Article 25fa pilot End User Agreement

This publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act (Auteurswet) with explicit consent by the author. Dutch law entitles the maker of a short scientific work funded either wholly or partially by Dutch public funds to make that work publicly available for no consideration following a reasonable period of time after the work was first published, provided that clear reference is made to the source of the first publication of the work.

This publication is distributed under The Association of Universities in the Netherlands (VSNU)'Article 25fa implementation' pilot project. In this pilot research outputs of researchers employed by Dutch Universities that comply with the legal requirements of Article 25fa of the Dutch Copyright Act are distributed online and free of cost or other barriers in institutional repositories. Research outputs are distributed six months after their first online publication in the original published version and with proper attribution to the source of the original publication.

You are permitted to download and use the publication for personal purposes. Please note that you are not allowed to share this article on other platforms, but can link to it. All rights remain with the author(s) and/or copyrights owner(s) of this work. Any use of the publication or parts of it other than authorised under this licence or copyright law is prohibited. Neither Radboud University nor the authors of this publication are liable for any damage resulting from your (re)use of this publication.

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please contact the Library through email: copyright@ubn.ru.nl, or send a letter to:

University Library
Radboud University
Copyright Information Point
PO Box 9100
6500 HA Nijmegen

You will be contacted as soon as possible.

Lymphoproliferative Erkrankungen
des weiblichen und männlichen
Genitaltrakts sowie der Mamma

M. van den Brand, J. H. J. M. van Krieken, H. H. Kreipe

Inhalt

Weiblicher Genitaltrakt	940	Männlicher Genitaltrakt	946
Ovarien und Tuben	940	Prostata	946
Uterus	942	Hoden und Nebenhoden sowie Samenstrang	947
<i>Lymphom-ähnliche Läsionen („lymphoma-like lesions“, LLL)</i>	944	<i>Primäres follikuläres Lymphom (FL) des Hodens</i>	950
Vagina	945	Mamma	951
Vulva	945	Literatur	953

Weiblicher Genitaltrakt

Primäre extranodale Lymphome des weiblichen Genitaltrakts sind selten, mit einer Prävalenz von 0,3–1,1 % aller Lymphome und etwa 2 % aller extranodalen Lymphome bei Frauen [42, 43, 76]. Am häufigsten betroffen sind die Adnexe, gefolgt von Zervix, Corpus uteri, Vagina und Vulva [42, 43, 120].

Die Definition eines primären und sekundären Lymphombefalls des weiblichen Genitaltrakts ist problematisch [239]. Manche Autoren verwenden keine eindeutigen Kriterien für die Definition der primären Lymphome und diejenigen, die solche Kriterien verwenden, benutzten unterschiedliche Definitionen. So wurde von einigen Autoren nur das Ann-Arbor-Stadium IE als primäres Lymphom akzeptiert [16, 166], während andere auch Lymphome im Stadium IIE mit einbezogen [169, 176, 196, 240, 241, 242, 243] und damit auch Patienten, bei denen eine direkte Invasion von benachbarten Geweben oder regionalen Lymphknoten vorhanden waren. Ein Lymphombefall beider Ovarien würde als sekundär angesehen werden, wenn nur das Stadium IE akzeptiert würde, aber als primär, wenn beide Stadien – IE und IIE – eingeschlossen sind. Bei anderen Untersuchungen wurden entweder ein Lymphknotenbefall oder eine extranodale extragenitale Invasion als sekundär angesehen, jedoch der bilaterale Lymphombefall der Ovarien ohne Zeichen einer Erkrankung an anderer Stelle als primäres Lymphom akzeptiert [120]. Auch über das Konzept, ob eine Infiltration des weiblichen Genitaltraktes mit Befall z. B. von Gebärmutterkörper und Ovar als primäres oder sekundäres Lymphom anzusehen ist, wurde diskutiert [120, 239].

Ovarien und Tuben

Primäre genitale Lymphome kommen am häufigsten im Ovar vor. Lymphome machen etwa 1,5 % aller Ovarialtumoren aus [55]. Die Tuben sind dagegen sehr selten primär befallen [79, 177], zeigen aber sekundär bei Lymphomen des Ovars in einem Viertel der Fälle eine Infiltration [183]. Ein sekundärer Befall der Ovarien (meist ohne bekannte Klinik) wurde autopsisch bei disseminierten Lymphomen in etwa 25 % festgestellt [19].

Klinik. Ovariallymphome kommen in einem weiten Altersbereich vor (erste bis achte Dekade), machen jedoch in den ersten zwei Dekaden nur 0,6 % der Ovarialtumoren aus [178, 243]. Junge Patienten sind vor allem in Endemiegebieten des Burkitt-Lymphoms zu finden. Hier macht das Burkitt-Lymphom die Hälfte aller Ovarialtumoren aus, wobei die Ovarien bei weiblichen Patienten den zweithäufigsten Manifestationsort für das Burkitt-

Lymphom nach der Kieferregion darstellen [71, 125]. Die Verteilung der verschiedenen Lymphomsubtypen in den verschiedenen Altersgruppen ähnelt der Verteilung an anderen Orten, mit Überwiegen des Befalls durch Burkitt-Lymphom und lymphoblastische Vorläuferzell-Lymphome im Kindes- und Jugendalter sowie dem Befall durch das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das follikuläre Lymphom und kleinzellige lymphozytische Lymphome bei älteren Patienten [125, 243]. Primär- und Leitsymptome von primären Lymphomen der Ovarien ähneln denen anderer Ovarialtumoren. Durch die Ausbildung einer Tumormasse im Becken- oder Bauchraum kommt es zu Schmerzen, Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs, häufigem Harndrang und Inkontinenz, Dyspnoe, sekundäre Amenorrhoe und B-Symptomen [55, 136, 163, 243]. In etwa einem Drittel der Fälle werden die primären Ovariallymphome zufällig entdeckt [243], zum Teil in Assoziation mit einer endometrioiden Zyste [10], einem reifen zystischen Teratom [243] oder einem serösen Borderline-Tumor [243]. Aszites ist relativ selten [55], ein (Pseudo-)Meigs-Syndrom wurde einmal mitgeteilt [258]. Eine peritoneale Aussaat – ähnlich wie bei peritonealer Karzinomatose – kann auch bei Lymphompatienten auftreten und gestattet daher keine eindeutige Differenzierung zwischen Karzinom und Lymphom [55, 71, 183].

Für primäre Lymphome der Eileiter existieren nur Fallberichte. Bei einer 68-jährigen Patientin wurde bei Resektion eines Endometriumkarzinoms ein 1 cm großes follikuläres Lymphom im linken Eileiter mitentfernt, das im mehr als einjährigem Follow-up rezidivfrei blieb [8]. Bei einer 34-jährigen Frau mit Symptomen einer Acinetobacter-Salpingitis wurde ein extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom vom MALT-Typ (MALT-Lymphom) diagnostiziert [177]. Schließlich wurde bei einer 51-jährigen Frau mit Rückenschmerzen, Fieber, Schüttelfrost und Tumormasse im Becken ein bilaterales peripheres T-Zell-Lymphoms mitgeteilt [79].

Morphologie. Etwa die Hälfte der Ovariallymphome tritt bilateral auf [125, 183, 204, 250]. Je nach den verwendeten Kriterien werden keine oder ein Teil der bilateralen Lymphome als primäre Ovariallymphome gelistet. Die Tumorgroße ist sehr variabel und reicht von mikroskopischen Läsionen bis zu 25 cm im Durchmesser großen Tumormassen [43, 183, 184, 243]. *Makroskopisch* zeigen die Ovarien in der Regel eine glatte Oberfläche, ohne Verwachsungen, mit einer abgerundeten, knotigen oder höckerigen Struktur [71, 125]. Auf der Schnittfläche können die Tumoren von weicher oder fester bis gummiartiger Konsistenz sein und eine hellgraue bis bräunliche Färbung aufweisen [43, 184]. Einige Tumoren erinnern an Hirngewebe [3]. Zystische Degeneration, Blutungen oder Nekrosen sind selten [43, 184].

Die Lymphozyten des normalen Eierstocks liegen verstreut im Stroma; zusätzlich kommen Lymphozyten

um idiopathische „kortikale Granulome“, bei atretischen Follikeln sowie Corpora lutea und albicantia vor [32, 33]. *Mikroskopisch* handelt es sich bei den meisten sowohl primären als auch sekundären Lymphomen um B-Zell-Lymphome, vor allem DLBCL bei älteren Patienten (Abb. 37.1) und Burkitt-Lymphome bei Kindern und Jugendlichen [120, 243, 257, 260]. Es wurde vermutet, dass DLBCL hauptsächlich aus lymphatischen Keimzentren in den Ovarien entstehen, jedoch fanden sich nur in wenigen Fällen Keimzentrumsmarker [243].

Das follikuläre Lymphom (FL) macht 11–22 % der primären Ovariallymphome aus, mit einem möglichen Überwiegen von Grad-3FL [120, 243]. *Immunhistochemisch* wurde in zwei Fällen Bcl2-Negativität mitgeteilt [243], was möglicherweise mit der extranodalen Lokalisation zusammenhängt, da extranodale FL auch an anderen Orten oft BCL2-negativ sind. Einer dieser beiden Fälle war ein Grad-3FL, von denen auch bekannt ist, dass sie Bcl2 weniger oft exprimieren. Der chromosomale Bcl2-Translokationsstatus wurde bei diesen beiden Fällen nicht untersucht.

Selten im Ovar beobachtete B-Zell-Lymphome sind B-Zell- und T-Zell-lymphoblastische Vorläuferzell-Lymphome [120, 243, 257, 260], das Marginalzonen-B-Zell-Lymphom [173, 243, 257], das anaplastisch-großzellige Lymphom [71, 243] und das klassische Hodgkin-Lymphom [23, 43, 110, 140].

Differenzialdiagnose. Obwohl im Allgemeinen die Ovariallymphome ein ähnliches histologisches Bild zeigen wie an anderen Orten, neigen sie im Ovar dazu, in Strängen und Nestern zu wachsen und führen dadurch zu pseudoazinären Strukturen [41, 71, 183]. Dieses Wachstumsmuster, in Kombination mit der hier typischen Sklerose, kann zu Verwechslungen mit Karzinomen, insbesondere metastasierten Mammakarzinomen, führen [41, 71, 125, 183].

Zu den histologischen und immunhistochemischen Merkmalen, die Karzinomen eigen sind, gehören desmoplastische Stromareaktion, fokale Drüsenbildung, häufige Muzinbildung mit PAS-Positivität, weitgehende Zerstörung von vorbestehenden Strukturen, stärker kohäsives Wachstumsmuster und Positivität für Zytokeratine bei Negativität für CD45. Natürlich werden die Krankengeschichte und weitere klinische Befunde des Patienten auch in der Differenzialdiagnose von Bedeutung sein.

Die Abgrenzung einer akuten, myeloischen Leukämie, die sich als solitärer extramyeloischer Tumor im Ovar in Form des sog. Chloroms oder granulozytischen Sarkoms präsentiert, beruht auf der Positivität für CD45 und myeloische sowie monozytäre Antigene (Myeloperoxidase, CD34, CD117, CD68) und der Negativität für B- und T-Zell-Marker ([195, 205, 253]; Abb. 37.2).

Granulosazellumoren (vor allem die diffusen oder sarkomatoiden Varianten) und Dysgerminome können

Abb. 37.1 a–c Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Ovars. **a,b** Das Lymphom zeigt gut abgegrenzte flächenhafte Infiltrate mit dazwischen gelegenen präexistenten Ovarstrukturen. **c** Bei starker Vergrößerung besteht der Tumor aus großen unregelmäßig strukturierten Zellen mit vielen Mitosen

gelegentlich Lymphomen ähneln. Bei den Granulosazellumoren [125] finden sich fokale, epitheliale Formationen sowie Kernkernbungen. Auch zeigen sie eine niedrigere Mitoserate als aggressive Lymphome. Die Call-Exner-Körper können Sternhimmelmakrophagen von aggressiven Lymphomen ähneln [125], jedoch ent-

Abb. 37.2 a–d Akute myeloische Leukämie im Peritoneum und Ovar. Biopsien des Ovars (a) und des Peritoneums (b) zeigen ein Infiltrat, das bei starker Vergrößerung (c) aus blastären Zellen be-

steht. Diese exprimieren CD34 (d) und waren negativ für B- und T-Zell-Marker

halten sie im Gegensatz zu Sternhimmelmakrophagen einen zentralen, flüssigkeitsgefüllten Raum. Immunhistochemisch sind Granulosazelltumoren negativ für CD45, aber positiv für Calretinin und Inhibin [125].

Dysgerminome weisen ein deutlich kohäsiveres Wachstumsmuster als Lymphome auf. Außerdem haben ihre Zellen typischerweise ein breiteres, PAS positives Zytoplasma und ihre Zellkerne zeigen zentral gelegene und einheitlich große Nukleolen im Vergleich zu den häufig pleomorphen Zellkernen und exzentrischen Nukleolen bei Lymphomen. Immunhistochemisch sind sie negativ für CD45, aber positiv für Plazenta-Typ-alkalische Phosphatase [125].

Vorläufer- und reife kleinzellige Lymphome sind vor allem von kleinzelligen neuroendokrinen Karzinomen, dem kleinzelligen Karzinom vom hyperkalzämischem Typ, von Melanomen, Rhabdomyosarkomen, primitiven neuroektodermalen Tumoren, intraabdominalen, desmoplastischen kleinen rundzelligen Tumoren und Neuroblastomen abzugrenzen [107, 154, 156, 256].

Prognose. Eine systemische Therapie wird empfohlen, auch für Patienten mit scheinbar lokalisierter Erkrankung, weil Patienten, die ausschließlich chirurgisch oder durch lokale Strahlentherapie behandelt wurden, in früheren Studien schlechte Überlebensraten zeigten [43, 125, 183, 204, 250]. Mit modernen Behandlungsprotokollen ist das rezidivfreie Überleben bei lokalisiertem Ovariallymphom ähnlich wie bei Patienten mit nodalen Lymphomen [55]. Bei Patienten mit systemischen Lymphomen und sekundärem Befall des Ovars ist die Prognose abhängig von der Art des Lymphoms und spezifischen prognostischen Faktoren dieses Lymphomtyps.

Uterus

Der Uteruslymphom ist selten, wenn es auch das zweithäufigste Lymphom im weiblichen Genitaltrakt ist. Obwohl es unterschiedliche Angaben in verschie-

denen Studien gibt, scheint die Zervix häufiger als der Korpus betroffen zu sein [76, 90, 240]. Eine sekundäre Beteiligung des Uterus (klinisch meist unbemerkt) bei systemischen Lymphomen ist nicht ungewöhnlich [71]; autopsisch fanden sich in 10 % der Fälle Infiltrate im Korpus und in 6 % in der Zervix [127].

Klinik. Primäre Lymphome des Endometriums treten meist bei postmenopausalen Frauen auf (Durchschnittsalter 60 Jahre) [14, 16, 21, 77, 88, 90, 100, 113, 151, 158, 170, 181, 216, 238, 240]. Primäre Lymphome der Zervix treten in der Regel bei jüngeren Patienten mit einem mittleren Alter von 40 Jahren auf, aber das Altersspektrum ist groß und variiert von der zweiten bis zur neunten Dekade [60, 90, 169, 240]. Blutungen als Erstsymptom sind typisch; seltener sind Unterleibschmerzen, B-Symptome, Druck im Becken und Dysuria [21, 88, 151]. Bei Zervixlymphomen werden Schmerzen beim Geschlechtsverkehr und Beckenschmerzen angegeben [90, 125, 240]. Eine bilaterale Hydronephrose aufgrund von Ureterenobstruktion trat bei einem zervikalen DLBCL auf [180]. Eine Beteiligung der Harnblase bei Lymphomen des Uterus kann ebenfalls eine Hämaturie verursachen [125]. Vereinzelt wurden Lymphome bei Vorsorge- oder anderen gynäkologischen Untersuchungen entdeckt [14, 90, 169, 238].

Zervixlymphome können klinisch Plattenepithelkarzinomen ähneln. Deshalb sollte eine sichere Diagnose durchgeführt werden, bevor ein radikaler chirurgischer Eingriff erfolgt [78]. Weil primäre Zervixlymphome in der Regel nicht zu Ulzerationen führen, sind Zervixabstriche oft nicht diagnostisch, auch weil die Ektozervix oft eine lymphomfreie subepitheliale Zone aufweist. Deshalb sind tiefere Biopsien für eine Lymphomdiagnose notwendig.

Morphologie. Primäre Lymphome des Endometriums zeigen ein variables, makroskopisches Bild. Bei zufällig entdeckten Tumoren waren nur mikroskopische Befunde vorhanden [50]. Tumoren, die makroskopisch sichtbar sind, können sich als einzelne oder mehrere Polypen darstellen, die manchmal die gesamte Gebärmutter ausfüllen [14, 100, 113, 170, 181]. Auch können die Tumoren ein diffuses, infiltratives Verhalten zeigen, was u. U. zu einer sichtbaren Formveränderung des Uterus führt [88]. In der Zervix treten typischerweise große Tumoren auf (größer als 4 cm) [169]. Der Gebärmutterhals wird dabei diffus vergrößert, und es können sich eine ringförmige Zervix und Ulzerationen entwickeln [90, 147, 215]. Bei größeren Läsionen erstreckt sich der Tumor oft bis in das parazervikale Gewebe [169]. Seltener kommt es zu einer endozervikalen polypösen Masse [35, 90, 240], entweder als isolierter Befund oder verbunden mit diffuser zervikaler Beteiligung. Auf der Schnittfläche sind die Tumoren fleischig, gummiartig oder fest mit einer

weißen bis bräunlichen Farbe [90, 147]. Nekrosen und Blutungen können auftreten [90, 147, 233].

Mikroskopisch sind die Mehrzahl der primären malignen Uteruslymphome DLBCL (Abb. 37.3), mit einem Bericht eines T-Zell- und histiozytenreichen Subtyps [16, 88, 90, 128, 181, 216, 240]. Burkitt-Lymphome wurden nur selten beobachtet [120]. Weiterhin wurden niedrigmaligne B-Zell-Lymphome, meist MALT-Lymphome [14, 21, 50, 56, 57, 59, 60, 77, 100, 238], beschrieben, deren kleine, nur ausnahmsweise plasmazytischen Zellen [21] die Drüsen umfließen. Fallberichte existieren von follikulären Lymphomen [120], B-Zell-lymphoblastischen Lymphomen [120, 225], der lymphozytenarmen Variante des klassischen Hodgkin-Lymphoms [120], NK/T-Zell-Lymphomen [113, 151, 158, 170] und intravaskulären großzelligen B-Zell-Lymphomen [49, 218, 251, 252].

Auch in der Zervix ist das DLBCL der häufigste histologische Subtyp [1, 16, 18, 27, 36, 37, 60, 120, 142, 146, 169, 186, 236, 237, 240], gefolgt vom follikulären Lymphom [11, 90, 119, 120, 169, 216, 240], MALT-Lymphom [120, 189, 240], Burkitt-Lymphom [120], Hodgkin-Lymphom [12], NK/T-Zellen-Lymphom vom nasalen Typ [162] und peripherem T-Zell-Lymphom [194]. Histologisch findet sich bei diesen verschiedenen Lymphomen typischerweise eine deutliche Sklerose. Follikuläre Lymphome zeigen eine Tendenz, sich an der Peripherie des Haupttumors entlang von Blutgefäßen weiter auszubreiten [90].

Differenzialdiagnose. Wie oben im Abschnitt über Ovariallymphome diskutiert, müssen aggressive Lymphome des Uterus von anderen schlecht differenzierten Tumoren (Karzinomen, malignen Melanomen und Sarkomen), kleinzellig lymphozytisch-blastäre Lymphome von anderen Mitgliedern der Gruppe der kleinzellig, blauen und rundzelligen malignen Tumoren abgegrenzt werden. In der Zervix spricht das Vorhandensein eines In-situ-Karzinoms gegen das Vorliegen eines Lymphoms [71].

Das Lymphepitheliom-ähnliche Karzinom kann in der Zervix auftreten und ist in asiatischen Ländern häufiger als in westlichen Ländern [38]. Diese Tumoren bestehen aus Gruppen und Nestern von undifferenzierten Tumorzellen mit großen Zellkernen in einem dichten, entzündlichen Infiltrat aus kleinen Lymphozyten und einzelnen Plasmazellen [150]. Der Nachweis des Epstein-Barr-Virus durch EBER-in-situ-Hybridisierung wurde gelegentlich bei asiatischen, nicht aber bei westlichen Patienten berichtet [38, 89, 141, 150, 249]. Sowohl die Infiltration der großen Tumorzellen als auch die dichte Infiltration der reaktiven Zellen können fälschlicherweise für Lymphome gehalten werden [71]. Der Nachweis der Wuchsform in Nestern oder Trabekeln und die Immunhistochemie helfen, die Diagnose zu stellen.

Abb. 37.3 a–d Primäres diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der Zervix. **a** Bei niedriger Vergrößerung sieht man ein oberflächliches bandförmiges Infiltrat mit einer Oberflächenerosion. Dieser Infiltrationstyp ist untypisch für Lymphome der Zervix, weil diese Lymphome typischerweise tiefer gelegen sind und keine Erosion zeigen. Dieser Patient hatte jedoch einen großen in der Zervix gelegenen

Tumor und bei starker Vergrößerung (**b**) fehlt die für eine Lymphom-ähnliche Läsion (LLL) typische Polymorphie. **c** Der immunohistochemische Nachweis von CD20 zeigt das bandförmige Infiltrat. **d** Der Nachweis von Pancytokeratin zeigt Reste präexistenter Drüsenstrukturen

Lymphom-ähnliche Läsionen („lymphoma-like lesions“, LLL)

Definition. Es handelt sich um dichte lymphatische Infiltrate im Endometrium, in der Zervix und/oder der Vulva, die oft nur schwierig von Lymphomen zu unterscheiden sind [61].

Klinik. Die Patientinnen haben Blutungen oder Schmerzen oder die Läsionen werden zufällig bei Vorsorgeuntersuchungen entdeckt [61, 200, 255]. Im Gegensatz zu Lymphomen finden sich keine tumorösen Veränderungen, jedoch sind oberflächliche Erosionen häufig [82, 200].

Morphologie. *Histologisch* kommt es zu einer oberflächlichen, dichten und oft bandartigen Infiltration, die aus polymorphen großen lymphatischen Zellen besteht,

die für B-Zell-Marker positiv sind. Eine Zervizitis tritt häufig in der Nachbarschaft auf [255]. BCL6 kann, muss aber nicht exprimiert werden [82, 200]. Plasmazellen sind typischerweise vorhanden mit polytypischer Expression der Leichtketten [82, 89, 144, 200]. Eine EBV-Positivität wurde durch In-situ-Hybridisierung in den großen Zellen bei einem kleinen Teil der Patientinnen nachgewiesen [82, 89]. Im Endometrium tritt die LLL zusammen mit einer chronischen Endometritis auf [82]. Die LLL von einem DLBCL zu differenzieren, kann sehr schwierig sein, was durch häufige Erstdiagnosen als Lymphom in der Literatur zur LLL belegt ist [61, 200].

Merkmale, die eine LLL gegenüber einem Lymphom abzugrenzen helfen, sind die oberflächliche Infiltration der Mukosa und das Vorliegen einer Ulzeration, im Gegensatz zu den tiefen Infiltraten mit Aussparung des Deckepithel bei Lymphomen. In der Zervix präsentieren sich Lymphome, jedoch nicht die LLL, als Tumor. Lym-

phome sind, im Gegensatz zur LLL, wiederum nicht mit einer Zervizitis oder Endometritis assoziiert. Wichtigstes Merkmal für eine LLL ist das polymorphe Infiltrat mit Neutrophilen und Plasmazellen im Gegensatz zu dem überwiegend monomorphen Infiltrat des Lymphoms [255]. Eine Sklerose ist bei Lymphomen typisch, aber selten bei LLL [125]. Mitosen sind sowohl bei LLL als auch bei Lymphomen häufig. Bemerkenswert ist, dass auch Fälle von LLL ein klonales Rearrangement in Klonalitätsuntersuchungen zeigen können. Das bedeutet, dass nur das Fehlen einer monoklonalen sekretorischen Aktivität für die Unterscheidung von LLL und Lymphomen verwendet werden kann [18, 61, 82, 200].

Differenzialdiagnose. Leiomyome mit lymphatischer Infiltration zeigen eine fokale oder diffuse Infiltration mit kleinen Lymphozyten, die eine Lymphominfiltration imitieren können [69]. Makroskopisch ähneln Leiomyome mit lymphatischer Infiltration den typischen Leiomyomen, während Lymphome weniger gut abgegrenzte und weichere Tumoren bilden. Weil Leiomyome mit lymphoider Infiltration vorwiegend kleine Lymphozyten enthalten, kann eine Abgrenzung zu kleinzelligen lymphozytischen Lymphomen (CLL/SLL), die im Uterus sehr selten sind, schwierig sein. Im Gegensatz zum Lymphom ist das Infiltrat bei Leiomyomen auf das Leiomyom beschränkt oder reicht nur geringfügig über das Leiomyom hinaus.

Behandlung und Prognose. Bei modernen Behandlungsprotokollen, erscheint die Prognose bei primären Lymphomen des Uterus ähnlich wie bei Lymphomen an anderen Stellen [60, 248]. Bei systemischen Lymphomen mit sekundärem Befall des Uterus sind die Behandlung und die Prognose abhängig von der Art der Lymphome und deren etablierten prognostischen Faktoren.

Vagina

Eine sekundäre Beteiligung der Scheide bei Lymphomen ist viel häufiger als ein primäres Scheidenlymphom; nach einer Autopsiestudie wurde eine eindeutig sekundäre Beteiligung der Vagina in 2 % der Patientinnen mit systemischen Lymphomen gefunden [127].

Klinik. Das durchschnittliche Alter des Auftretens bei Patienten mit primären Lymphomen der Vagina ist etwa 50 Jahre, mit einer breiten Altersspanne von 19 bis 79 Jahren [85]. Vaginale Blutungen sind das häufigste Erstsymptom, gefolgt von dem Nachweis eines vaginalen Tumors sowie Ausfluss und Bauch- und Beckenschmerzen [5, 42, 45, 58, 63, 80, 85, 90, 96, 98, 99, 134, 138, 171, 190, 191, 196, 201, 242, 254, 259]. Selten wird das Lymphom bei Routineuntersuchungen oder wäh-

rend einer Schwangerschaft festgestellt [85, 90, 118, 145, 242, 259].

Morphologie. *Makroskopisch* verursachen vaginale Lymphome typischerweise schlecht abgegrenzte, sehr feste Verdickungen der Scheidenwand [90]. *Histologisch* sind etwa zwei Drittel der primären vaginalen Lymphome DLBCL ([85]; Abb. 37.4). Zu den weiterhin beschriebenen Lymphomen gehören das follikuläre Lymphom [45], Burkitt-Lymphom [120], das lymphoplasmazytische Lymphom [120], MALT-Lymphom [254], Hodgkin-Lymphom [190] und das periphere T-Zell-Lymphom [171, 196]. Das Lymphoepitheliom-ähnliche Karzinom wurde in der Vagina nur selten beobachtet [53, 153].

Vulva

Die Vulva ist von Lymphomen im weiblichen Genitaltrakt am seltensten betroffen und zeigt mehr sekundäre als primäre Lymphome [120, 127].

Klinik. Die Patienten mit primärem Vulvalymphom sind in der Regel älter als Patienten mit anderen primären genitalen Lymphomen [241]. Manchmal beschränken sich die Tumordinfiltrate auf den Bereich der Klitoris oder der Bartholin-Drüsen. Gelegentlich waren Ulzerationen oder plaqueartige Infiltrate nachweisbar [116, 149]. Bei diesen Patientinnen zeigt sich ein Tumor, der von Schmerzen oder Pruritus begleitet sein kann [241]. Ein Zusammenhang zwischen HIV und der Entwicklung eines primären DLBCL der Vulva wurde nur bei einer einzigen Patientin beobachtet [104], und bei einer anderen Patientin wurde ein T-Zell-Lymphom nach allogener Nierentransplantation und immunsuppressiver Therapie beschrieben [105].

Morphologie. In der Literatur beschränken sich Berichte über primäre Lymphome der Vulva auf Einzelfälle und Kleinserien. Überwiegend handelt es sich um DLBCL [104, 148, 172, 241] gefolgt von follikulären Lymphomen [68], Marginalzonenlymphomen [149] und T-Zell-Lymphomen [105, 116].

Bei der Abgrenzung von anderen schlecht differenzierten Tumoren (s. o.), muss auch an kutane, adnexale Karzinome und das Merkel-Zell-Karzinom gedacht werden [241]. Lymphom-ähnliche Läsionen (LLL) sind auch in der Vulva berichtet worden und es ist schwierig, diese von Lymphomen zu unterscheiden (s. Zervix) [149, 255].

Abb. 37.4 a–d Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom der Vagina. **a** Die Vaginalwand zeigt ein dichtes und diffuses Infiltrat mit oberflächlicher Erosion. Dieses Infiltrat besteht aus großen blastären

Zellformen (**b**), die CD20 exprimieren (**c**) und eine hohe Proliferationsaktivität bei Nachweis von Ki67 (**d**) aufweisen, passend zu einem DLBCL

Männlicher Genitaltrakt

Prostata

Ein primäres Lymphom der Prostata ist selten, ein sekundärer Lymphombefall viel häufiger [32]. Bostwick und Mann haben Vorschläge für diagnostische Kriterien des primären Prostatalymphoms gemacht:

- Auftreten von Symptomen einer Prostatavergrößerung;
- überwiegender Befall der Prostata, mit oder ohne Beteiligung von benachbartem Gewebe;
- keine Beteiligung der Leber, der Milz oder Lymphknoten innerhalb eines Monats nach der Diagnose des Lymphombefalls [33].

Der Befall der Prostata beim chronischer lymphatischer Leukämie bzw. kleinzellig lymphozytischen Lymphom mit einer Blutlymphozytose wird als sekundär angesehen. Die Häufigkeit des primären Lymphoms der Pros-

tata wurde auf 0,1 % aller Lymphomfälle geschätzt. In Untersuchungen einer großen Anzahl von Prostataektomien, Prostatabiopsien und transurethralen Resektionen wurde Lymphominfiltrate in 0,6–1,2 % aller Fälle identifiziert [134, 135].

Klinik. Lymphome der Prostata treten typischerweise bei Patienten im sechsten bis siebten Lebensjahrzehnt auf, aber die Altersspanne ist breit und reicht von 5 bis 89 Jahre [2, 9, 15, 17, 24, 28, 32, 40, 44, 48, 57, 66, 75, 83, 87, 92, 95, 101, 103, 109, 112, 115, 130, 131, 160, 168, 185, 188, 192, 199, 203, 208, 213, 219, 224, 226, 227, 229, 247]. Das klinische Erscheinungsbild ähnelt dem anderer Prostatavergrößerungen mit Symptomen der Obstruktion des unteren Harntrakts. B-Symptome sind selten [32, 57, 92]. Selten wird das Lymphom zufällig entdeckt [32, 160]. Bei digitaler, rektaler Untersuchung zeigt sich die Prostata meist vergrößert und wird als fest beschrieben, aber nicht so hart wie in typischen Fällen von Karzinomen [71]. In seltenen Fällen ist die Prostata empfindlich und die Symptome gleichen denen einer

Abb. 37.5 a,b Chronische lymphatische Leukämie/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (CLL/SLL) mit sekundärer Infiltration der Prostata. Eine Prostataektomie war wegen eines Adenokarzinoms

der Prostata durchgeführt worden. Neben dem Adenokarzinom wies die Prostata Infiltrate der CLL/SLL auf (**a**), die aus kleinen runden Lymphozyten bestanden (**b**)

Prostataentzündung [185]. Eine Nodularität kann bestehen und deutet auf eine gleichzeitig bestehende knotige Hyperplasie hin [32]. Die Serumwerte des prostataspezifischen Antigens (PSA) liegen typischerweise innerhalb des normalen Bereichs, können aber auch erhöht sein [32]. Bei zystoskopischer Untersuchung kann man das maligne Lymphom nicht von einer nodulären Prostatahyperplasie mit den Symptomen einer luminalen Harnröhrenverengung und Balkenharnblase unterscheiden [32].

Histologie. Diffuse, großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) und chronische lymphatische Leukämie/kleinzellige lymphozytische Lymphome (CLL/SLL) sind die am häufigsten auftretenden Subtypen von Lymphominfiltraten in der Prostata [32, 44]. CLL/SLL und DLBCL sind die häufigsten sekundären Prostatalymphome, während das DLBCL das häufigste primäre Prostatalymphom darstellt ([32, 227]; Abb. 37.5). Zu weiteren, in der Literatur berichteten primären Lymphomen gehören auch lymphoblastische Lymphome [24, 109], folliculäre Lymphome [32, 160, 211], Mantelzelllymphome [2, 40, 87], Marginalzonen-B-Zell-Lymphome vom MALT-Typ (MALT-Lymphome) [75, 101, 103, 115, 131, 160, 192, 229] und periphere T-Zell-Lymphome [213]. MALT-Lymphome der Prostata zeigen die typischen morphologischen Merkmale wie lymphoepitheliale Läsionen und Plasmazelldifferenzierung [75, 101, 103, 115, 131, 160, 192, 229]. Außerdem wurde eine blastäre Transformation zu einem DLBCL bei MALT-Lymphomen der Prostata berichtet [192]. Intravaskuläre großzellige B-Zell-Lymphome mit überwiegender Befall der Prostata und klinischen Symptomen der unteren Harnwege, mit und ohne Beteiligung anderer Organe wurden mehrfach beschrieben [22, 25, 54, 65, 197, 217].

Hoden und Nebenhoden sowie Samenstrang

Primäre Hodenlymphome sind selten: Sie betreffen 1–2 % aller Non-Hodgkin-Lymphome und etwa 5 % der Fälle von malignen Hodentumoren [56, 59, 223, 246]. Sie sind jedoch bei Männern über 60 Jahren die häufigste maligne Hodenerkrankung, wobei 85 % der Hodenlymphome jenseits des 60. Lebensjahrs auftreten [165, 223]. In einer großen Studie aus den USA wurde gezeigt, dass Hodenlymphome zunehmen [86]. Lymphome in paratestikulärem Gewebe sind häufig assoziiert mit Lymphomen im Hoden. Isolierte Lymphome des Nebenhodens und des Samenstrangs sind sehr selten.

Klinik. Hodenlymphome werden fast ausschließlich bei erwachsenen Männern und nur sehr selten bei Kindern festgestellt, mit einem Altersmedian bei Präsentation in größeren Serien zwischen 66 und 68 Jahren [86, 261]. Primäre Hodenlymphome bei Knaben sind oft vom Typ des pädiatrischen folliculären Lymphoms [221]. Bei HIV-infizierten Patienten treten primäre Hodenlymphome bei einer jüngeren Altersgruppe mit aggressiver Krankheit und immunoblastischer, plasmoblastischer oder Burkitt-ähnlicher Histologie auf [245].

Die Patienten haben üblicherweise eine einseitige schmerzlose Hodenschwellung mit Hydrozele [97, 165, 246]. Wenn der Hodensack betroffen ist, können starke Hodenschmerzen auftreten [97]. Epididymale Lymphome können eine Epididymitis klinisch simulieren, sind aber resistent bei Behandlung mit Antibiotika [179]. Primäre Lymphome des Samenstrangs zeigen sich in der Regel als harte, schmerzlose Masse im oberen Hodensack oder Leistenkanal, was mit einer Leistenhernie verwechselt werden kann [71]. B-Symptome sind bei

Abb. 37.6 a–d Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Hodens. **a** Anteile des Tumors zeigen ein diffuses Wachstumsmuster mit vollständigem Verlust der präexistierenden Hodenkanälchen, während der Tumor an anderen Stellen Infiltrate zwischen präexistierenden Tubuli

aufweist. **b** Eine ausgeprägte vaskuläre Infiltration ist nachweisbar. **c** In präexistierenden Hodenkanälchen findet sich keine Spermatogenese. **d** Der Nachweis von CD20 hebt die Tumordinfiltration zwischen den Hodenkanälchen hervor

wenigen Patienten vorhanden, am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittenem Krankheitsverlauf [261]. Eine bilaterale Hodenbeteiligung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist ungewöhnlich [86, 261]. Bei Patienten, die keine Strahlentherapie der kontralateralen Hoden bekommen, ergibt sich ein kontinuierlich ansteigendes Rezidivrisiko im kontralateralen Hoden bei bis zu 42 % der Patienten nach 15 Jahren.

Hodenlymphome haben eine Tendenz für eine Generalisation mit Befall bestimmter Gewebe und Organe, besonders betroffen sind der kontralaterale Hoden, der Waldeyer-Rachenring, die Haut, die Lunge und das zentrale Nervensystem [74, 91, 261].

Das häufige Auftreten einer Mitbeteiligung des Waldeyer-Rachenrings ist bemerkenswert. Es wird angenommen, dass die Ursache in einer gemeinsamen embryonalen Entwicklung des Endoderms des Hodens, des Oropharynx und Nasopharynx begründet sein könnte [246].

Morphologie. Makroskopie. Die große Mehrheit (80–90 %) der Hodenlymphome sind DLBCL [4]. Hierbei handelt es sich häufig um große Tumoren mit einem mittleren Durchmesser von ca. 6 cm [70]. Auf der Schnittfläche sind dies fleischige bis feste Tumoren, die fokale Blutungen oder Nekrosen aufweisen können [97, 184]. Die Mitbeteiligung von Nebenhoden und Samenstrang kann sich makroskopisch nachweisen lassen, und bei einigen Tumoren ist der Nebenhoden zentral beteiligt [184].

Mikroskopisch zeigen diese Tumoren eine flächenhafte diffuse Infiltration des Hodengewebes durch große blastäre Zellen mit Erhalt der Grundarchitektur ([70, 97, 184]; Abb. 37.6 und 37.7). Oft gibt es auch eine Infiltration der Lichtungen der Hodenkanälchen durch Tumorzellen [165, 184]. Komponenten eines extranodalen Marginalzonen-B-Zell-Lymphoms wurden in einer Studie bei etwa der Hälfte der hier lokalisierten DLBCL berichtet [122]. Eine vaskuläre Invasion wird oft beobachtet [71].

Abb. 37.7 a–d Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom des Hodens mit diffusem Wachstumsmuster (**a**), fokalen Resten der Hodenkanälchen, die durch Tumorzellen infiltriert sind (**b**). Es finden sich

Nekroseareale (**c**) und eine ausgeprägte Infiltration des Samenstrangs (**d**)

Immunhistochemie und molekulare Befunde. Die DLBCL des Hodens sind in großer Mehrzahl der Fälle vom aktivierten B-Zellen-ähnlichen (ABC-)Typ. [7, 29, 108, 132, 159]. In Studien, die das immunhistochemische Profil verwendeten, um zwischen ABC- und Keimzentrumstyp des DLBCL zu differenzieren, wurde der ABC-Typ des DLBCL in 60–94 % der Hodenlymphome gefunden. In einer Genexpressionsuntersuchung mit cDNA-Microarray-Analyse zur Differenzierung des DLBCL-Typs, zeigten alle untersuchten 22 Fälle ein einheitliches ABC-Typ-Genexpressionsmuster, auch bei den Fällen, die in der Immunhistochemie einen scheinbar differierenden Phänotyp aufwiesen [29]. Der ABC-Typ des DLBCL zeigt eine konstitutive Aktivierung des NF κ B-Wegs, was auf Mutationen in für diese Proteine kodierende Gene zurückgeführt werden kann und für Gene, die für Proteine des B-Zell-Rezeptor- (BCR-), Toll-like-Rezeptor- (TLR-) und Interleukin-1-Rezeptor- (IL1R-)Signalwegs kodieren [46, 50, 129, 175, 187]. Auch in primären Hodenlymphomen wurden Mutationen in

MYD88 und CD79B gefunden, die am IL1R/TLR- und BCR-Signalweg beteiligt sind [121]. Interessanterweise sind Mutationen in diesen Genen auch häufig in primären DLBCL des zentralen Nervensystems (ZNS) vorhanden, wobei eine ZNS-Mitbeteiligung eben auch eine Prädispositionsstelle bei DLBCL des Hodens darstellt [167]. Dies unterstützt das Konzept, dass DLBCL, die bei immunprivilegierten Organen wie Hoden und ZNS auftreten, eine eigenständige Gruppe von Lymphomen mit spezifischen pathogenetischen Merkmalen darstellen [121]. Dies wird auch durch andere Gemeinsamkeiten zwischen primären Hoden-DLBCL und DLBCL des zentralen Nervensystems unterstützt, einschließlich des häufigen Verlusts von HLA-Klasse-I- und -Klasse-II-Expression und Defekten in der β 2-Mikroglobulin- und TAP-Expression [30, 31, 202]. Diese Anomalien können das Wachstum von Tumorzellen durch die Verhinderung vor Antitumorimmunantworten begünstigen.

In Übereinstimmung mit dem ABC-Typ des Hoden-DLBCL werden BCL2-Translokationen selten gefunden,

während in etwa der Hälfte der Fälle Translokationen des BCL6-Gens vorhanden sind [26, 159]. Umlagerungen von C-MYC- und C-MYC-Überexpression wurden in nur jeweils 6 und 13 % festgestellt, d. h. dass die C-MYC-Aktivierung keine Schlüsselrolle bei der Mehrzahl der Hoden-DLBCL spielt [159]. Umlagerungen von IGH und MALT1 wurden selten in Hoden-DLBCL berichtet [26, 123]. Kürzlich wurden rezidivierende genomische Umlagerungen beschrieben, wobei der MHC-Klasse-II-Transaktivator CIITA sowie der programmierte Todesdomänenligand 1 und 2 (PDL-1 und -2) und FOXP1 beteiligt waren [234].

Primäres follikuläres Lymphom (FL) des Hodens

Klinik. Das follikuläre Lymphom des Hodens tritt fast ausschließlich bei Kindern und jungen Erwachsenen auf und werden dem pädiatrischen Typ des follikulären Lymphoms zugerechnet (s. Kap. 26). Diese Tumoren unterscheiden sich von dem üblichen nodalen FL durch ihre häufige Grad-3-Morphologie und das Fehlen von BCL-2-Gen-Umlagerungen und BCL-2-Protein-Expressionen und werden deshalb dem pädiatrischen Typ des FL zugerechnet [20, 72, 94, 137, 139, 143, 164, 193]. Die betroffenen Patienten zeigen normalerweise ein lokalisierendes Stadium IE der Erkrankung. Diese Lymphome sind typischerweise für ihr indolentes Verhalten bekannt. CD10 und BCL6 sind bei der großen Mehrzahl der Fälle exprimiert, in Übereinstimmung mit dem Keimzentrumsursprung des Tumors. Eine BCL6-Umlagerung wurde in einem einzigen Fall berichtet, jedoch in der übrigen Literatur nicht bestätigt [72]. Entzündliche Prozesse im Hoden sollen eine Rolle in einer Untergruppe der FL des Hodens spielen [20].

Histologie. Das primäre FL des Hodens zeigt ein follikuläres bis vage noduläres Wachstumsmuster, das fokal von einem diffusen Wachstum begleitet sein kann [72, 221]. Eine Infiltration der Samenkanälchen wird nur selten beobachtet. Das Infiltrat ist blastenreich (Grad-3-FL), und nur selten findet sich eine niedrigmaligne kleinzellige Morphologie. In Grading-Studien wurden alle Fälle dem Grad 3a zugeordnet [20, 139].

Mantelzelllymphome (MCL) wurden nur sehr selten als primäre Lymphome des Hodens beobachtet [13, 64, 108, 135]. Interessanterweise waren alle bis auf eines der bislang fünf primär im Hoden berichteten MCL entweder vom blastoiden oder vom pleomorphen Subtyp. Beim fünften Fall handelte es sich um ein primäres Composite-Lymphom des Hodens, das aus Anteilen eines MCL und solchen eines DLBCL bestand.

Weitere Lymphome, die nur selten als primäre Hodenlymphome auftraten, sind B- und T-Zell-lympho-

blastische Lymphome [10, 81, 207, 230], das Burkitt-Lymphom [117], das Plasmazytom [6], das extranodale NK/T-Zell-Lymphom des nasalen Typs, [111, 114, 133, 174, 231], das anaplastisch-großzellige Lymphom (ALCL) [19, 124] und periphere T-Zell-Lymphome [91, 161].

Differenzialdiagnose. Obwohl es in der Regel einfach ist, zwischen Lymphom und Keimzelltumoren zu unterscheiden, werden Hodenlymphome oft als Seminom fehldiagnostiziert, seltener als embryonales Karzinom oder als Orchitis [6, 70]. Insbesondere großzellige, blastäre Lymphome mit breitem hellem Zytoplasmasaum und diffusem Wachstum können Seminomen ähneln [235]. Patienten mit Lymphomen sind in der Regel älter als Patienten mit Seminom. Auch zeigen Lymphome häufiger eine Gefäßinvasion und Infiltration der Nebenhoden und des Samenstrangs im Unterschied zu Seminomen. Morphologisch zeigen großzellige Lymphome ein diffuses Wachstumsmuster im Gegensatz zum nestförmigen Wachstum von Seminomen. Seminome haben eine homogene Kernmorphologie mit runden euchromatischen Zellkernen mit jeweils einem oder mehreren prominenten Nukleolen. Im Gegensatz dazu zeigen Lymphome mehr polymorphe Zellkerne mit unregelmäßigen Kernmembranen und einer variablen Chromatinstruktur. Das ALCL kann ein ausgeprägt intratubuläres Wachstum aufweisen und Nekrosen vom Comedo-Typ zeigen. Es ähnelt dann dem embryonalen Karzinom mit einer deutlichen intratubulären Komponente [235]. Bei der Differenzierung zwischen ALCL und embryonalem Karzinom zeigt das ALCL ausgeprägtere Polymorphien der Zellkerne. Falls vorhanden, begünstigt das Vorliegen einer intratubulären Keimzellneoplasie die Diagnose eines Keimzelltumors.

Die Immunhistochemie hilft, schwierige Fälle aufzuklären. B-Zell-Lymphome exprimieren Pan-B-Zell-Marker (z. B. CD20, CD79a, PAX5). Sowohl ALCL und auch das embryonale Karzinom exprimieren CD30. Dabei sind die meisten ALCL positiv beim Nachweis von einem oder mehreren Pan-T-Zell-Antigenen (z. B. CD2, CD3, CD5). Allerdings ist eine signifikante Untergruppe von Fällen von ALCL negativ für diese Marker. Der Nachweis von zytotoxischen Markern (Perforin, Granzym B und TIA1) spricht für das Vorliegen eines ALCL. Der Nachweis von ALK hilft, eine Diagnose im Falle des ALK-positiven ALCL zu sichern. Keimzelltumoren sind positiv für PLAP und OCT3/4, während Lymphome für diese Marker praktisch immer negativ sind. In einer Studie mit 44 Fällen von DLBCL des Hodens war nur ein Tumor OCT3/4-positiv und alle anderen PLAP-negativ [159].

Eine Orchitis vom Typ der Virusorchitis kann als neoplastischer Prozess, u. U. auch als granulozytisches Sarkom oder als malignes Lymphom fehlinterpretiert werden, wie von Braaten et al. zeigten [34]. Makroskopisch, zeigte sich bei ihrer Serie von 10 Patienten einer

Orchitis vom viralen Typ nur selten ein umschriebener Tumor. Stattdessen traten flächenhafte Blutungen auf. Mikroskopisch wird der Hoden durch Lymphozyten und Histiozyten sowie einer geringen Menge von Neutrophilen infiltriert. Die Lymphozyten dominieren im Interstitium und die Histiozyten füllen die erweiterten Hodenkanälchen aus. Wichtig im Unterschied zu malignen Prozessen ist, dass die Architektur des Hodens bei Orchitis vom viralen Typ erhalten bleibt und das Infiltrat kein expansives oder massebildendes Wachstum zeigt. Die Lymphozyten bei Orchitis sind hauptsächlich T-Zellen; es gibt nur eine kleine Anzahl von B-Zellen. Aus klinischer Sicht waren Patienten mit Orchitis jünger im Vergleich zu Patienten mit Hodenlymphom.

Die Orchitis vom viralen Typ kann auch mit einem Myelosarkom (granulozytisches Sarkom) verwechselt werden. Obwohl ein extrameloischer isolierter Befall des Hodens beschrieben worden ist, ist er sehr selten, und in der Regel haben die Patienten Zeichen der Grunderkrankung an anderer Stelle. Das Infiltrat beim Myelosarkom ist überwiegend interstitiell gelegen, im Gegensatz zur Orchitis, wo das Infiltrat überwiegend intratubulär ausgeprägt ist. Bei starker Vergrößerung zeigen sich zelluläre Atypien beim Myelosarkom, aber nicht bei Orchitis. Eine positiver Nachweis von Markern von unreifen myeloischen Zellen (z. B. Myeloperoxidase, CD34, CD117, CD68) kann die Diagnose eines Myelosarkoms begünstigen, jedoch sind negative Reaktionen für diese Marker nicht sehr hilfreich, da Fälle von Myelosarkomen auch negativ sein können [34].

Bei der idiopathischen granulomatösen Orchitis (IGO) zeigt sich typischerweise ein einseitiger Hodentumor mit oder ohne Schmerzen [240]. Histologisch ist die IGO gekennzeichnet durch eine überwiegend tubuläre oder interstitielle granulomatöse Entzündung mit Infiltration durch Lymphozyten und Plasmazellen. Beim Typ mit überwiegenden tubulären Granulomen sind Riesenzellen vorhanden. Das Vorliegen eines Lymphoms muss differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Eigenschaften, die für ein Lymphom sprechen, sind eine Zerstörung der Hodentubuli und eine diffuse Proliferation von monotonen lymphatischen Zellformen [206]. Bei einem einzigen Patienten wurde eine nicht-granulomatöse lymphatische Orchitis berichtet, die sich durch ein polymorphes Infiltrat mit Fibrose auszeichnete [3]. Die Durchführung von Immunhistochemie, Durchflusszytometrie und molekularen Studien kann helfen, in schwierigen Fällen zu differenzieren.

Obwohl ursprünglich in Halslymphknoten beschrieben, betrifft die Rosai-Dorfman-Krankheit (Rosai-Dorfman-Disease RDD) in 25 % der Fälle extranodale Lokalisationen und darunter auch den Hoden [51, 67]. In den 13 Fällen von RDD, bei denen der Hoden oder Nachbarorgane befallen waren, trat die Erkrankung im mittleren Lebensalter und oft bilateral auf [51].

Eine akute myeloische Leukämie kann häufig den Hoden sekundär betreffen, eine primäre Präsentation im Hoden ist dagegen sehr selten [34, 47, 62]. In schwierigen Fällen kann man mittels Immunhistochemie eine akute myeloische Leukämie von anderen bösartigen Erkrankungen unterscheiden. Die Unterscheidung zwischen akuter myeloischer Leukämie und reaktiven Prozessen wird weiter oben diskutiert.

Der Befall der Nebenhoden und des Samenstrangs durch Lymphome ist am häufigsten als lokale Ausbreitung eines Hodenlymphoms oder bei Patienten mit disseminierten Lymphomen berichtet worden. Primäre Lymphome des Nebenhodens und des Samenstrangs sind sehr selten und die Literatur beschränkt sich auf Fallbeispiele. In den Nebenhoden traten primäre Lymphome als DLBCL, FL und MALT-Lymphome auf [20, 70, 84, 93, 106, 157, 198, 210, 232, 244]. Im Samenstrang sind die große Mehrheit der Lymphome als DLBCL diagnostiziert worden [52, 102, 102, 126, 182, 222, 244].

Therapie und Prognose. Die einst schlechte Prognose des Hoden-DLBCL ist durch neue Behandlungsstrategien deutlich verbessert worden. Die Gesamtüberlebenszeit nach 5 Jahren wurde von 56 % bei Patienten, die zwischen 1977 und 1999 behandelt wurden, auf 87 % bei Patienten, die nach 2000 behandelt wurden, gesteigert [4, 39, 152]. Leider steht einer weiteren Verbesserung des progressionsfreien Überlebens des diffusen DLBCL ein erhebliches Spätrezidivrisiko entgegen. Beim nodalen DLBCL dagegen weist die Rezidivrate ein Plateau nach 3 Jahren auf [73].

Rezidive von DLBCL des Hodens sind in der Regel extranodal und befallen häufig das ZNS und die kontralateralen Hoden. Eine prophylaktische Strahlentherapie kann die Anzahl der Rezidive im kontralateralen Hoden vermindern [4]. Eine intrathekale Chemotherapie wurde angewendet, um das Risiko eines ZNS-Rezidivs zu verringern, was eine positive Wirkung im Vergleich zu historischen Kontrollen zu haben scheint [39]. Da parenchymale Rezidive häufiger als leptomeningeale Rezidive sind, zielen derzeitige Studien durch Verwendung höherer Dosen von Methotrexat in systemischer Applikation in Kombination mit intrathekaler Gabe von Zytarabinen darauf ab, den Wirkstoffspiegel im Hirnparenchym zu erhöhen [4, 39].

Mamma

H. H. Kreipe

Definition. Primäre Mammalymphome manifestieren sich zuerst und dabei ausschließlich in der Mamma, wobei die axillären Lymphknoten mit betroffen sein können [273]. Etwa 0,15 % aller malignen Mammatumoren

gehören zu den malignen Lymphomen [266], weniger als 0,5 % aller Lymphome sind primäre Mammalymphome.

Klinik und Makroskopie. Das weibliche Geschlecht ist nahezu ausschließlich betroffen, wobei die rechte Mamma gegenüber der linken im Verhältnis 60:40 bevorzugt ist und in 10 % Bilateralität besteht [270]. Zumeist manifestieren sich die malignen Lymphome als umschriebene Raumforderung und ohne Kalkbildung. Es kommen jedoch auch diffuse Infiltrationen, insbesondere bei Burkitt-Lymphomen vor, die zu einer ein- oder beidseitigen Vergrößerung des gesamten Organs führen [262]. Zwei Häufigkeitsgipfel werden beschrieben, ein früherer, der mit der Assoziation mit Trag- und Stillzeit zusammenhängt, die bestimmte Lymphome aufweisen, und ein zweiter im höheren Lebensalter und der Menopause.

Histologie. Gereiht nach der Häufigkeit des Auftretens in der Mamma, finden sich die folgenden Lymphomentitäten in diesem Organ:

- **Follikuläres Lymphom:** Dieses tritt als solitärer Tumor zumeist in der Menopause auf und unterscheidet sich hinsichtlich der zellulären Zusammensetzung und Anordnung nicht von den Manifestationen im Lymphknoten [271]. Eine Assoziation mit Gangstrukturen findet sich häufig, kann aber auch fehlen. Ferner ist das Auftreten in der Nachbarschaft von Silikon- oder Salzlösung gefüllten Brustaugmentationsimplantaten beschrieben [272]. Die Prognose ist ähnlich der von anderen extranodalen Primärlokalisationen.
- **Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom:** Dieses wird aufgrund seiner umschriebenen, einseitigen Tumorbildung zumeist klinisch als Karzinom eingeordnet. Häufig ist eine Assoziation mit dem Gangsystem zu sehen, das intraepitheliale Infiltrate von kleinen T-Zellen aufweist, so dass ohne Immunhistochemie der Verdacht auf ein sekundär hoch malignes Lymphom entstehen kann. Rezidive auf der Gegenseite und interessanterweise in 5–10 % der Fälle auch im Gehirn kommen vor, was auf die besondere Biologie dieser Primärmanifestation des großzelligen diffusen B-Zell-Lymphoms hinweist [269].
- **Extranodales Marginalzonenlymphom vom MALT-Typ:** Dieses Lymphom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und tritt zumeist einseitig als tumoröse Raumforderung auf. Charakteristischerweise findet sich eine monozytoide Zytologie, ggf. mit plasmazytoider Differenzierung, und es werden lymphoepitheliale Läsionen ausgebildet. Die B-Zell-Natur von Letzteren sollte immunhistochemisch untermauert werden, da begleitende intraepitheliale als T-Zell-Infiltrate bei verschiedenen B-Zell-Lymphomen der Mamma auftreten können. Es handelt

sich um ein indolentes Lymphom mit mehr als 90 % 5-Jahres-Überleben [267].

- **Burkitt-Lymphom:** Insbesondere das endemische Burkitt-Lymphom kann eine Primärmanifestation in der Mamma aufweisen. Als Besonderheit sind dabei die diffuse und beidseitige Infiltration ohne umschriebene Tumorbildung und die Assoziation mit Schwangerschaft und Stillzeit zu nennen [262]. Phänotyp und Molekularpathologie unterscheiden sich nicht vom Burkitt-Lymphom mit anderer Primärmanifestation [264].
- **Großzellig-anaplastisches T-Zell-Lymphom:** Während andere T-Zell-Lymphome nur vereinzelt in der Mamma auftreten, wurde eine Häufung von großzellig-anaplastischen Lymphomen der Mamma in Assoziation mit Silikon- oder Salzlösung gefüllten Brustaugmentationsimplantaten beobachtet [268, 272]. Für derartige Neoplasien besteht eine Meldepflicht nach dem Medizinproduktegesetz. Auffällig werden diese Lymphome durch ein scheinbar persistierendes oder spät (>1 Jahr) auftretendes Serom. Im Schnitt der bisher publizierten Fälle lag die Latenzzeit zwischen Implantation und Lymphomdiagnose bei 8 Jahren. Die CD30- und Perforin-/Granzym-/TIA1-positiven Lymphome sind ALK-negativ [268]. Die Prognose gilt als günstig und in einigen Fällen war die Entfernung des Implantats mit folgender Überwachung ohne Chemotherapie ausreichend ([272]; s. Kap. 25).
- **Andere Lymphome:** Lymphoblastische Lymphome [263], Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphome und T-Zell-Lymphome (NOS) können ebenfalls, wenn auch sehr selten, primär in der Mamma entstehen.

Differenzialdiagnose. Aufgrund seines verstreutzeligen Wachstums und der relativ geringen Zellgröße muss ein lobuläres Mammarkarzinom abgegrenzt werden. Histologische Hinweise darauf sind eine außerdem bestehende lobuläre intraepitheliale Neoplasie und die regelmäßig nachweisbaren intrazytoplasmatischen Schleimvakuolen; im Zweifelsfall klärt eine Immunhistochemie (E-Cadherin ist dabei nicht hilfreich).

Das mit einer starken lymphozytären Begleitreaktion versehene medulläre oder atypische medulläre Mammarkarzinom weist ein synzytiales Wachstum auf, das in diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen fehlt.

Physiologischerweise gibt es Menstruationszyklus-abhängig eine lymphozytäre Lobulitis, die besonders stark bei BRCA-Keimbahnmutationsträgerinnen und gelegentlich bei Diabetes ausgebildet ist [265] und die ebenso wenig wie das Pseudolymphom der Mamma im Rahmen einer lymphozytären Galaktophoritis mit einem Lymphom verwechselt werden darf. Ferner kommen intramammäre Lymphknoten vor, die als Raumforderung imponieren und in Stanzbiopsien eine lymphatische Neoplasie suggerieren können.

Literatur

1. Hamid AS, Wastie ML (2008) Primary non-Hodgkin's lymphoma presenting as a uterine cervical mass. Singapore Med J 49:e73–e75
2. Abdussalam A, Gerridzen RG (2009) Mantle cell lymphoma of the prostate. Can Urol Assoc J 3:E94–E95
3. Agarwal V, Li JK, Bard R (1990) Lymphocytic orchitis: a case report. Hum Pathol 21:1080–1082
4. Ahmad SS, Idris SF, Follows GA, Williams MV (2012) Primary testicular lymphoma. Clin Oncol (R Coll Radiol) 24:358–365
5. Akbayir O, Gungorduk K, Gulkilik A, Yavuz E, Tekirdag AI, Odabas E (2008) Successful treatment of primary vaginal diffuse large B-cell lymphoma using chemotherapy. Taiwan J Obstet Gynecol 47:334–337
6. Al-Abbadi MA, Hattab EM, Tarawneh M, Orazi A, Ulbright TM (2007) Primary testicular and paratesticular lymphoma: a retrospective clinicopathologic study of 34 cases with emphasis on differential diagnosis. Arch Pathol Lab Med 131:1040–1046
7. Al-Abbadi MA, Hattab EM, Tarawneh MS, Amr SS, Orazi A, Ulbright TM (2006) Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma belongs to the nongerminal center B-cell-like subgroup: a study of 18 cases. Mod Pathol 19:1521–1527
8. Alduaij A, Hansen K, Zhang C (2010) Primary follicular lymphoma of the fallopian tube found incidentally in a patient treated for endometrial carcinoma: a case report. Diagn Pathol 5:44
9. Alvarez CA, Rodriguez BI, Perez LA (2006) Primary diffuse large B-cell lymphoma of the prostate in a young patient. Int Braz J Urol 32:64–65
10. Ambrosio MR, Onorati M, Rocca BJ, Ginori A, Lobello G, Petracco G, Videtta AD, Di Nuovo F, Santopietro R, Lazzi S (2014) Unusual presentation of primary T-cell lymphoblastic lymphoma: description of two cases. Diagn Pathol 9:124
11. Amna FA, Howell R, Raj S (2009) Lymphoma of the cervix uteri. BMJ Case Rep 2009
12. Anderson GG (1967) Hodgkin's disease of the uterine cervix. Report of a case. Obstet Gynecol 29:170–172
13. Andhavarapu S, Crozier JA, Jiang L, Sher T (2014) Mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma of the testis: a unique case of composite non-Hodgkin lymphoma. Eur J Haematol 93:537–542
14. Annibali O, Romeo AA, Agostinelli C, Marchesi F, Natale A, De Muro M, Tirindelli MC, Pileri SA, Avvisati G (2009) A case of primary MALT lymphoma of the endometrium presenting as an asymptomatic polyp. Ann Hematol 88:491–493
15. Antunes AA, Dall'Oglio M, Srougi M (2004) Primary lymphoma of the prostate: a rare cause of urinary obstruction. Int Braz J Urol 30:410–412
16. Aozasa K, Saeki K, Ohsawa M, Horiuchi K, Mishima K, Tsujimoto M (1993) Malignant lymphoma of the uterus. Report of seven cases with immunohistochemical study. Cancer 72:1959–1964
17. Appu S, Pham T, Costello AJ (2001) Primary lymphoma of the prostate. ANZ J Surg 71:329–330
18. Au WY, Chan BC, Chung LP, Choy C (2003) Primary B-cell lymphoma and lymphoma-like lesions of the uterine cervix. Am J Hematol 73:176–179
19. Azua-Romeo J, Alvarez-Alegret R, Serrano P, Mayayo E (2004) Primary anaplastic large cell lymphoma of the testis. Int Urol Nephrol 36:393–396
20. Bacon CM, Ye H, Diss TC, McNamara C, Kueck B, Hasserjian RP, Rohatiner AZ, Ferry J, Du MQ, Dogan A (2007) Primary follicular lymphoma of the testis and epididymis in adults. Am J Surg Pathol 31:1050–1058
21. Ballesteros E, Osborne BM, Matsushima AY (1998) CD5+ low-grade marginal zone B-cell lymphomas with localized presentation. Am J Surg Pathol 22:201–207
22. Banerjee SS, Harris M (1988) Angiotropic lymphoma presenting in the prostate. Histopathology 12:667–670
23. Bare W, McCloskey CJ (1961) Primary Hodgkin's disease of the ovary; report of a case. Obstet Gynecol 17:477–485
24. Bell CR, Napier MP, Morgan RJ, Dick R, Jarmulowicz M, Jones AL (1995) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the prostate gland: case report and review of the literature. Clin Oncol (R Coll Radiol) 7:409–410
25. Ben-Ezra J, Sheibani K, Kendrick FE, Winberg CD, Rappaport H (1986) Angiotropic large cell lymphoma of the prostate gland: an immunohistochemical study. Hum Pathol 17:964–967
26. Bernasconi B, Uccella S, Martin V, Mazzucchelli L, Sessa F, Capella C, Tibiletti MG (2014) Gene translocations in testicular lymphomas. Leuk Lymphoma 55:1410–1412
27. Binesh F, Karimi zarchi M, Vahedian H, Rajabzadeh Y (2012) Primary malignant lymphoma of the uterine cervix. MJ Case Rep 2012
28. Boe S, Nielsen H, Rytto N (1981) Burkitt's lymphoma mimicking prostatitis. J Urol 125:891–892
29. Booman M, Douwes J, Glas AM, de Jong D, Schuurin E, Kluin PM (2006) Primary testicular diffuse large B-cell lymphomas have activated B-cell-like subtype characteristics. J Pathol 210:163–171
30. Booman M, Douwes J, Glas AM, Riemersma SA, Jordanova ES, Kok K, Rosenwald A, de Jong D, Schuurin E, Kluin PM (2006) Mechanisms and effects of loss of human leukocyte antigen class II expression in immune-privileged site-associated B-cell lymphoma. Clin Cancer Res 12:2698–2705
31. Booman M, Szuhai K, Rosenwald A, Hartmann E, Kluin-Nelemans H, de Jong D, Schuurin E, Kluin P (2008) Genomic alterations and gene expression in primary diffuse large B-cell lymphomas of immune-privileged sites: the importance of apoptosis and immunomodulatory pathways. J Pathol 216:209–217

32. Bostwick DG, Iczkowski KA, Amin MB, Discigil G, Osborne B (1998) Malignant lymphoma involving the prostate: report of 62 cases. *Cancer* 83:732–738
33. Bostwick DG, Mann RB (1985) Malignant lymphomas involving the prostate. A study of 13 cases. *Cancer* 56:2932–2938
34. Braaten KM, Young RH, Ferry JA (2009) Viral-type orchitis: a potential mimic of testicular neoplasia. *Am J Surg Pathol* 33:1477–1484
35. Broekmans FJ, Swartjes JM, Van der Valk P, Schutter EM (1993) Primary malignant lymphoma of the uterus: localization in a cervical polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 48:215–219
36. Bull L, Knowles A, Ogden S, Boag F, Naresh KN, Bower M (2013) Primary cervical lymphoma: a rare presentation to a genitourinary medicine clinic. *Int J Std AIDS* 24:587–589
37. Cantu de Leon D, Montiel PD, Chanona Vilchis J (2006) Primary malignant lymphoma of uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 16:923–927
38. Chao A, Tsai CN, Hsueh S, Lee LY, Chen TC, Huang SL, Chao FY, Lai CH (2009) Does Epstein-Barr virus play a role in lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix? *Int J Gynecol Pathol* 28:279–285
39. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF (2014) Primary testicular lymphoma. *Blood* 123:486–493
40. Chen B, Yin G, Duan L, Li W, Jiang X (2012) A new marker, SOX11, aids the diagnosis of mantle cell lymphoma in the prostate: a case report. *Oncol Lett* 4:265–267
41. Chithrathara K, Gangadharan VP, Satish K, Abraham E, Cherian V, Nair MK (1994) Non-Hodgkin's lymphoma of the ovary--a case report. *Acta Oncol* 33:715–716
42. Chorlton I, Karnei RF Jr., King FM, Norris HJ (1974) Primary malignant reticuloendothelial disease involving the vagina, cervix, and corpus uteri. *Obstet Gynecol* 44:735–748
43. Chorlton I, Norris HJ, King FM (1974) Malignant reticuloendothelial disease involving the ovary as a primary manifestation: a series of 19 lymphomas and 1 granulocytic sarcoma. *Cancer* 34:397–407
44. Chu PG, Huang Q, Weiss LM (2005) Incidental and concurrent malignant lymphomas discovered at the time of prostatectomy and prostate biopsy: a study of 29 cases. *Am J Surg Pathol* 29:693–699
45. Cohn DE, Resnick KE, Eaton LA, deHart J, Zanagnolo V (2007) Non-Hodgkin's lymphoma mimicking gynecological malignancies of the vagina and cervix: a report of four cases. *Int J Gynecol Cancer* 17:274–279
46. Compagno M, Lim WK, Grunn A, Nandula SV, Brahmachary M, Shen Q, Bertoni F, Ponzoni M, Scandurra M, Califano A, Bhagat G, Chadburn A, Dalla-Favera R, Pasqualucci L (2009) Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 459:717–721
47. Constantinou J, Nitkunan T, Al-Izzi M, McNicholas TA (2004) Testicular granulocytic sarcoma, a source of diagnostic confusion. *Urology* 64:807–809
48. Cos LR, Rashid HA (1984) Primary non-Hodgkin lymphoma of prostate presenting as benign prostatic hyperplasia. *Urology* 23:176–179
49. Davey DD, Munn R, Smith LW, Cibull ML (1990) Angiotrophic lymphoma. Presentation in uterine vessels with cytogenetic studies. *Arch Pathol Lab Med* 114:879–882
50. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, Kohlhammer H, Lamy L, Zhao H, Yang Y, Xu W, Shaffer AL, Wright G, Xiao W, Powell J, Jiang JK, Thomas CJ, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Johnson NA, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Wilson WH, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Pierce SK, Staudt LM (2010) Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 463:88–92
51. Del Gobbo A, Moltrasio F, Young RH, Rosai J (2013) Involvement of the testis and related structures by Rosai-Dorfman disease: report of 2 new cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 37:1871–1875
52. Diakatou E, Haramis G, Kostopoulou A, Kakiopoulos G (2011) Primary lymphoma of the spermatic cord: a case report and review of the literature. *Indian J Pathol Microbiol* 54:588–590
53. Dietl J, Horny HP, Kaiserling E (1994) Lymphoepithelioma-like carcinoma of the vagina: a case report with special reference to the immunophenotype of the tumor cells and tumor-infiltrating lymphoreticular cells. *Int J Gynecol Pathol* 13:186–189
54. DiGiuseppe JA, Nelson WG, Seifter EJ, Boitnott JK, Mann RB (1994) Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 12:2573–2579
55. Dimopoulos MA, Daliani D, Pugh W, Gershenson D, Cabanillas F, Sarris AH (1997) Primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma: outcome after treatment with combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 64:446–450
56. Doll DC, Weiss RB (1986) Malignant lymphoma of the testis. *Am J Med* 81:515–524
57. Doll DC, Weiss RB, Shah S (1978) Lymphoma of the prostate presenting as benign prostatic hypertrophy. *South Med J* 71:1170–1171
58. Domingo S, Perales A, Torres V, Alcaraz MJ, Pellicer A (2004) Epstein-Barr virus positivity in primary vaginal lymphoma. *Gynecol Oncol* 95:719–721
59. Duncan PR, Checa F, Gowing NF, McElwain TJ, Peckham MJ (1980) Extranodal non-Hodgkin's lymphoma presenting in the testicle: a clinical and pathologic study of 24 cases. *Cancer* 45:1578–1584
60. Dursun P, Gultekin M, Bozdogan U, Usubutun A, Uner A, Celik NY, Yuce K, Ayhan A (2005) Primary cervical lymphoma: report of two cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 98:484–489
61. Dyer MJ, Ye H, Isaacson PG (2011) Primary lymphoma-like lesions of the uterine cervix; sheep in wolves' clothing. *Br J Haematol* 153:791–794
62. Eggener SE, Abrahams A, Keeler TC (2004) Granulocytic sarcoma of the testis. *Urology* 63:584–585
63. Engin H, Turker A, Abali H, Uner A, Gunalp S (2004) Successful treatment of primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina with chemotherapy. *Arch Gynecol Obstet* 269:208–210
64. Epstein AS, Hedvat C, Habib F, Hamlin P (2011) Testis-isolated mantle cell lymphoma: a unique case. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 11:439–441
65. Feinberg SM, Leslie KO, Colby TV (1987) Bladder outlet obstruction by so-called lymphomatoid granulomatosis (angiocentric lymphoma). *J Urol* 137:989–990
66. Fell P, O'Connor M, Smith JM (1987) Primary lymphoma of prostate presenting as bladder outflow obstruction. *Urology* 29:555–556
67. Fernandopulle SM, Hwang JS, Kuick CH, Lui J, Tan PH, Siow WY, Wong M (2006) Rosai-Dorfman disease of the testis: an unusual entity that mimics testicular malignancy. *J Clin Pathol* 59:325–327
68. Ferrando-Marco J, Martorell MA, Carrato A, Navarro JT (1992) Primary vulvar lymphoma presenting as a clitoral tumor. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:543–546
69. Ferry JA, Harris NL, Scully RE (1989) Uterine leiomyomas with lymphoid infiltration simulating lymphoma. A report of seven cases. *Int J Gynecol Pathol* 8:263–270
70. Ferry JA, Harris NL, Young RH, Coen J, Zietman A, Scully RE (1994) Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 18:376–390
71. Ferry JA, Young RH (1997) Malignant lymphoma of the genitourinary tract. *Curr Diagn Pathol* 4:145–169
72. Finn LS, Viswanatha DS, Belasco JB, Snyder H, Huebner D, Sorbara L, Raffeld M, Jaffe ES, Salhany KE (1999) Primary follicular lymphoma of the testis in childhood. *Cancer* 85:1626–1635
73. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, Oken MM, Grogan TM, Mize EM, Glick JH, Coltman CA Jr., Miller TP (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 328:1002–1006
74. Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, O'Neill BP, White WL, Witzig TE, Egan KS, Martenson JA, Burgart LJ, Inwards DJ (2000) Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 88:154–161
75. Franco V, Florena AM, Quintini G, Ingargiola GB (1992) Monocytoid B-cell lymphoma of the prostate. *Pathologica* 84:411–417
76. Freeman C, Berg JW, Cutler SJ (1972) Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 29:252–260
77. Frey NV, Svoboda J, Andreadis C, Tsai DE, Schuster SJ, Elstrom R, Rubin SC, Nasta SD (2006) Primary lymphomas of the cervix and uterus: the University of Pennsylvania's experience and a review of the literature. *Leuk Lymphoma* 47:1894–1901
78. Gabriele A, Gaudiano L (2003) Primary malignant lymphoma of the cervix. A case report. *J Reprod Med* 48:899–901
79. Gaffan J, Herbertson R, Davis P, Dogan A, Jones A (2004) Bilateral peripheral T-cell lymphoma of the fallopian tubes. *Gynecol Oncol* 95:736–738
80. Garavaglia E, Taccagni G, Montoli S, Panacci N, Ponzoni M, Frigerio L, Mangili G (2005) Primary stage I-IIIE non-Hodgkin's lymphoma of uterine cervix and upper vagina: evidence for a conservative approach in a study on three patients. *Gynecol Oncol* 97:214–218
81. Garcia AV, Alobeid B, Traina JM, Chen SS, Weiner MA, Middlesworth W (2013) Isolated primary testicular B lymphoblastic lymphoma: an unusual presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 35:e88–e90
82. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Young RH, Longtine JA, Zuberberg LR (2010) Florid reactive lymphoid hyperplasia of the lower female genital tract (lymphoma-like lesion): a benign condition that frequently harbors clonal immunoglobulin heavy chain gene rearrangements. *Am J Surg Pathol* 34:161–168
83. Ghose A, Baxter-Smith DC, Eeles H, Udeshi U, Priestman TJ (1995) Lymphoma of the prostate treated with radiotherapy. *Clin Oncol (r Coll Radiol)* 7:134
84. Ginaldi L, De Pasquale A, De Martinis M, Calvisi G, Colletti G, Ventura T, Quaglini D (1993) Epididymal lymphoma. A case report. *Tumori* 79:147–149
85. Guastafierro S, Tedeschi A, Criscuolo C, Celentano M, Cobellis L, Rossiello R, Falcone U (2012) Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the vagina: a case report and a review of the literature. *Acta Haematol* 128:33–38
86. Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB, Go RS (2009) 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* 27:5227–5232
87. Gurioli A, Marson F, Pisano F, Soria F, Lorenzo D, Pachioni D, Frea B, Gontero P (2013) A rare case of primary mantle cell lymphoma of the prostate: clinical aspects and open problems. *Urologia* 80:247–250
88. Gutman PD, Williams JP, Dveksler GS, Hoffmeister K, Cotelingam JD (1998) T-cell-rich B-cell lymphoma and Epstein-Barr virus infection of the uterus in a postmenopausal patient with an intrauterine contraceptive device in place for over 20 years. *Gynecol Oncol* 68:288–292
89. Hachisuga T, Ookuma Y, Fukuda K, Iwasaka T, Sugimori H, Watanabe T (1992) Detection of Epstein-Barr virus DNA from a lymphoma-like lesion of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 46:69–73

90. Harris NL, Scully RE (1984) Malignant lymphoma and granulocytic sarcoma of the uterus and vagina. A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer* 53:2530–2545
91. Hasselblom S, Ridell B, Wedel H, Norrby K, Sender Baum M, Ekman T (2004) Testicular lymphoma – a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 43:758–765
92. Heaney JA, Delellis RA, Rudders RA (1985) Non-Hodgkin lymphoma arising in lower urinary tract. *Urology* 25:479–484
93. Heaton JP, Morales A (1984) Epididymal lymphoma: an unusual scrotal mass. *J Urol* 131:353–354
94. Heller KN, Teruya-Feldstein J, La Quaglia MP, Wexler LH (2004) Primary follicular lymphoma of the testis: excellent outcome following surgical resection without adjuvant chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 26:104–107
95. Hodgson R, Huang YT, Steinke K, Kumar RAS (2010) FDG-PET/CT in evaluation and prognostication of primary prostate lymphoma. *Clin Nucl Med* 35:418–420
96. Hoffkes HG, Schumann A, Uppenkamp M, Teschen-dorf C, Schindler AE, Parwaresch R, Brittinger G (1995) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina. Case report and review of the literature. *Ann Hematol* 70:273–276
97. Horne MJ, Adeniran AJ (2011) Primary diffuse large B-cell lymphoma of the testis. *Arch Pathol Lab Med* 135:1363–1367
98. Hussein IY, Said MR, Macheta A, Joglekar V (2007) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina. *J Obstet Gynaecol* 27:752
99. Ikuta A, Tanaka Y, Tsuzuki T, Tsuji S, Sumi G, Mizokami T, Sugimoto H, Shikata N, Yasuda K, Horikoshi Y, Kan-zaki H (2010) Vaginal lymphoma with immune thrombocytopenic purpura: an unusual case report. *Case Rep Oncol* 3:397–405
100. Iyengar P, Deodhare S (2004) Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type of the endometrium. *Gynecol Oncol* 93:238–241
101. Jhavar S, Agarwal JP, Naresh KN, Shrivastava SK, Borges AM, Dinshaw KA (2001) Primary extranodal mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of the prostate. *Leuk Lymphoma* 41:445–449
102. Joshi S, Mansour AM, Eldefrawy A, Soloway MS (2012) Diffuse large B cell lymphoma of the spermatic cord: a case report and literature review. *Can J Urol* 19:6581–6583
103. Kang JJ, Eaton MS, Ma Y, Streeter O, Kumar P (2010) Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and concurrent adenocarcinoma of the prostate. *Rare Tumors* 2:e54
104. Kaplan EJ, Chadburn A, Caputo TA (1996) HIV-related primary non-Hodgkin's lymphoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 61:131–138
105. Kaplan MA, Jacobson JO, Ferry JA, Harris NL (1993) T-cell lymphoma of the vulva in a renal allograft recipient with associated hemophagocytosis. *Am J Surg Pathol* 17:842–849
106. Kausch I, Doeht C, Buttner H, Fornara P, Jocham D (1998) Primary lymphoma of the epididymis. *J Urol* 160:1801–1802
107. Kawauchi S, Fukuda T, Miyamoto S, Yoshioka J, Shira-hama S, Saito T, Tsukamoto N (1998) Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the ovary confirmed by CD99 immunostaining, karyotypic analysis, and RT-PCR for EWS/FLI-1 chimeric mRNA. *Am J Surg Pathol* 22:1417–1422
108. Kemmerling R, Stintzing S, Muhlmann J, Dietze O, Neureiter D (2010) Primary testicular lymphoma: a strictly homogeneous hematological disease? *Oncol Rep* 23:1261–1267
109. Kerbl K, Pauer W (1988) Primary non-Hodgkin lymphoma of prostate. *Urology* 32:347–349
110. Khan MA, Dahill SW, Stewart KS (1986) Primary Hodgkin's disease of the ovary. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 93:1300–1301
111. Kim YB, Chang SK, Yang WI, Hahn JS, Koom WS, Shim SJ, Park W, Lee KK, Suh CO, Kim GE (2003) Primary NK/T cell lymphoma of the testis. A case report and review of the literature. *Acta Haematol* 109:95–100
112. Kini JR, Kini H, Pai MR, Naik R (2010) Primary diffuse large B-cell lymphoma of the prostate presenting as urinary retention. *Indian J Pathol Microbiol* 53:194–195
113. Kirk CM, Naumann RW, Hartmann CJ, Brown CA, Banks PM (2001) Primary endometrial T-cell lymphoma. A case report. *Am J Clin Pathol* 115:561–566
114. Ko YH, Cho EY, Kim JE, Lee SS, Huh JR, Chang HK, Yang WI, Kim CW, Kim SW, Ree HJ (2004) NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 44:480–489
115. Koga N, Noguchi M, Moriya F, Ohshima K, Yoshitake N, Matsuoka K (2009) A case of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate. *Rare Tumors* 1:e55
116. Koh LP, Wong LC, Ng SB, Poon ML, Low JJ (2009) Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma of the vulva: a typical cutaneous lesion with an 'atypical' presenting site. *Int J Hematol* 90:388–391
117. Koksai Y, Yalcin B, Uner A, Akyuz C, Han U, Buyuk-pamukcu M (2005) Primary testicular Burkitt lymphoma in a child. *Pediatr Hematol Oncol* 22:705–709
118. Komine N, Takaki I, Aoki K, Nishihara G, Iwasa A, Nakano R, Nakamata T (2011) Non-Hodgkin's lymphoma of the vaginal wall in a hemodialysis patient with hepatocellular carcinoma. *J Uoeh* 33:139–146
119. Korcum AF, Karadogan I, Aksu G, Aralasmak A, Erdogan G (2007) Primary follicular lymphoma of the cervix uteri: a review. *Ann Hematol* 86:623–630

120. Kosari F, Daneshbod Y, Parwaresch R, Krams M, Wacker HH (2005) Lymphomas of the female genital tract: a study of 186 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 29:1512–1520
121. Kraan W, van Keimpema M, Horlings HM, Schilder-Tol EJ, Oud ME, Noorduyn LA, Kluin PM, Kersten MJ, Spaargaren M, Pals ST (2014) High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 28:719–720
122. Kuper-Hommel MJ, Janssen-Heijnen ML, Vreugdenhil G, Krol AD, Kluin-Nelemans HC, Coebergh JW, van Krieken JH (2012) Clinical and pathological features of testicular diffuse large B-cell lymphoma: a heterogeneous disease. *Leuk Lymphoma* 53:242–246
123. Kuper-Hommel MJ, Schreuder MI, Gemmink AH, van Krieken JH (2013) T(14;18)(q32;q21) involving MALT1 and IGH genes occurs in extranodal diffuse large B-cell lymphomas of the breast and testis. *Mod Pathol* 26:421–427
124. Lagmay J, Termuhlen A, Fung B, Ranalli M (2009) Primary testicular presentation of ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma in a pediatric patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:330–332
125. Lagoo AS, Robboy SJ (2006) Lymphoma of the female genital tract: current status. *Int J Gynecol Pathol* 25:1–21
126. Lands RH (1996) Non-Hodgkin's lymphoma originating in the spermatic cord. *South Med J* 89:352–353
127. Lathrop JC (1967) Malignant pelvic lymphomas. *Obstet Gynecol* 30:137–145
128. Lemos S, Magalhaes E, Sousa V, Dias M, de Oliveira C (2008) Primary endometrial B-cell lymphoma: case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 29:656–658
129. Lenz G, Davis RE, Ngo VN, Lam L, George TC, Wright GW, Dave SS, Zhao H, Xu W, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Chan WC, Staudt LM (2008) Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. *Science* 319:1676–1679
130. Leung TW, Tung SY, Sze WK, Tsui WC, Wong MK et al (1997) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the prostate. *Clin Oncol (r Coll Radiol)* 9:264–266
131. Li C, Hibino M, Komatsu H, Sakuma H, Sakakura T, Ueda R, Eimoto T, Inagaki H (2008) Primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the prostate: tumor relapse 7 years after local therapy. *Pathol Int* 58:191–195
132. Li D, Xie P, Mi C (2010) Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma shows an activated B-cell-like phenotype. *Pathol Res Pract* 206:611–615
133. Liang DN, Yang ZR, Wang WY, Zhao S, Yang QP, Tang Y, Bi CF, Liu WP (2012) Extranodal nasal type natural killer/T-cell lymphoma of testis: report of seven cases with review of literature. *Leuk Lymphoma* 53:1117–1123
134. Liang R, Chiu E, Loke SL (1990) Non-Hodgkin's lymphomas involving the female genital tract. *Hematol Oncol* 8:295–299
135. Licci S, Morelli L, Covello R (2011) Primary mantle cell lymphoma of the testis. *Ann Hematol* 90:483–484
136. Linden MD, Tubbs RR, Fishleder AJ, Hart WR (1988) Immunotypic and genotypic characterization of non-Hodgkin's lymphomas of the ovary. *Am J Clin Pathol* 90:156–162
137. Liu Q, Salaverria I, Pittaluga S, Jegalian AG, Xi L, Siebert R, Raffeld M, Hewitt SM, Jaffe ES (2013) Follicular lymphomas in children and young adults: a comparison of the pediatric variant with usual follicular lymphoma. *Am J Surg Pathol* 37:333–343
138. Lonardi F, Ferrari V, Pavanato G, Bonciarelli G, Jirillo A, Balli M (1994) Primary lymphoma of the vagina. A case report. *Haematologica* 79:182–183
139. Lones MA, Raphael M, McCarthy K, Wotherspoon A, Terrier-Lacombe MJ, Ramsay AD, MacLennan K, Cairo MS, Gerrard M, Michon J, Patte C, Pinkerton R, Sender L, Auperin A, Sposto R, Weston C, Heerema NA, Sanger WG, von Allmen D, Perkins SL (2012) Primary follicular lymphoma of the testis in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 34:68–71
140. Long JP, Patchefsky AS (1971) Primary Hodgkin's disease of the ovary. A case report. *Obstet Gynecol* 38:680–682
141. Lopez-Rios F, Miguel PS, Bellas C, Ballestin C, Hernandez L (2000) Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix: a case report studied by in situ hybridization and polymerase chain reaction for Epstein-Barr virus. *Arch Pathol Lab Med* 124:746–747
142. Lorusso D, Ferrandina G, Pagano L, Gagliardi ML, Scambia G (2007) Successful pregnancy in stage IE primary non-Hodgkin's lymphoma of uterine cervix treated with neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery. *Oncology* 72:261–264
143. Lu D, Medeiros LJ, Eskenazi AE, Abruzzo LV (2001) Primary follicular large cell lymphoma of the testis in a child. *Arch Pathol Lab Med* 125:551–554
144. Ma J, Shi QL, Zhou XJ, Meng K, Chen JY, Huang WB (2007) Lymphoma-like lesion of the uterine cervix: report of 12 cases of a rare entity. *Int J Gynecol Pathol* 26:194–198
145. Mahendran SM (2008) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina masquerading as a uterine fibroid in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 28:456–458
146. Mandato VD, Palermo R, Falbo A, Capodanno I, Capodanno F, Gelli MC, Aguzzoli L, Abrate M, La Sala GB (2014) Primary diffuse large B-cell lymphoma of the uterus: case report and review. *Anticancer Res* 34:4377–4390
147. Mann R, Roberts WS, Gunasakeran S, Tralins A (1987) Primary lymphoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 26:127–134

148. Marcos C, Martinez L, Esquivias JJ, Rosales MA, Khoury J, Herruzo A (1992) Primary non-Hodgkin lymphoma of the vulva. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:298–300
149. Martorell M, Gaona Morales JJ, Garcia JA, Gutierrez Herrera MJ, Grau FG, Calabuig C, Valles AP (2008) Transformation of vulvar pseudolymphoma (lymphoma-like lesion) into a marginal zone B-cell lymphoma of labium majus. *J Obstet Gynaecol Res* 34:699–705
150. Martorell MA, Julian JM, Calabuig C, Garcia-Garcia JA, Perez-Valles A (2002) Lymphoepithelioma-like carcinoma of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med* 126:1501–1505
151. Masunaga A, Abe M, Tsujii E, Suzuki Y, Ohgida T, Toyama M, Nakamura H, Mori S, Sugawara I, Itoyama S (1998) Primary uterine T-cell lymphoma. *Int J Gynecol Pathol* 17:376–379
152. Mazloom A, Medeiros LJ, McLaughlin PW, Reed V, Cabanillas FF, Fayad LE, Pro B, Gonzalez G, Iyengar P, Urbauer DL, Dabaja BS (2010) Marginal zone lymphomas: factors that affect the final outcome. *Cancer* 116:4291–4298
153. McCluggage WG (2001) Lymphoepithelioma-like carcinoma of the vagina. *J Clin Pathol* 54:964–965
154. McCluggage WG (2004) Ovarian neoplasms composed of small round cells: a review. *Adv Anat Pathol* 11:288–296
155. McCluggage WG, Allen DC (1997) Ovarian granulomas: a report of 32 cases. *J Clin Pathol* 50:324–327
156. McCluggage WG, Bissonnette JP, Young RH (2006) Primary malignant melanoma of the ovary: a report of 9 definite or probable cases with emphasis on their morphologic diversity and mimicry of other primary and secondary ovarian neoplasms. *Int J Gynecol Pathol* 25:321–329
157. McDermott MB, O'Briain DS, Shiels OM, Daly PA (1995) Malignant lymphoma of the epididymis. A case report of bilateral involvement by a follicular large cell lymphoma. *Cancer* 75:2174–2179
158. Mehes G, Hegyi K, Csonka T, Fazakas F, Kocsis Z, Radvanyi G, Vadrnay I, Bagdi E, Krenacs L (2012) Primary uterine NK-cell lymphoma, nasal-type: a unique malignancy of a prominent cell type of the endometrium. *Pathol Oncol Res* 18:519–522
159. Menter T, Ernst M, Drachneris J, Dirnhofer S, Barghorn A, Went P, Tzankov A (2014) Phenotype profiling of primary testicular diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 32:72–81
160. Mermershtain W, Benharroch D, Lavrenkov K, Geffen DB, German I, Cohen Y (2001) Primary malignant lymphoma of the prostate – a report of three cases. *Leuk Lymphoma* 42:809–811
161. Messa Botero OA, Diaz PJA (2010) Testis T-cell lymphoma. Presentation of 2 cases and review. *Arch Esp Urol* 63:78–84
162. Mhawech P, Medeiros LJ, Bueso-Ramos C, Coffey DM, Gei AF, Shahab I (2000) Natural killer-cell lymphoma involving the gynecologic tract. *Arch Pathol Lab Med* 124:1510–1513
163. Mittal KR, Blechman A, Greco MA, Alfonso F, Demopoulos R (1992) Lymphoma of ovary with stromal luteinization, presenting as secondary amenorrhea. *Gynecol Oncol* 45:69–75
164. Moertel CL, Watterson J, McCormick SR, Simonton SC (1995) Follicular large cell lymphoma of the testis in a child. *Cancer* 75:1182–1186
165. Moller MB, d'Amore F, Christensen BE (1994) Testicular lymphoma: a population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. *Eur J Cancer* 30A:1760–1764
166. Monterroso V, Jaffe ES, Merino MJ, Medeiros LJ (1993) Malignant lymphomas involving the ovary. A clinicopathologic analysis of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 17:154–170
167. Montesinos-Rongen M, Schmitz R, Brunn A, Gesk S, Richter J, Hong K, Wiestler OD, Siebert R, Küppers R, Deckert M (2010) Mutations of CARD11 but not TNFAIP3 may activate the NF-kappaB pathway in primary CNS lymphoma. *Acta Neuropathol* 120:529–535
168. Monzen Y, Nakahara M, Nishisaka T (2013) Spontaneous regression of primary malignant lymphoma of the prostate. *Case Rep Urol* 2013:63072
169. Muntz HG, Ferry JA, Flynn D, Fuller AF Jr., Tarraza HM (1991) Stage IE primary malignant lymphomas of the uterine cervix. *Cancer* 68:2023–2032
170. Murdoch F, Chien PF, Evans AT (2001) Primary peripheral T cell lymphoma of the endometrium. *J Clin Pathol* 54:74–75
171. Nakamura S, Kato M, Ichimura K, Yatabe Y, Kagami Y, Suzuki R, Taji H, Kondo E, Asakura S, Kojima M, Murakami S, Yamao K, Tsuzuki T, Adachi GK, Miwa A, Yoshidai T (2001) Peripheral T/natural killer-cell lymphoma involving the female genital tract: a clinicopathologic study of 5 cases. *Int J Hematol* 73:108–114
172. Nam JH, Park MC, Lee KH, Yoon C, Park HR, Chun BK (1992) Primary non-Hodgkin's malignant lymphoma of the vulva – a case report. *J Korean Med Sci* 7:271–275
173. Nathwani BN, Mohrmann RL, Brynes RK, Taylor CR, Hansmann ML, Sheibani K (1992) Monocytoid B-cell lymphomas: an assessment of diagnostic criteria and a perspective on histogenesis. *Hum Pathol* 23:1061–1071
174. Ng SB, Lai KW, Murugaya S, Lee KM, Loong SL, Fook-Chong S, Tao M, Sng I (2004) Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol* 17:1097–1107

175. Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, Lim KH, Kohlhammer H, Xu W, Yang Y, Zhao H, Shaffer AL, Romesser P, Wright G, Powell J, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Ott G, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Staudt LM (2011) Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 470:115–119
176. Niitsu N, Nakamine H, Hayama M, Unno Y, Nakamura S, Horie R, Iwabuchi K, Nakamura N, Miura I, Higashihara M (2002) Ovarian follicular lymphoma: a case report and review of the literature. *Ann Hematol* 81:654–658
177. Noack F, Lange K, Lehmann V, Caselitz J, Merz H (2002) Primary extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 86:384–386
178. Norris HJ, Jensen RD (1972) Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 30:713–719
179. Novella G, Porcaro AB, Righetti R, Cavalleri S, Beltrami P, Ficarra V, Brunelli M, Martignoni G, Malossini G, Tallarigo C (2001) Primary lymphoma of the epididymis: case report and review of the literature. *Urol Int* 67:97–99
180. Novotny S, Ellis T, Stephens J (2011) Primary B-cell lymphoma of the cervix presenting with bilateral hydronephrosis. *Obstet Gynecol* 117:444–446
181. Ohwada M, Suzuki M, Onagawa T, Ishida A, Kawai T, Sato I (2000) Primary malignant lymphoma of the uterine corpus diagnosed by endometrial cytology. A case report. *Acta Cytol* 44:1045–1049
182. Okabea M, Kurosawa M, Suzuki S, Kondo T, Choi GH, Hatanaka K, Nagasako T, Miura Y, Kishimoto A, Kudo M, Nagashima K, Miyagishima T (2001) Primary lymphoma of spermatic cord. *Leuk Lymphoma* 40:663–666
183. Osborne BM, Robboy SJ (1983) Lymphomas or leukemia presenting as ovarian tumors. An analysis of 42 cases. *Cancer* 52:1933–1943
184. Paladugu RR, Bearman RM, Rappaport H (1980) Malignant lymphoma with primary manifestation in the gonad: a clinicopathologic study of 38 patients. *Cancer* 45:561–571
185. Parks RW, Henry PG, Abram WP, Best BG (1995) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the prostate mimicking acute prostatitis. *Br J Urol* 76:409
186. Parnis J, Camilleri DJ, Babic D, Degaetano J, Savona-Ventura C (2012) Lymphoma of the cervix. *Case Rep Hematol* 2012:326127
187. Pasqualucci L (2013) The genetic basis of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Hematol* 20:336–344
188. Patel DR, Gomez GA, Henderson ES, Gamarrá M (1988) Primary prostatic involvement in non-Hodgkin lymphoma. *Urology* 32:96–98
189. Pelstring RJ, Essell JH, Kurtin PJ, Cohen AR, Banks PM (1991) Diversity of organ site involvement among malignant lymphomas of mucosa-associated tissues. *Am J Clin Pathol* 96:738–745
190. Perin T, Canzonieri V, Gloghini A, Volpe R, Scarabelli C, Carbone A (2000) Primary Hodgkin's disease of the vagina. *Leuk Lymphoma* 37:451–455
191. Perren T, Farrant M, McCarthy K, Harper P, Wiltshaw E (1992) Lymphomas of the cervix and upper vagina: a report of five cases and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 44:87–95
192. Petrakis G, Koletsa T, Karavasilis V, Rallis G, Bobos M, Karkavelas G, Kostopoulos I (2012) Primary prostatic lymphoma with components of both diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and MALT lymphoma. *Hippokratia* 16:86–89
193. Pileri SA, Sabatini E, Rosito P, Zinzani PL, Ascani S, Fraternali-Orcioni G, Gamberi B, Piccioli M, Vivenza D, Falini B, Gaidano G (2002) Primary follicular lymphoma of the testis in childhood: an entity with peculiar clinical and molecular characteristics. *J Clin Pathol* 55:684–688
194. Pomares Arias E, Payeras Mas M, Conchillo Armendariz MA, Garcia Gonzalez N, Prieto Valtuena J (2000) Diffuse T-cell lymphoma of the cervix uteri: an unusual localization of an infrequent tumor. *Med Interna* 17:432–433
195. Pressler H, Horny HP, Wolf A, Kaiserling E (1992) Isolated granulocytic sarcoma of the ovary: histologic, electron microscopic, and immunohistochemical findings. *Int J Gynecol Pathol* 11:68–74
196. Prevot S, Hugol D, Audouin J, Diebold J, Truc JB, Decroix Y, Poitout P (1992) Primary non Hodgkin's malignant lymphoma of the vagina. Report of 3 cases with review of the literature. *Pathol Res Pract* 188:78–85
197. Quintini G, Barbera V, Franco V, Florena AM, Spadola V, Mariani G (2003) Uncommon presentations of non-Hodgkin's lymphoma: case 1. Intravascular large B-cell lymphoma: diagnosis on prostate biopsy. *J Clin Oncol* 21:564–565
198. Rajaian S, Manipadam MT, Nair S, Kekre NS (2011) Primary extranodal marginal zone lymphoma - Epididymis. *Indian J Urol* 27:553–555
199. Rajnics P, Demeter J, Csomor J, Krenacs L, Pajor L, Kollar B, Kertesz Z, Egyed M (2009) Rare primary extranodal lymphomas: diffuse large B-cell lymphomas of the genital tract. *Ann Hematol* 88:1223–1228
200. Ramalingam P, Zoroquiain P, Valbuena JR, Kemp BL, Medeiros LJ (2012) Florid reactive lymphoid hyperplasia (lymphoma-like lesion) of the uterine cervix. *Ann Diagn Pathol* 16:21–28
201. Raspagliesi F, Ditto A, Fontanelli R, Gallino G, Masone PB, De Palo G (2000) Primary non-Hodgkin's lymphoma of the vagina. *Haematologica* 85:666–667

202. Riemersma SA, Jordanova ES, Schop RE, Philippo K, Looijenga LH, Schuurin E, Kluin PM (2000) Extensive genetic alterations of the HLA region, including homozygous deletions of HLA class II genes in B-cell lymphomas arising in immune-privileged sites. *Blood* 96:3569–3577
203. Rizvi FA, Seshagiri T, Antil S, Koneru SR (2011) Primary Non-Hodgkins Lymphoma of the prostate presenting as haematuria. *J Surg Case Rep* 2011:1
204. Rotmensch J, Woodruff JD (1982) Lymphoma of the ovary: report of twenty new cases and update of previous series. *Am J Obstet Gynecol* 143:870–875
205. Roy P, Biswas B, Sankari S, Manipadam MT, Jose R (2012) Primary granulocytic sarcoma of ovary. *J Obstet Gynaecol India* 62(Suppl 1):91–93
206. Roy S, Hooda S, Parwani AV (2011) Idiopathic granulomatous orchitis. *Pathol Res Pract* 207:275–278
207. Sahni C, Desai S (2007) Primary testicular precursor B-lymphoblastic lymphoma: a rare entity. *Leuk Lymphoma* 48:2060–2062
208. Sarlis NJ, Knight RA, Sarlis I, Papadimitriou K, Kehayas P (1993) Primary non-Hodgkin lymphoma of the prostate gland. *Int Urol Nephrol* 25:163–168
209. Sarris A, Dimopoulos M, Pugh W, Cabanillas F (1995) Primary lymphoma of the prostate: good outcome with doxorubicin-based combination chemotherapy. *J Urol* 153:1852–1854
210. Schned AR, Variakojis D, Straus FH 2nd, Sweet DL Jr (1979) Primary histiocytic lymphoma of the epididymis. *Cancer* 43:1156–1163
211. Schniederjan SD, Osunkoya AO (2009) Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol* 22:1057–1065
212. Seifer DB, Weiss LM, Kempson RL (1986) Malignant lymphoma arising within thyroid tissue in a mature cystic teratoma. *Cancer* 58:2459–2461
213. Sivaraman A, Rao N, Choubhey S, Adhyam M (2014) Primary prostatic lymphoma in a young male with hiv infection. *Indian J Surg Oncol* 5:184–185
214. Skodras G, Fields V, Kragel PJ (1994) Ovarian lymphoma and serous carcinoma of low malignant potential arising in the same ovary. A case report with literature review of 14 primary ovarian lymphomas. *Arch Pathol Lab Med* 118:647–650
215. Steinfeld AD (1979) Histiocytic lymphoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 8:97–103
216. Stroh EL, Besa PC, Cox JD, Fuller LM, Cabanillas FF (1995) Treatment of patients with lymphomas of the uterus or cervix with combination chemotherapy and radiation therapy. *Cancer* 75:2392–2399
217. Stroup RM, Sheibani K, Moncada A, Purdy LJ, Battifora H (1990) Angiotropic (intravascular) large cell lymphoma. A clinicopathologic study of seven cases with unique clinical presentations. *Cancer* 66:1781–1788
218. Sur M, Ross C, Moens F, Daya D (2005) Intravascular large B-cell lymphoma of the uterus: a diagnostic challenge. *Int J Gynecol Pathol* 24:201–203
219. Suzuki H, Nakada T, Iijima Y, Kaneko H, Suzuki Y, Ishii N, Onmura Y, Takamizawa A, Saito M (1991) Malignant lymphoma of the prostate. Report of a case. *Urol Int* 47:172–175
220. Suzuki T, Sasano H, Takaya R, Fukaya T, Yajima A, Date F, Nagura H (1998) Leukocytes in normal-cycling human ovaries: immunohistochemical distribution and characterization. *Hum Reprod* 13:2186–2191
221. Swerdlow SH (2004) Pediatric follicular lymphomas, marginal zone lymphomas, and marginal zone hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 122(Suppl):S98–S109
222. Taguchi S, Takahashi S, Iida K, Mizutani T, Yamaguchi K, Tominaga T, Niwa N, Yoshimi M, Takahashi T, Homma Y (2012) Spermatic cord lymphoma: a case report and literature review. *Case Rep Med* 2012:513707
223. Takeda M, Kobayashi M, Shirato I, Osaki T, Endou H (1997) Cisplatin-induced apoptosis of immortalized mouse proximal tubule cells is mediated by interleukin-1 beta converting enzyme (ICE) family of proteases but inhibited by overexpression of Bcl-2. *Arch Toxicol* 71:612–621
224. Taleb A, Ismaili N, Belbaraka R, Bensouda A, Elghis-sassi I, Elmesbahi O, Droz JP, Errihani H (2009) Primary lymphoma of the prostate treated with rituximab-based chemotherapy: a case report and review of the literature. *Cases J* 2:8875
225. Tan SS, Peng XC, Cao Y (2011) Primary precursor B cell lymphoblastic lymphoma of uterine corpus: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 284:1289–1292
226. Terris MK, Freiha FS (1998) Transrectal ultrasound appearance of hematology lymphoid malignancies involving the prostate. *Urology* 51:339–341
227. Terris MK, Hausdorff J, Freiha FS (1997) Hematology lymphoid malignancies diagnosed at the time of radical prostatectomy. *J Urol* 158:1457–1459
228. Tjalma WA, Van de Velde AL, Schroyens WA (2002) Primary non-Hodgkin's lymphoma in Bartholin's gland. *Gynecol Oncol* 87:308–309
229. Tomaru U, Ishikura H, Kon S, Kanda M, Harada H, Yoshiki T (1999) Primary lymphoma of the prostate with features of low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue: a rare cause of urinary obstruction. *J Urol* 162:496–497
230. Tombolini F, Lacetera V, Gini G, Capelli D, Leoni P, Montironi R, Galosi AB, Muzzonigro G (2014) Primary B-cell lymphoblastic lymphoma of the testis. *Arch Ital Urol Androl* 86:400–401
231. Totonchi KF, Engel G, Weisenberg E, Rhone DP, Macon WR (2002) Testicular natural killer/t-cell lymphoma, nasal type, of true natural killer-cell origin. *Arch Pathol Lab Med* 126:1527–1529

232. Tralongo V, Becchina G, Nagar C, Ottovoggio G, Mason S, Seno B, Sessa F, Frattini M, Genovese F (2012) Primary follicular lymphoma of the epididymis positive for t(14;18)(q32;q21)/IGH-BCL2 and negative for BCL2 protein expression: a case report. *J Med Case Rep* 6:24
233. Tunca JC, Reddi PR, Shah SH, Slack ST (1979) Malignant non-Hodgkin's-type lymphoma of the cervix uteri occurring during pregnancy. *Gynecol Oncol* 7:385–393
234. Twa DD, Mottok A, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Tan KL, Mungall AJ, McDonald H, Zhao Y, Lim RS, Nelson BH, Milne K, Shah SP, Morin RD, Marra MA, Scott DW, Gascoyne RD, Steidl C (2015) Recurrent genomic rearrangements in primary testicular lymphoma. *J Pathol* 236:136–141
235. Ulbright TM (2008) The most common, clinically significant misdiagnoses in testicular tumor pathology, and how to avoid them. *Adv Anat Pathol* 15:18–27
236. Upanal N, Enjeti A (2011) Primary lymphoma of the uterus and cervix: two case reports and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 51:559–562
237. Ustaalioglu BB, Bilici A, Seker M, Canpolat N, Ozdemir N, Salepci T, Gumus M (2010) Primary non-Hodgkin lymphoma of cervix successfully treated with rituximab: positron emission tomography images before and after therapy: a case report. *Leuk Res* 34:e108–e110
238. van de Rijn M, Kamel OW, Chang PP, Lee A, Warnke RA, Salhany KE (1997) Primary low-grade endometrial B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 21:187–194
239. Vang R, Medeiros LJ, Deavers MT (2006) Current problems with staging lymphomas involving the ovary. *Am J Surg Pathol* 30:1202–1203
240. Vang R, Medeiros LJ, Ha CS, Deavers M (2000) Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol* 13:19–28
241. Vang R, Medeiros LJ, Malpica A, Levenback C, Deavers M (2000) Non-Hodgkin's lymphoma involving the vulva. *Int J Gynecol Pathol* 19:236–242
242. Vang R, Medeiros LJ, Silva EG, Gershenson DM, Deavers M (2000) Non-Hodgkin's lymphoma involving the vagina: a clinicopathologic analysis of 14 patients. *Am J Surg Pathol* 24:719–725
243. Vang R, Medeiros LJ, Warnke RA, Higgins JP, Deavers MT (2001) Ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a clinicopathologic study of eight primary cases. *Mod Pathol* 14:1093–1099
244. Vega F, Medeiros LJ, Abruzzo LV (2001) Primary paratesticular lymphoma: a report of 2 cases and review of literature. *Arch Pathol Lab Med* 125:428–432
245. Verma N, Chaudhary UB, Costa LJ, Gudena V, Lazar-chick J (2010) Primary testicular lymphoma and AIDS. *Ann Clin Lab Sci* 40:75–79
246. Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E (2008) Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 65:183–189
247. Wang C, Jiang P, Li J (2012) Primary lymphomas of the prostate: two case reports and a review of the literature. *Contemp Oncol (pozn)* 16:456–459
248. Wannesson L (2006) Primary lymphoma of the uterine cervix: An approach to management. *Gynecol Oncol* 100:626–627 (author reply 627–628)
249. Weiss LM, Movahed LA, Butler AE, Swanson SA, Frier-son HF Jr, Cooper PH, Colby TV, Mills SE (1989) Analysis of lymphoepithelioma and lymphoepithelioma-like carcinomas for Epstein-Barr viral genomes by in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 13:625–631
250. Woodruff JD, Noli C, Novak ER (1963) Lymphoma of the ovary. A study of 35 cases from the Ovarian Tumor Registry of the American Gynecological Society. *Am J Obstet Gynecol* 85:912–918
251. Xia Y, Wang Y, Jiang Y, Yu W, Li Y, Xiang F, Wang C (2014) Primary intravascular large B cell lymphoma of the endometrium. *Acta Histochem* 116:993–996
252. Yamada N, Uchida R, Fuchida S, Okano A, Okamoto M, Ochiai N, Iwasa H, Shimazaki C (2005) CD5+ Epstein-Barr virus-positive intravascular large B-cell lymphoma in the uterus co-existing with huge myoma. *Am J Hematol* 78:221–224
253. Yamamoto K, Akiyama H, Maruyama T, Sakamaki H, Onozawa Y, Kawaguchi K (1991) Granulocytic sarcoma of the ovary in patients with acute myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 38:223–225
254. Yoshinaga K, Akahira J, Niikura H, Ito K, Moriya T, Murakami T, Kameoka J, Ichinohasama R, Okamura K, Yaegashi N (2004) A case of primary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the vagina. *Hum Pathol* 35:1164–1166
255. Young RH, Harris NL, Scully RE (1985) Lymphoma-like lesions of the lower female genital tract: a report of 16 cases. *Int J Gynecol Pathol* 4:289–299
256. Young RH, Oliva E, Scully RE (1994) Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 18:1102–1116
257. Yun J, Kim SJ, Won JH, Choi CW, Eom HS, Kim JS, Kim MK, Kwak JY, Kim WS, Suh C (2010) Clinical features and prognostic relevance of ovarian involvement in non-Hodgkin's lymphoma: A Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) report. *Leuk Res* 34:1175–1179
258. Yutani C, Maeda H, Nakajima, Takeuchi N, Kimura M, Kitamura H (1982) Primary ovarian lymphoma associated with Meigs' syndrome: a case report. *Acta Cytol* 26:44–48
259. Zafar M, Mehmood A, Abassi MH, Shah SS (2006) Primary non-Hodgkin's lymphoma of vagina associated with pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 16:424–425
260. Zhao XY, Hong XN, Cao JN, Leaw SJ, Guo Y, Li ZT, Chang JH (2011) Clinical features and treatment outcomes of 14 cases of primary ovarian non-Hodgkin's lymphoma: a single-center experience. *Med Oncol* 28:1559–1564

261. Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, Klasa R, Ozsahin M, Mead GM, Gianni MA, Cortelazzo S, Ferreri AJ, Ambrosetti A, Martelli M, Thieblemont C, Moreno HG, Pinotti G, Martinelli G, Mozzana R, Grisanti S, Provencio M, Balzarotti M, Laveder F, Oltean G, Callea V, Roy P, Cavalli F, Gospodarowicz MK, International Extranodal Lymphoma Study G (2003) 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* 21:20–22
262. Bobrow LG, Richards MA, Happerfield LC, Diss TC, Isaacson PG, Lammie GA, Millis RR (1993) Breast lymphomas: a clinicopathologic review. *Hum Pathol* 24:274–278
263. Brecht M, Schönfeld G, Kleeberger W, König E, Kröning H, Kettner E, Al-Ali HK, Niederwieser D, Kreipe H (2003) Late-onset Epstein-Barr virus (EBV)-negative extranodal B-precursor lymphoblastic lymphoma of donor origin after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transpl* 31:1071–1072
264. Brogi E, Harris NL (1999) Lymphomas of the breast: pathology and clinical behavior. *Semin Oncol* 26:357–364
265. Chen LY, Tsang JY, Ni YB, Chan SK, Chan KF, Zhang S, Tse GM (2016) Lymphocyte subsets contribute to the degree of lobulitis and ductitis in sclerosing lymphocytic lobulitis of the breast. *J Clin Pathol* 69:527–532
266. (1975) Third national cancer survey: incidence data. *Natl Cancer Inst Monogr* 41:413–424
267. Farinha P, André S, Cabeçadas J, Soares J (2002) High frequency of MALT lymphoma in a series of 14 cases of primary breast lymphoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 10:115–120
268. Fritzsche FR, Pahl S, Petersen I, Burkhardt M, Dankof A, Dietel M, Kristiansen G (2006) Anaplastic large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the breast in periprosthetic localisation 32 years after treatment for primary breast cancer – a case report. *Virchows Arch* 449:561–564
269. Fruchart C, Denoux Y, Chasle J, Peny AM, Boute V, Olivier JM, Genot JY, Michels JJ (2005) High grade primary breast lymphoma: is it a different clinical entity? *Breast Cancer Res Treat* 93:191–198
270. Giardini R, Piccolo C, Rilke F (1992) Primary non-Hodgkin's lymphomas of the female breast. *Cancer* 69:725–735
271. Mattia AR, Ferry JA, Harris NL (1993) Breast lymphoma. A B-cell spectrum including the low grade B-cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. *Am J Surg Pathol* 17:574–587
272. Rupani A, Frame JD, Kamel D (2015) Lymphomas associated with breast implants: a review of the literature. *Aesthet Surg J* 35:533–544
273. Schwarze EW, Willems R (1985) Maligne Lymphome der Brust. *Verh Dtsch Ges Pathol* 69:296–301