepared to summarize the immune privilege concept as well as the histopathological, immunophenotypic and molecular characteristics of the primary testicular lymphomas representing one of the immune privilege site lymphomas.

Key Words: Lymphoma; Testis; Immune privilege

Yazışma Adresi

Prof. Dr. Işinsu KUZU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

Geliş: 16.10.2018 - **Kabul:** 21.10.2018

E-posta: isinsukuzu@yahoo.com

GİRİŞ

İmmün ayrıcalıklı bölgelerin birincil (primer) lenfomaları her ne kadar çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) lenfoma sınıflamalarında tanımlanan nodal diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL) ile benzer morfoloji ve immünotip bulundursa da nodal gelişen lenfomalardan daha farklı moleküler ve biyolojik davranış göstermektedir. İmmün ayrıcalık, inflamasyonun geri dönüşü olmayan sonuçlar doğurabileceği hayati önemi olan bazı dokularda bu dokuların işlevlerinin korunması amacı ile bulunan özel bir immüno-lojik durumu ifade etmektedir. Günümüzde bilinen immün ayrıcalıklı alanları santral sinir sistemi (SSS), testis, gözün ön kamarası (son çalışmalar arka kamaranın da immün ayrıcalık gösterdiğini desteklemektedir), plasentanın fetomaternal yüzü, gebelik esnasında uterus, bazı tümörler, kıl folikülleri oluşturmaktadır (1-4).

İmmün ayrıcalıklı bölgeler, yabancı antijenleri zararlı inflamatuvar yanıt oluşturmadan tolere edebilen alanlardır. Bu bahsedilen bölgelerin yabancı antijenlerin farkında olmadıkları anlamına gelmemektedir. İmmün ayrıcalık immüno-lojik bir yanıtızsızlık durumu değil, immün sistemin pek çok bileşenin yer aldığı kompleks yollarla aktif olarak düzenlenmesidir (3).

İmmün ayrıcalık, yaklaşık 80 yıl önce Peter Medawar ve arkadaşları tarafından yapılan transplantasyon deneyleri sonrası ortaya atılmıştır. Medawar ve arkadaşları, göz ön kamarasına deri allogreftleri yerleştirmişler ve alıcı bu antijenlere karşı halihazırda immünize olsa bile greftlerin uzun süre hayatta kaldığını ve ayrıca bu nakil sonrası alıcının immünize olmadığını gözlemlemişlerdir. Ancak bu durum yalnızca kan-oküler bariyerin korunmuş olduğu durumda gerçekleşmiş, aksi durumda greft reddedilmiştir (1-3).

TESTİKÜLER İMMÜN AYRICALIK KAVRAMI

Pubertede, erkek germ hücreleri, özelleşmiş spermatozoaya olgunlaşma sürecinde mayoz bölünme ve akabinde bir dizi hücrel farklılaşma süreci geçirmektedir. Aslında testiste, spermiogeneziste yer alan mayoz bölünme ve devamındaki bu hücrel farklılaşma olaylarından çok daha önce sistemik bireysel (self) tolerans kurulmuştur (5). Bu sayede bu süreçte ifade edilen potansiyel otoantijenler olan sayısız yüzey proteini ve hücre içi proteine karşı bir otoimmün yanıt gelişmemekte, bu antijenler testis tarafından tolere edilmektedir. Bu durum vücudun başka bir yerine enjekte edildiğinde güçlü otoimmün reaksiyonlara neden olabildikleri gösterilen bu proteinlerin immünojenik kapasitesinin az olmasından kaynaklanmamakta, testisin kendi özelliklerinden kaynaklanmaktadır (6). Gelişmekte olan germ hücrelerinin otoimmün reaksiyonlardan korunması olayı tüm türlerde açıkça görülmektedir; immün ayrıcalığın, rejenerasyonun sınırlı olduğu hayati dokuları korumak için

evrimsel bir adaptasyon olduğu ve böylece işlev kaybını önlediği konusunda bir fikir birliği vardır ve testis için bu hayati işlev, üreme kabiliyetini korumak anlamına gelir (5).

Testisin immün ayrıcalıklı bir bölge olduğu yönündeki ilk görüşler, sıçan testisinin interstisyel boşluğuna yerleştirilen allo/ksenogreftlerin, uzun süre hayatta kaldığının ve başarılı bir şekilde iş gördüğünün gözlemlenmesiyle ortaya atılmıştır. Yirminci yüzyılın başında yapılan deneylerde, ovarian greft dokusunun kemirgen testisi içerisinde birkaç ay hayatta kalabildiği gözlenmiştir. Bu bulgular 1970'lerde, paratiroid bezi, adrenal bez, deri ve hipofizi de içeren geniş bir aralıktaki dokuların intratestiküler olarak uzun süreler boyunca ayakta kaldığını gösteren önemli çalışmalarla birleştirildiğinde testiküler immün ayrıcalık konusundaki görüşler de derinleşmeye başlamıştır (5). Ayrıca germ hücrelerinin tükenmiş olduğu testise yapılan spermatogonya naklinin, bazı durumlarda türün devamlılığını sağlayabilecek ölçülerde spermatogenezi yeniden sağlayabildiği gözlenmiştir (3). Burada söz konusu olan sadece testis içerisine yapılan nakiller de değildir. Testis dışında başka bir doku içerisine sertoli hücreleri ile birlikte nakledilen pankreas adacıklarının da tek başına nakledilenlerden daha uzun süre hayatta kaldıkları gözlemlenmiştir (5).

TESTİKÜLER İMMÜN AYRICALIK MEKANİZMALARI

Testis, özgün bir fiziksel yapıya ve çok sayıda hücre tipine sahip olan karmaşık bir organdır. Bölgesel testiküler immün dengenin bozulması, erkek infertilitesinin bir nedeni olan orşit ile sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle testiste immünojenik germ hücrelerini sistemik immün saldırıdan korumak için immün ayrıcalık kavramı çok önemli bir yerde durmaktadır (7).

Testiste immün ayrıcalığın mekanizmaları, bu kavramın gündeme gelmesiyle birlikte araştırma konusu olmuştur. Başlangıçta, diğer immün ayrıcalıklı bölgelerde ortaya atılan hipotezlere benzer şekilde, bu durumun testisin lenfatik drenajının olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür (7). Bu hipotez, testis ile en yakın drene edici lenf nodu arasındaki mesafenin alışılmadık derecede uzun olduğu düşüncesine dayanmaktadır. Ek olarak, testis kaynaklı lenfatik sıvının herhangi bir lenf nodundan geçmeden direkt torasik duktusa geçtiği öne sürülmüştür. Bu hipoteze göre bu durum, testis kaynaklı antijenlere karşı normal bir immün yanıt oluşmasını önlemektedir. Ancak sonrasında yapılan çalışmalarda testise enjekte edilen boyaların birkaç dakika içinde lenf düğümlerine kadar ilerlediği izlenmiştir. Dolayısıyla testisin verimli bir lenfatik drenaja sahip olduğu ve lenfatik bir eksikliğin testiküler immün ayrıcalıktan sorumlu olmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca düşük sıcaklık ve yüksek çinko konsantrasyonun da testiküler immün ayrıcalıktan sorumlu olabileceği düşünülse de yapılan pek çok çalışma ile bu hipotezlerin de geçerli olmadığı kanıtlanmıştır (3).

Kan-Testis Bariyeri (KTB)

Testis iki bölümden oluşur: Seminifer tübülüsler ve interstisyel boşluk. Interstisyum; leydig hücreleri, kan damarları, makrofajlar, lenfositler, dendritik hücreler, mast hücreleri, bağ dokusu ve lenfatik damarları içerirken seminifer tübülüsler spermatogenezisin gerçekleştiği bölgelerdir ve sertoli hücreleri ile germ hücrelerini içerir. Peritübüler miyoid hücreler ise seminifer tübülüsleri çevreleyen kontraktil hücrelerdir ve motilite yeteneği olmayan spermatozoanın seminifer tübüllüsten epididimise atılmasından sorumludur (8). Sertoli hücreleri bazal membrandan lümene kadar uzanır ve gelişmekte olan germ hücrelerine yapısal ve fonksiyonel destek sağlar (9). Kan-testis bariyeri (KTB), komşu iki sertoli hücresi arasında kurulan çeşitli bağlantılarla ("tight junction", "gap junction", "ectoplasmic specialization" ve desmozom benzeri) oluşturulur. Seminifer tübülüs içerisinde bulunan KTB, seminifer tübülüsü iki bölüme ayırır: bazal bölme ve adluminal bölme (8).

Spermatogonia ve preleptoten spermatisitler, bazal bölmede yer alırken, diğer primer ve sekonder spermatisitler, yuvarlak ve elonge spermatisitler adluminal bölmede yer alırlar. KTB, mayoz bölünmenin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için sertoli hücrelerine seminifer tübülüs içerisindeki mikroçevreyi kontrol etme olanağı sağlar ve adluminal bölmedeki germ hücrelerini interstisyel boşluklardaki immünojenik komponentlerden ayırmada önemli rol oynar. Bununla birlikte, bazal bölmede yer alan spermatogonia ve preleptoten spermatisitler, bu sistemin dışında kaldıklarından immünojenik komponentlerden ayrılmamaktadırlar (8).

KTB, testiküler immün ayrıcalığın sağlanmasında çok önemli olmakla birlikte bu konuda tek bileşen değildir. Örneğin bazal bölmede yer alan spermatogonia ve preleptoten spermatisitler, KTB'nin dışında yer alan antijenik germ hücreleri olmalarına rağmen bunlara karşı bir immün yanıt da gelişmemektedir. Ayrıca yine KTB dışında kalan bir alan olan interstisyuma nakledilen çeşitli greftlerin de testis dışına nakledilen greftlerden daha uzun süreli sağkalım gösterdikleri izlenmektedir. Testise rutinde uygulanan iğne biyopsi işlemi sırasında da KTB'ye bir zarar verilmektedir, ancak bu durum otoimmün orşitle sonuçlanmamaktadır. Bu sayılan durumlar ve genişletilebilecek pek çok durum da göz önüne alındığında KTB'nin testiküler immün ayrıcalık durumunun tek bileşeni olmadığı, bu olayın pek çok komponentin birlikte çalışmasıyla sağlanan özel bir immünojenik durum olduğu anlaşılmaktadır (3).

Sertoli hücreleri

Memeli testisinin önemli bir bileşeni olan sertoli hücreleri, KTB'yi oluşturarak germ hücrelerini koruyan özel bir mikroçevre kurmanın yanı sıra olgunlaşan germ hücrelerinin gelişimi ve desteklenmesi için gerekli olan çeşitli faktörleri de sağlar. Tüm bunların yanında sertoli hücrelerinin

immünsüpresif özellikleri de vardır. Sertoli hücreleri, pankreatik adacıklar ve nöronlar dahil olmak üzere kendileri ile birlikte transplante edilen allojenik ve ksenogenik greftlerin hayatta kalmasını sağlayan ektopik immün ayrıcalıklı bir ortam yaratmaktadır ve bu kotransplantasyon durumu greftlerin sağkalım sürelerini uzatmaktadır (10).

Germ hücreleri

Erkek germ hücreleri, interlökin-1a (IL-1a) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-alfa) da dahil olmak üzere çeşitli sitokinler salgılayarak immün yanıtın düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Ayrıca lenfositlerin apoptozisini indükleyerek bu yolla immün yanıtı baskılayabildiklerini düşündüren bol miktarda Fas ligandı (FasL) ifade ederler (7).

Interstisyum

Testisin yalnızca küçük bir bölümünü temsil eden, ancak çok sayıda hücre tipinden oluşan interstisyum, immün ayrıcalık için özel bir mikroçevredir. Özellikle, immün sistem hücrelerinin büyük kısmı (makrofajlar, lenfositler, dendritik hücreler, mast hücreleri) interstisyel boşluklarda bulunmaktadır (7).

Leydig hücreleri

Interstisyumun önemli bir kısmını oluşturan leydig hücreleri, testiküler makrafaj ve lenfosit sayılarını etkileyerek immün yanıtı düzenleyebildiği gibi fare deneylerinde gösterildiği gibi doğal bir antiviral aktivite de sergilemektedir. Ek olarak leydig hücreleri tarafından sentezlenen androjenler de testiste immün ayrıcalığın sağlanmasında ayrıca görev almaktadır (7).

Makrofajlar

Leydig hücreleri ile sürekli bir ilişki halinde olan interstisyel makrofajlar, testosteron üretimini desteklemektedir ve interlökin-10 (IL-10) ifade ederek testisin eşsiz immünsüpresif mikroçevresinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Peritübüler makrofajlar ise KTB'ye yakın bir lokalizasyonda bulunup sertoli hücresi proliferasyonunu ve farklılaşmasını indükleyerek spermatogenezisi desteklemektedir. Ayrıca peritübüler makrofajlar, antijen sunan hücreler olarak testisi otoimmün hasardan korumak için germ hücresi antijenlerine tolerans sağlanmasında görev alırlar. Dolayısıyla testiste makrofajlar fertilitenin korunmasında çok önemli görevler almaktadır (11).

Dendritik hücreler

Dendritik hücreler, otoimmün hastalıklarda temel rol oynayan güçlü antijen sunan hücrelerdir (12). Normal testiste immatür fenotipte ve az sayıda bulunan dendritik hücreler, otoimmün orşit durumunda sayıca artarlar ve matür fenotipe geçerek lenfositleri aktive etmeye başlarlar (7). Testiküler immünojenik patolojide bu önemli hücrelerin heterojenitesi ve

fonksiyonunun anlaşılmasının, immünolojik faktörlü erkek infertilitesinin tedavisi için daha iyi stratejilerin tasarlanması açısından önemli olacağı düşünülmektedir (12).

Mast hücreleri

Testisteki en önemli hücre popülasyonlarından biri olan mast hücreleri, fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini indükleyen serin proteaz triptaz salgırlar. Testiste mast hücresi artışı, infertiliteyle ilişkilidir (7).

Lenfositler

Normal koşullarda testiste bulunan lenfositlerin çoğunluğu T hücresidir (Özellikle CD8). Ayrıca testis içerisinde yer alan çok önemli bir lenfosit popülasyonu da regülatuar T lenfositler (Treg)'dir. Treg'lerin otoimmünitenin baskılanması ve greft reddinin önlenmesindeki düzenleyici rolü birçok hayvan modelinde bildirilmiştir (13,14). Otoimmün orşit durumunda inflame testiste akım sitometrik olarak CD4 ve CD8 pozitif T lenfositlerin yanında lokal immün yanıtı baskılamada rol oynayan CD4 + CD25 + Foxp3 + Treg hücrelerinin de artmış olduğu, ancak bu baskılama fonksiyonunun yetersiz kaldığı gösterilmiştir (13).

Miyoid peritübüler hücreler

Seminifer tübülüsler etrafında bulunan ve immobil spermatozoanın epididimise taşınmasında rol oynayan kontraktıl hücreler olan peritübüler hücrelerin immün ayrıcalığın sağlanmasındaki işlevleri net olarak bilinmemektedir. Ancak peritübüler hücrelerin pek çok inflamatuvar sitokin ve mediatör ifade edip salgıladığı bilinmektedir (5). Spermatojenезisin sürdürülmesi için hayati öneme sahip olan spermatogonyal kök hücreleri destekleyen, onlara özel bir büyüme faktörü ortamı sağlayan mikroçevrenin sürdürülmesine peritübüler hücreler de salgıladıkları proteinlerle katkıda bulunurlar (15).

PRİMER TESTİKÜLER LENFOMA

Primer testiküler lenfoma (PTL), primer SSS lenfoması ve primer vitreoretinal lenfoma gibi immün ayrıcalıklı bölgede gözlenen bir malignitedir (16). Ekstranodal non-Hodgkin lenfoma (NHL)'ların nadir ve agresif bir formudur. Tüm testiküler maligniteleri %5'inden azını, NHL'lerin ise yaklaşık %1-2 kadarını oluşturan PTL, testisin en sık bilateral olma eğilimi gösteren tümördür (16,17). Elli yaş üzeri erkeklerde en sık görülen, median yaş 66-68 yaşdır (17,18). PTL için net bir hastalık için zemin hazırlayan faktör tanımlanmamakla, birlikte insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonlu bireylerde PTL'nin daha genç yaşlarda görüldüğü, daha sıklıkla agresif formlar olan immünblastik, plazmablastik veya Burkitt benzeri histolojide olma eğilimi gösterdiği ve genel sağkalımın daha kısa olduğu bilinmektedir (17,18). Epididimis kökenli ve spermatik kord kökenli lenfomalar, testis kökenli olanlardan çok daha seyrek olarak görülmektedir (17).

Primer Testiküler Lenfoma Nasıl Gelişir?

Testis ve diğer tüm immün ayrıcalıklı bölgeler yukarıda da anlatıldığı gibi pek çok bilinen ve henüz tam olarak anlaşılammış faktörlerin aracılığıyla periferik immün sistemden ayrılmaktadır. Bu durumun lenfoma patogenezi kolaylaştırdığı ve hastalık yönetimini zorlaştırdığı düşünülmektedir (16).

PTL gelişimine dair ilk teori, malign hücrenin testisin sitokin açısından zengin mikroortamında doğal olarak var olan lenfositlerden evrimleştiği fikrine dayanmaktadır (in loco). KTB'nin önemli bileşeni olan, testisi infiltre eden T lenfositlerin apoptozisini indükleyen ve natural killer (NK) hücresi gibi doğal immün sisteme ait hücrelerin spermatogenez alanına girmesini engelleyen sertoli hücrelerinin sayısı ve işlevi yaşla azalmaktadır. Bunun sonucu olarak da daha fazla immün hücre KTB'nin ötesine geçebilmektedir. Bu hipoteze göre mutasyonlar, hücre kan testis bariyerinden geçtikten sonra edinilmekte ve KTB, malign hücrenin hayatta kalmasını ve testis dışına göçünü sağlayacak mutasyon birikimini kolaylaştırmak için koruyucu bir niş gibi davranmaktadır. Bu teori, PTL'nin yaşlı hastalarda daha çok görüldüğü gözlemlerle de desteklenmektedir (16).

İkinci teori, PTL'nin lenf düğümünde germinal merkez reaksiyonu sürecinde mutasyona uğrayan, yani nodal ortamda gelişerek sonrasında testise göç eden post-germinal merkez malign B hücresinden kaynaklanabileceği düşüncesine dayanmaktadır. Bu hipotez altında, periferik birtakım olayların bu mutasyona uğramış hücrenin testiste yerleşimine zemin hazırlayan fenotipik bir profile neden olduğu ve sonrasında da KTB'nin gelişmekte olan PTL'li tam malign genotipler ve fenotipler ortaya çıkana kadar immün sistemden koruduğu düşünülmektedir (16).

Ayrıca gerekli mutasyonların hem lenf nodunda hem de testiste aşamalı olarak edinildiğini destekleyen ve ilk iki teoriyi birlikte barındıran üçüncü bir teori de ortaya atılmıştır (16).

Klinik Bulgular

PTL, klinik olarak genellikle testiste tek taraflı, ağrısız, haftalar-aylar içerisinde gelişen hızlı büyüme ile kendini göstermektedir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar nadirdir ve varlığı sistemik hastalığı düşündürmelidir (19). Olguların % 40'ında eşlik eden hidrosel izlenirken, olguların %6-10'unda senkron kontralateral testis tutulumu mevcuttur (18,19). PTL, belirgin ekstranodal tropizm gösterir ve özellikle SSS, deri, kontralateral testis ve plevrada nüks etme eğilimi vardır (18).

Görüntüleme Yöntemleri

PTL tanısında primer görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi ile büyümüş testiste fokal veya diffüz hipoekoje-

nite ve hipervaskülarite izlenir. Her iki testisin, paratestiküler alanların ve spermatik kordun eş zamanlı değerlendirilmesine imkan veren manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin ise ultrasonografiye göre anatomik üstünlüğü vardır. PTL'nin MRG bulguları T2 ağırlıklı görüntülemelerde hipointensite ve güçlü ve heterojen gadolinyum tutulumu ile karakterlidir (20).

Evreleme

Diğer agresif NHL'lere benzer şekilde evreleme için PET-BT ve kemik iliği biyopsisi yapılması önerilmektedir. Ayrıca tanı esnasında santral sinir sisteminin [beyin omurilik sıvısı (BOS) ve MRG ile] ve karşı taraf testisin değerlendirilmesi gereklidir. Ek olarak deri, ektranodal rekürrens için potansiyel bir alan olduğundan ve bacak tipi kütanöz DBBHL ile PTL eş zamanlı olarak bildirildiğinden derinin kapsamlı değerlendirilmesi de önemlidir. Hastalarda mutlaka HIV varlığının araştırılması gerekmektedir.

Evrelemede diğer NHL formlarında olduğu gibi ektranodal lenfomalar için tasarlanmamış olmakla birlikte Ann Arbor sistemi kullanılmaktadır (18). Tanı anında %80 hasta erken evrededir (Ann Arbor evre I/II) (16,17).

Makroskopi

PTL düşünülen bir hastada hastalığın kontrolü ve patolojik numunenin yeterliliği açısından inguinal orşiektomi yapılması gereklidir (18). Orşiektomi materyalinin makroskopik değerlendirmesinde tümörün genellikle iyi sınırlanma gösterdiği, balık eti kıvamında veya sert kıvamda, kahverengi, gri veya beyaz renkte kesit yüzüne sahip olduğu izlenir. Tümör boyutu birkaç milimetreden 16 cm'ye kadar değişebilir. Olguların çoğunluğunda epididim tutulumu gözlenen olguların yarısında tümör tunica albuginea infiltrasyonu göstermekte, %40 olguda ise spermatik kord tutulumu izlenmektedir (17).

Histopatoloji

PTL'lerin neredeyse tamamı DBBHL özelliğindedir (Primer testiküler diffüz büyük B hücreli lenfoma- PT-DBBHL) (17). Ancak PTL, Mantle hücreli lenfoma, ektranodal NK hücreli lenfoma, periferik T hücreli lenfoma, ektranodal marjinal zon lenfoma, ALK-1 negatif anaplastik büyük hücreli lenfoma şeklinde seyrek lenfoma tipleri de görülebilmekte, HIV enfeksiyonlu hastalarda ise testis lenfomaları daha agresif davranışlı olabilmektedir (18).

Mikroskopik değerlendirmede tipik olarak seminifer tübülüsler yayılım gösteren, tübülüsü doldurarak germ hücreleri ve sertoli hücrelerinin yerini alan tümör hücreleri gözlenmektedir. Periferik alanlarda intertübüler tümör yayılımı izlenebilmektedir. Olguların 1/3'üne tümör ilişkili skleroz eşlik etmektedir. Çoğunlukla sentroblastlardan oluşan

tümör hücreleri orta-büyük boyutlu, yuvarlak-oval, düzensiz, pleomorfik nükleuslu, belirgin nükleollü hücrelerdir. Bazı olgularda immünblastlar ve multilobüle lenfoid hücreler baskın görünümündedir. Tümörde küçük odaklar halinde folikül organizasyonu izlenebilir (17).

İmmünohistokimyasal olarak CD3 gibi T hücre ve CD56 gibi NK hücre belirteçleri ifade edilmezken yüksek oranda ifade edilen CD19, CD20, CD79a, PAX5 gibi B hücre belirteçleri malignitenin B hücre kökenli olduğunun göstergesidir (16,19,21).

PT-DBBHL olgularının büyük çoğunluğu non-germinal merkez (NGC)-aktive B hücresi (ABC) fenotipe uygun BCL6 ve MUM1 pozitif, CD10 negatiftir. İmmünohistokimya (IHK) çalışmaları ve takip eden gen ifade profili (GEP) çalışmaları, PT-DBBHL ile nodal DBBHL-ABC arasında belirgin fenotipik benzerlikler tanımlamıştır. Bu bilgi, nodal ABC-DBBHL sonuçlarına paralel olan PT-DBBHL'nin klinik seyrini açıklamaya yardımcı olabilir (18,19,21-25).

%6-36 olgu CD10 pozitifdir ve bu olgular, Hans algoritmasına göre germinal merkez (GM) fenotipinde olan olgulardır. Olguların büyük kısmı B hücre aktivasyon belirteci olan MUM1 ve çoğunluğu aynı zamanda BCL-6 pozitifdir (18,19,22,24). İmmünohistokimyasal BCL-2 ifadesi %80 civarındadır (25). Ki67 proliferasyon indeksi genellikle yüksektir (19,25).

Hans algoritması ve benzer algoritmalar, nodal-DBBHL'yi sınıflandırmak için tasarlanmıştır. Dolayısıyla PT-DBBHL'yi doğru bir şekilde temsil edemeyebilirler. Örneğin CD10 ve MUM1'i birlikte ifade eden PT-DBBHL olguları, fenotipik olarak belirsiz şekilde sınıflandırılmıştır. Bu belirsizliği gidermek ve merkezler arasındaki değişkenliği ortadan kaldırmak için daha sonraki çalışmalar GEP ve dizi analizine dayalı yöntemleri kullanmıştır (18,22).

BCL-2 (%10) ve MYC (%15) yeniden düzenlemelerinin sıklığı nodal DBBHL-ABC ile yaklaşık benzer oranlardadır. Yeniden düzenlenmesi en sık görülen gen BCL-6'dır (%40). Ancak PTL'de DBBHL-ABC'ye göre daha az oranda BCL-6 yeniden düzenlenmesi görülmektedir (16,26).

Ayrıca CDKN2A lokusunda delesyon sıklığı PT-DBBHL'de nodal DBBHL-ABC'deki sıklığın yaklaşık iki katı kadardır (16,26).

Nodal DBBHL'lerde BCL-2 ve MYC proteinlerinin birlikte ifadesi (double hit) sağkalımı olumsuz etkilemektedir (27). Kerry ve arkadaşları, DBBHL'lerde MYC ve BCL-2'nin birlikte ifadesinin yüksek SSS relapsı riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (28). Yapılan çalışmalarda PT-DBBHL olgularında "double hit" sıklığının düşük olduğu saptanmıştır (18).

İmmün ayrıcalıklı bölgeler olan SSS ve testis de gelişen primer lenfomalar pek çok ortak özelliğe sahiptir. Her ikisinde de

kromozom 6q kaybı sıklıkla izlenmektedir. Kromozom 6p'deki kayıp ilişkili olarak HLA sınıf I ve II kaybının her iki primer ekstranodal lenfomada da bulunması oldukça önemlidir (18).

İmmünglobulin ağır zincir (IgH) genlerinin somatik hipermutasyonları (SHM) DBBHL'nin her iki alt tipinde de sık görülmektedir ve germinal merkez sonrası (post GM) aşamasında B hücrelerden gelişimin göstergesidir. Yüksek SHM düzeyleri, PTL ve primer SSS lenfomasında da saptanmıştır (22,29).

SHM'ye "Activation-induced cytidine deaminase (AID)" aracılık etmektedir; ancak AID ifade düzeyleri ile SHM sıklığı ilişkili bulunmamıştır. AID, PT-DBBHL'de değişken bir şekilde ifade edilmektedir ve özellikle ABC fenotipine göre GM fenotipi ile daha fazla ilişkili bulunmuştur (22,25).

P53 ifadesi düşük seviyededir. Fosforile STAT3 (pSTAT3) yüksek seviyede iken fosforile CXCR4 (pCXCR4)'ün aşırı ifadesi ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) yolağının aktivasyonunda artış saptanmıştır. Çoğu olgunun (%80), pSTAT3 ve JAK2'yi birlikte ifade etmesi, PT-DBBHL gelişiminde JAK-STAT ve NF- κ B sinyallerinin aktivitesini vurgulamaktadır. CXCR4 ve pCXCR4 ekspresyonu ise progresyonsuz sağkalımda düşüşün göstergesidir (16,18).

Lenf nodülünde gözlenen ABC tip DBBHL'lerde antiapoptotik NF- κ B sinyal yolağı, onkojenik CARD11 mutasyonları ve/veya kronik aktif B-hücresi reseptörü (BCR) sinyaline neden olan CD79 mutasyonlarının bir sonucu olarak yapısal olarak aktiftir. Ayrıca toll-benzeri reseptör (TLR) ve interlökin-1 reseptör sinyaline aracılık eden bir adaptör protein olan MYD88'deki somatik mutasyon, NF- κ B ve JAK-STAT3 sinyal yolağlarını uyararak DBBHL-ABC'lerde hücre sağkalımını artırmaktadır. MYD88 ve CD79B mutasyonları ağırlıklı olarak ABC-tipi DBBHL'de görülmekte ve bu iki mutasyon sıklıkla aynı tümörde birlikte bulunmaktadır. DBBHL-ABC'lerin yaklaşık %29'unda MYD88, %18'inde CD79B mutasyonu izlenmektedir. İmmün ayrıcalıklı bölgelerin lenfomalarında ise MYD88 ve CD79B mutasyonları nodal DBBHL'lere göre belirgin olarak daha sık izlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda primer SSS lenfomasında %70, PTL'de %65-80, primer vitreoretinal lenfomada %70 oranında MYD88 mutasyonu bildirilmektedir. Bu bilgi, MYD88 mutasyonlarının önemli ölçüde ve CD79B mutasyonlarının daha az oranda immün ayrıcalıklı bölgelerde lenfomagenezis için önemli faktörler olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle, bu tümörlere sahip hastalar, IRAK4 kinaz inhibitörleri gibi MYD88 sinyal bileşenlerini hedef alan tedavilerden yararlanabilirler (30-33).

Her ikisi de immün ayrıcalıklı bölgelerde izlenen ve kötü prognozlu lenfomalar olan primer SSS lenfoması ve PTL, pek çok ortak moleküler özelliğe sahiptir. Bu özelliklerden birisi de tümöre karşı gelişen immün yanıtta kaçmaya katkıda bulunan programlı hücre ölüm proteini-1 (PD-1) ligandı

olan PD-L1 (CD274) ve 2 (PDCD1LG2) gen bölgesindeki (9p24.1) kopya sayısı değişiklikleridir (16,26,34). İmmün ayrıcalığın sağlanmasında PD1/PD-L1 yolağının destekleyici bir rol oynadığına dair önemli kanıtlar vardır. Bu yolak, periferik toleransın korunması, düzenleyici (regülatuar) T hücrelerinin gelişimi ve fonksiyonunun desteklenmesi ve otoreaktif T hücrelerinin susturulmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bu inhibitör yolaktaki anormallikler, tümörler, otoimmün hastalıklar, gebelik komplikasyonları ve transplantasyon reddi gibi bazı bozuklukların patogeneğinde önemlidir (35).

9p24.1 değişiklikleri ile giden klasik Hodgkin lenfoma gibi lenfomalarda tedavide nivolumab ile uygulanan PD-L1 blokajı, immün ayrıcalıklı bölgelerdeki lenfomalarda da aynı yaklaşımının uygulanabileceğine dair fikir vermiştir (34-36).

FOXP1, bazı lenfoma tiplerinde yeniden düzenlenmesi bildirilen ve B hücrelerindeki apoptotik yolağı baskılayan bir onkogendir. PTL'de FOXP1 yeniden düzenlenmesi sıklığı yaklaşık %7 oranında bildirilmiştir (26).

SONUÇ

Genellikle DBBHL morfolojik ve immünfenotipik özelliklerini gösteren PTL, klinik davranışları patogenezi açısından, nodal DBBHL lenfomalardan farklılıklar gösterir. Tanısal özellikler yanında klinik olarak hastalığın yayılım gösterme riski yüksek bölgelerde nüks açısından takip önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Taylor AW. Ocular immune privilege and transplantation. *Front Immunol* 2016;7:37.
2. Stein-Streilein J. Mechanisms of immune privilege in the posterior eye. *Int Rev Immunol* 2013;32(1):42-56.
3. Kaur G, Mital P, Dufour JM. Testisimmune privilege-Assumptions versus facts. *Anim Reprod* 2013;10(1):3-15.
4. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. *Trends Immunol* 2015;36(10):569-77.
5. Arck P, Solano ME, Walecki M, Meinhardt A. The immune privilege of testis and gravid uterus: same difference? *Mol Cell Endocrinol* 2014;382(1):509-20.
6. Fijak M, Meinhardt A. The testis in immune privilege. *Immunol Rev* 2006;213:66-81.
7. Zhao S, Zhu W, Xue S, Han D. Testicular defense systems: immune privilege and innate immunity. *Cell Mol Immunol* 2014;11(5):428-37.
8. Mruk DD, Cheng CY. The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation. *Endocr Rev* 2015;36(5):564-91.

9. Mital P, Hinton BT, Dufour JM. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod* 2011;84(5):851-8.
10. Mital P, Kaur G, Dufour JM. Immunoprotective sertoli cells: making allogeneic and xenogeneic transplantation feasible. *Reproduction* 2010;139(3):495-504.
11. Mossadegh-Keller N, Sieweke MH. Testicular macrophages: Guardians of fertility. *Cell Immunol* 2018;324(2):120-5.
12. Rival C, Lustig L, Iosub R, Guazzone VA, Schneider E, Meinhardt A, et al. Identification of a dendritic cell population in normal testis and in chronically inflamed testis of rats with autoimmune orchitis. *Cell Tissue Res* 2006;324(2):311-8.
13. Jacobo P, Guazzone VA, Jarazo-Dietrich S, Theas MS, Lustig L. Differential changes in CD4+ and CD8+ effector and regulatory T lymphocyte subsets in the testis of rats undergoing autoimmune orchitis. *J Reprod Immunol* 2009;81(1):44-54.
14. Jacobo P, Guazzone VA, Pérez CV, Lustig L. CD4+ Foxp3+ regulatory T cells in autoimmune orchitis: phenotypic and functional characterization. *Am J Reprod Immunol* 2015;73(2):109-25.
15. Flenkenthaler F, Windschüttl S, Fröhlich T, Schwarzer JU, Mayerhofer A, Arnold GJ. Secretome analysis of testicular peritubular cells: a window into the human testicular microenvironment and the spermatogonial stem cell niche in man. *J Proteome Res* 2014;13(3):1259-69.
16. Twa DDW, Mottok A, Savage KJ, Steidl C. The pathobiology of primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: Implications for novel therapies. *Blood Rev* 2018;32(3):249-55.
17. Jaffe E, Arber DA, Campo E, Harris NL, Quintanilla-Fend L. *Hematopathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:1133-7.
18. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014;123(4):486-93.
19. Horne MJ, Adeniran AJ. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135(10):1363-7.
20. Tsili AC, Argyropoulou MI, Giannakis D, Sofikitis N, Tsampoulas K. Primary diffuse large B-cell testicular lymphoma: magnetic resonance imaging findings. *Andrologia* 2012;44(Suppl 1):845-7.
21. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender Baum M, et al. Testicular lymphoma—a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004;43(8):758-65.
22. 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):163-71.
23. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103(1):275-82.
24. Deng L, Xu-Monette ZY, Loghavi S, Manyam GC, Xia Y, Visco C, et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium. *Leukemia* 2016;30(2):361-72.
25. Kemmerling R, Stintzing S, Mühlmann J, Dietze O, Neureiter D. Primary testicular lymphoma: A strictly homogeneous hematological disease? *Oncol Rep* 2010;23(5):1261-7.
26. Twa DD, Mottok A, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Tan KL, et al. Recurrent genomic rearrangements in primary testicular lymphoma. *J Pathol* 2015;236(2):136-41.
27. Ichiki A, Carreras J, Miyaoka M, Kikuti YY, Jibiki T, Tazume K, et al. Clinicopathological analysis of 320 cases of diffuse large B-cell lymphoma using the hans classifier. *J Clin Exp Hematop* 2017;57(2):54-63.
28. Savage KJ, Slack GW, Mottok A, Sehn LH, Villa D, Kansara R, et al. Impact of dual expression of MYC and BCL2 by immunohistochemistry on the risk of CNS relapse in DLBCL. *Blood* 2016;127(18):2182-8.
29. Hyland J, Lasota J, Jasinski M, Petersen RO, Nordling S, Miettinen M. Molecular pathological analysis of testicular diffuse large cell lymphomas. *Hum Pathol* 1998;29(11):1231-9.
30. Chapuy B, Roemer MG, Stewart C, Tan Y, Abo RP, Zhang L, et al. Targetable genetic features of primary testicular and primary central nervous system lymphomas. *Blood* 2016;127(7):869-81.
31. Bruno A, Boisselier B, Labreche K, Marie Y, Polivka M, Jouvret A, et al. Mutational analysis of primary central nervous system lymphoma. *Oncotarget* 2014;5(13):5065-75.
32. Kraan W, Horlings HM, van Keimpema M, Schilder-Tol EJ, Oud ME, Scheepstra C, et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in diffuse large B-cell lymphomas presenting at immune-privileged sites. *Blood Cancer J* 2013;3:e139.
33. Oishi N, Kondo T, Nakazawa T, Mochizuki K, Tanioka F, Oyama T, et al. High prevalence of the MYD88 mutation in testicular lymphoma: Immunohistochemical and genetic analyses. *Pathol Int* 2015;65(10):528-35.
34. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, Mukundan S, Roemer MGM, Chapuy B, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood* 2017;129(23):3071-3.
35. Wang LL, Li ZH, Hu XH, Muyayalo KP, Zhang YH, Liao AH. The roles of the PD-1/PD-L1 pathway at immunologically privileged sites. *Am J Reprod Immunol* 2017;78(2).
36. 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(7):1217-24.