Primární testikulární lymfomy

Monika Motyčková, Vladimíra Vosáhlová, David Belada, Martin Šimkovič, Pavel Žák

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Primární testikulární lymfomy (primary testicular lymphoma – PTL) jsou vzácné extranodální lymfomy tvořící asi 1–2 % všech ne Hodgkinských lymfomů (NHL) a asi 5 % všech testikulárních malignit. Z hlediska věku se jedná typicky o nemocnění pacientů starších 60 let. Nejčastějším klinickým příznakem je nebolestivé zvětšení varlete. Základem pro stanovení diagnózy je ultrasonografické vyšetření varlat následované orchiektomií a histologickým a imunohistochemickým vyšetřením postižené tkáně. Nejčastějším histologickým typem je difúzní B velkobuněčný lymfom (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL). Orchiektomie je důležitou součástí léčby, která dále zahrnuje kombinaci systémové imunochemoterapie a profylaktická léčebná opatření, a to radioterapii kontralaterálního varlete a profylaxi relapsů v centrálním nervovém systému (CNS). I když tato kombinace vedla ke zlepšení léčebných výsledků, přesto zůstávají u pacientů s PTL problémem zejména extranodální relapsy včetně relapsů v CNS. Prognóza pacientů s PTL tak zůstává i nadále méně příznivá, než je tomu u některých ostatních typů ne Hodgkinských lymfomů.

Klíčová slova: primární testikulární lymfomy – profylaxe postižení centrálního nervového systému – prognóza – radioterapie – relaps

Primary testicular lymphoma

Summary

Primary testicular lymphoma (PTL) is a rare form of extranodal lymphoma and accounts for approximately 1 to 2 % of all non-Hodgkin's lymphoma and 5 % of testicular malignancies. PTL typically affects patients older than 60 years. The most common clinical symptom is painless scrotal swelling. The ultrasound of testicles followed by orchietomy and histological and immunohistochemical examinations are the most important tools for diagnostic assessment. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common histological type of PTL. Orchietomy is an important part of the treatment, which includes the combination of systemic immunochemotherapy and prophylactic modalities such as radiotherapy of contralateral testis and central nervous system (CNS) prophylaxis. This combined treatment approach improved the outcome of patients with PTL, however, the high frequency of extranodal relapses including CNS involvement represents a significant problem. The prognosis of PTL still remains less favorable in comparison to the some subtypes of non-Hodgkin's lymphomas.

Key words: central nervous system lymphoma involvement prophylaxis – primary testicular lymphoma – prognosis – radiotherapy – relapse

Úvod

Primární testikulární lymfomy (PTL) jsou vzácné extranodální lymfomy tvořící asi 1–2 % všech ne Hodgkinských lymfomů a asi 5 % všech testikulárních malignit. Dominantně jde o onemocnění vyššího věku, medián věku v době stanovení diagnózy se pohybuje kolem 66–68 let a až 85 % pacientů je starších 60 let [1,2]. Incidence testikulárních lymfomů v posledních letech narůstá, a to zejména u pacientů s HIV infekcí (human immunodeficiency virus) [3,4]. Prognóza tohoto onemocnění je nepříznivá, problémem jsou zejména časté relapsy v neobvyklých lokalizacích. Základem léčby 1. linie je kombinace několika modalit – orchiektomie, intenzivní systémové imunochemoterapie, radioterapie (RT) kontralaterálního varlete

a profylaxe postižení centrálního nervového systému [5–10]. I když jde o vzácné onemocnění, u mužů nad 60 let jsou nejčastější malignitou postihující testes, proto je třeba na ně už v době prvního kontaktu s nemocným pomyšlet.

Etiopatogeneze a biologické chování primárních testikulárních lymfomů

Etiologie těchto onemocnění je, jako u většiny ostatních ne Hodgkinských lymfomů, nejasná. Přestože se histologicky v případě PTL jedná dominantně o nejčastější ne Hodgkinský lymfom vůbec (80–90 %), tedy difúzní B velkobuněčný lymfom (diffuse large B cell lymphoma – DLBCL), je biologické chování testikulárních DLBCL odlišné od „uzlinových“ forem DLBCL (pro zjed-

nodušení budou dále srovnávány pouze testikulární DLBCL s DLBCL nodálního typu): podstatná část nemocných s lymfomy varlat je diagnostikována v méně pokročilých stadiích (tedy I, II dle Ann-Arbor klasifikace), po intenzivní kombinované léčbě (viz dále) je u většiny nemocných dosaženo kompletní remise (tedy vymizení všech známek nemoci), avšak významná část z těchto nemocných (a to včetně těch v časných stadiích) relabuje [11–13]. Další důležitou odlišností je lokalizace relapsů – typické jsou relapsy mimouzlinové, a to zejména v kontralaterálním varleti a centrálním nervovém systému. Dalšími častými extranodálními místy relapsu choroby jsou plíce, pleura, kůže, měkké tkáně a Waldayerův mizní okruh. K relapsům nejčastěji dochází v prvních 2 letech po skončení léčby, výjimkou však nejsou ani velmi pozdní relapsy (za 10–15 let od léčby 1. linie), což je další klinická odlišnost od nodálních DLBCL. Obecně jsou tedy lymfomy varlat považovány za vysoce agresivní onemocnění s celkově nedobrou prognózou. Medián celkového přežití (overall survival – OS) se pohybuje kolem 5 let, medián období bez progresu (progression free survival – PFS) kolem 4 let. Celkové 5leté a 10leté přežití je udáváno kolem 37–68 % a 30 %, a období bez progresu v 5 letech mezi 48–56 % (v závislosti na použité léčbě) [5–9,12,14–16].

Vzhledem k těmto specifickým rysům v biologickém chování PTL se v posledních letech některé práce zabývaly problematikou výskytu genetických změn a změn genomového profilu u PTL, které se, v porovnání s jinými typy lymfomů, liší [1,17]. Tyto změny s největší pravděpodobností usnadňují vznik PTL, neboť testes jsou (stejně tak jako např. CNS, v níž je výskyt lymfomů také raritní a má svoje specifika) považována za „imunoprivilegovaný“ orgán, který je za normálních okolností chráněn před nepříznivými vnějšími vlivy mechanickou a imunologickou bariérou tvořenou endoteliemi a Sertoliho buňkami (na podobném principu funguje i hematoencefalická bariéra v CNS). Tato bariéra tedy v případě PTL hraje paradoxně ochrannou roli (např. zábrana průniku protilátek, lokální produkce protizánětlivých cytokinů, mechanická funkce apod), a umožňuje tak rozvoj lymfomů v oblasti mimo imunologický dohled [1,18].

Z genetických změn jsou v případě PTL typickými nálezy např. delecce v oblasti 6. chromozomu, které vedou ke ztrátám zahrnujícím některé HLA geny (hlavní histokompatibilní komplex), dále abnormality v oblasti 3. chromozomu (3q27) a nález somatických mutací genů kódujících variabilní části těžkých řetězců imunoglobulinů. Nově byly také popsány změny v oblasti 9. chromozomu, vedoucí ke zvýšení exprese *PD-L1* a *PD-L2* (Programmed Death-Ligand 1, 2), recentně intenzivně zkoumané u řady nádorových onemocnění včetně lymfoproliferací, která je spojena s potlačením některých protinádorových imunitních mechanismů. Vysoké hladiny fosforylovaného *STAT3* (signal transducer and activator of transcription 3), nadprodukce *CXCR4* (C-X-C chemokine receptor type 4) a konstitutivně zvýšená aktivita nukleárního fak-

toru kappa B (NF- κ B) jsou další změny detekovatelné na úrovni nitrobuňkové signalizace a jsou spojeny s nepříznivou prognózou PTL, a to včetně extranodálních relapsů [1,3,16,17]. Na základě genomové analýzy jde ve většině případů DLBCL varlat o „ABC“ typ (activated B cell, resp. non-CG podtyp; non-Germinal Center), který je i u ostatních typů DLBCL spojen s nepříznivou prognózou. U většiny ABC DLBCL byla identifikována mutace onkogenu *MYD88*, která komplexními mechanismy (včetně již uvedených konstitutivní aktivity signální dráhy NF- κ B) zasahuje do přežívání nádorových buněk, a přispívá tedy k agresivitě a nedobré odpovědi na léčbu u těchto nemocných. Tato mutace byla nově identifikována i v případě většiny PTL [1,3,4]. V současné době jsou již k dispozici poznatky o účinku některých nových léčiv, které by mohly negativní prognostický význam non-GC podtypu DLBCL setřít. Jedná se zejména o inhibitor Brutonovy kinázy ibrutinib a lék s imunomodulačním účinkem lenalidomid. Obě tato léčiva jsou součástí léčebných protokolů v aktuálně probíhajících studiích fáze III pro nemocné s non-GC DLBCL [1,19]. Další zajímavou léčebnou možností do budoucna zůstávají i některá jiná léčiva s cíleným účinkem, jako jsou např. inhibitory signální dráhy NF- κ B či anti-PD-1 protilátky [16,20]. Zda by tato léčiva mohla být účinná i v případě testikulárních DLBCL, mohou ukázat teprve klinické studie, které v současné době pro tuto skupinu nemocných nemáme k dispozici. Přítomnost nepříznivých genetických změn u PTL zatím tedy léčbu nijak neovlivňuje a má jen experimentální význam.

Klinická symptomatologie

Nejčastějším klinickým příznakem je nebolestivé zvětšení varlete (trvajících i mnoho týdnů) či diskomfort v oblasti skrota. Abdominální bolesti či přítomnost ascitu jsou vzácné, většinou jsou příznakem masivního nitrobršního uzlinového syndromu a diseminace lymfomu na peritoneum. U některých nemocných může být současně přítomna hydrokéla (až ve 30–40 %), vždy je tedy nutné provedení ultrasonografického vyšetření k vyloučení parenchymatózního postižení varlete. Až v 16–35 % případů mohou být postižena obě varlata. Systémové příznaky (tzn. B příznaky: horečka neinfekčního původu nad 38 °C, necílený váhový úbytek o více než 10 % v posledních 6 měsících a profuzní pocení, zejména noční) jsou přítomny asi u 1/3 nemocných a jsou většinou spojeny s pokročilým klinickým stadiem [2,12,13,21].

Diagnostika a diferenciální diagnostika primárních testikulárních lymfomů

Diagnostika PTL zahrnuje anamnézu, fyzikální vyšetření, zobrazovací metody a histologické vyšetření (viz dále). Vstupní laboratorní vyšetření u PTL stejně jako u ostatních ne Hodgkinských lymfomů zahrnují vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů, základních koagulačních testů a kompletní biochemické vyšetření včetně stanovení hodnoty sérové laktátdehydrogenázy (LDH). Zvýšená hodnota LDH je důležitým prognostickým ukazatelem [5,12]. V rámci sé-

rologického vyšetření je nutné vyloučení infekce viry hepatitid a HIV (v opačném případě je vedle hematologické léčby nutná také příslušná cílená antiinfekční terapie) [22].

K diagnostice PTL je stěžejní histologické a imunohistochemické vyšetření postiženého varlete – většinou je ihned indikována orchiektomie. Tento výkon je zároveň i jednou z důležitých léčebných modalit, neboť vede k odstranění nádorové masy [1]. V rámci stagingových vyšetření k určení vstupního rozsahu onemocnění před zahájením léčby provádíme CT/PET vyšetření (kombinace počítačové tomografie a pozitronové emisní tomografie), ev. při nedostupnosti CT/PET tomografické vyšetření hrudníku, břicha a pánve (CT). Dále je nutné trepanobiopsické vyšetření kostní dřeně k vyloučení infiltrace lymfomem. Základním vstupním vyšetřením je ale již zmíněné fyzikální a ultrasonografické vyšetření varlat. U všech nemocných s testikulárními lymfomy by mělo být před léčbou provedeno také vyšetření mozkomíšního moku, neboť část nemocných s PTL může mít vstupně přítomno postižení CNS, což může zásadně změnit léčebnou strategii. Dalším důležitým aspektem je také fakt, že u některých nemocných dochází k relapsům lymfomu právě v CNS – informace o tom, zda byl CNS vstupně postižen, či zda jde v době relapsu o postižení nové, je tedy nezbytná. Likvor vyšetřujeme cytologicky, k detekci lymfomových buněk je velmi citlivou metodou imunofenotypizační vyšetření pomocí průtokové cytometrie. Nověji může být též ve vybraných případech (nikoliv rutinně) použito vyšetření genové přestavby pro těžké řetězové imunoglobulinů pomocí polymerázové řetězové reakce (polymerase chain reaction – PCR), které slouží k detekci klonality lymfomových buněk. Někteří autoři doporučují vstupně i provedení zobrazovacího vyšetření mozku, neboť vyšetření likvoru odráží spíše postižení leptomening a v případě parenchymatózních lézí CNS je často negativní. Rutinně se však CT ani magnetická rezonance (MR) mozku u pacientů s PTL neprovádí. Jisté je ale nutné realizovat tato vyšetření v případech záchytu lymfomových buněk v likvoru či při nejasné neurologické symptomatologii. Zařazení nemocných do jednoho ze 4 klinických stadií určuje Ann-Arbor klasifikace pro lymfomy. Nemocní s bilaterálním postižením varlat, ale bez dalších lézí, jsou řazeni do stadia IE (E – extranodální) [1,12,13,15]. V rámci diferenciální diagnostiky je nutné pomýšlet na některé jiné typy nádorových onemocnění varlat (germinálního i non-germinálního původu) a onemocnění zánětlivá [2,21,23].

Histologie primárních testikulárních lymfomů

Nejčastějším histologickým typem u PTL je difuzní B velkobuněčný lymfom (80–90 %), a to nejčastěji prognosticky nepříznivý „ABC-like“ typ (63–89 %). Naopak velmi vzácné jsou jiné typy ne Hodgkinských lymfomů, jako je lymfoblastický B lymfom, periferní T lymfom, folikulární lymfom a další [7,8,12,15,16,24].

Prognostické ukazatele u primárních testikulárních lymfomů

Primární testikulární lymfomy jsou obecně považovány za agresivní onemocnění s nedobrou prognózou. V mnoha zejména retrospektivních studiích byly proto hodnoceny nejrůznější ukazatele, které by pomohly odhadnout individuální prognózu pacienta již v době stanovení diagnózy, pomohly předpovědět citlivost na léčbu a v neposlední řadě také riziko progresu/relapsu nemoci [16,21].

Pro NHL je v současné době k dispozici několik prognostických skórovacích systémů, pro agresivní lymfomy je určeno tzv. IPI skóre (International Prognostic Index), resp. AA IPI (Age Adjusted IPI) pro nemocné pod 60 let věku [25]. Součástí IPI je věk nad 60 let a pokročilé klinické stadium (tab) – problémem u pacientů s PTL je však fakt, že většina nemocných je starší 60 let a častěji mají méně pokročilé onemocnění, význam IPI tedy dle mnohých autorů zůstává omezený [1,10]. Jsou ale práce, ve kterých IPI bylo naopak významným prognostickým ukazatelem a nemocní s pokročilým IPI (IPI 3–5, tedy vyšší střední a vysoké) měli významně kratší období do progresu i celkové přežití [12,26,27].

Tab. Rizikové faktory pro stanovení IPI (International Prognostic Index)

věk > 60 let	1 bod
extranodální postižení > 1 oblast	1 bod
klinické stadium III nebo IV	1 bod
LDH > norma	1 bod
výkonnostní stav (performance status) dle WHO > 1	1 bod

definice věku > 60 let: 1. den po dosažení 60. narozenin

Na základě 2 největších retrospektivních studií u PTL (první publikovaná Evropskou mezinárodní skupinou pro studium extranodálních lymfomů zahrnovala 373 pacientů, druhá epidemiologická studie amerických autorů zahrnovala 769 pacientů) byly jako negativní prognostické faktory spojené s kratším PFS a OS identifikovány vyšší věk, pokročilé klinické stadium a vyšší IPI, zvýšení LDH či β_2 -mikroglobulinu v séru, postižení levého varlete, přítomnost B příznaků a nepoužití léčebných modalit jako je orchiektomie, chemoterapeutický režim s antracykliny a profylaktické ozáření zdravého varlete [5,12]. Negativní význam uvedených faktorů byl potvrzen i v mnoha dalších studiích [8,14,15,26–29]. Dalšími nepříznivými prognostickými ukazateli jsou omezený vstupní výkonnostní stav pacienta (2 a více; performance status – PS), velikost nádorové masy > 9 cm (tzv. bulk) a postižení přilehlých tkání (nadvarlete, chámovodu nebo skróta) [21,30]. Některé další práce uvádějí např. i nižší hladinu albuminu, vstupní postižení extranodálních tkání ve více než jedné lokalitě či podání méně než 6 cyklů systémové chemoterapie (3 vs 6 cyklů) opět jako faktory predisponující k horšímu průběhu PTL [12,16,29].

Důležitými prognostickými ukazateli však nejsou pouze charakteristiky týkající se pacienta (tedy věk, PS) či stupně pokročilosti tumoru (klinické stadium, bulk, LDH, extranodální postižení), ale také použité léčebné modalitty. Právě ty totiž ovlivňují zejména četnost výskytu relapsů PTL, a tím i celkovou prognózu. Nemocní s primárně progredujícími či relabujícími PTL mají nejhorší prognózu a nejkratší celkové přežití. Uvedené prognostické faktory však nijak neovlivňují léčebnou strategii u PTL [2,10,27,31,32].

Obecné principy léčby primárních testikulárních lymfomů

Vzhledem k určitým odlišnostem v biologickém chování jsou PTL považovány za specifickou podjednotku, kterou je nutno léčit odlišně než většinu ostatních nodálních či extranodálních lymfomů. Hlavními charakteristikami PTL jsou vyšší věk nemocných, z nichž většina je diagnostikována v méně pokročilých stádiích nemoci, poměrně vysoké procento dosažených léčebných odpovědí po léčbě 1. linie, ale také vysoké procento relapsů včetně relapsů pozdních a v neobvyklých lokalizacích, jako jsou kontralaterální varle, CNS či jiné extranodální tkáně [1,9,12,14,15,21]. Léčba PTL zůstává velmi diskutovanou a problematickou otázkou i proto, že vzhledem k nízké četnosti výskytu tohoto onemocnění nejsou dosud k dispozici rozsáhlejší prospektivní klinické studie, na jejichž základě by se sjednotila volba léčby první a dalších linií (v případě relapsu či progresu onemocnění). Poznatky o jednotlivých léčebných modalitách a jejich kombinacích jsou tedy k dispozici buď z nečetných nerandomizovaných prospektivních studií, jejichž problémem jsou ale většinou velmi nízké počty nemocných, nebo na základě poznatků z několika studií retrospektivních. I v těchto (až na několik málo výjimek) jsou ale počty nemocných také velmi omezené [11,16,27,31–33]. I když v současné době probíhá mnoho randomizovaných klinických studií pro pacienty s DLBCL (včetně těch s non-GC fenotypem), zařazení nemocných s PTL není v naprosté většině z nich možné (postižení testes či CNS bývá součástí tzv. „vylučovacích“ kritérií). Dalším neopomenutelným problémem v léčbě PTL je fakt, že většina nemocných je v době stanovení diagnózy pokročilého věku s přidruženými komorbiditami a intenzivní léčba by pro tyto nemocné mohla být z hlediska výskytů komplikací vysoce riziková. V neposlední řadě jsou problematické časté relapsy v neobvyklých lokalizacích, nutnou součástí léčby by tedy měla být profylaktická opatření s cílem snížení výskytů relapsů, a to zejména ve druhém varleti a v CNS. V současné době sestává doporučená léčba 1. linie z kombinace několika léčebných modalit, a to z orchiektomie, chemoimunoterapie, profylaktické radioterapie nepostiženého varlete a profylaxe CNS relapsu [1,10,12,14,30].

Léčebné modalitty u primárních testikulárních lymfomů

Orchiektomie

Orchiektomie má dvojí význam – je nezbytná k získání tkáně k histologickému vyšetření, tedy k diagnos-

tice lymfomu, a navíc je důležitým prvotním léčebným opatřením, které vede k odstranění primárního tumoru [33,34]. I když je většina nemocných diagnostikována v lokalizovaných stádiích a postižení varlete je často jedinou lézí (jedná se tedy o stadium IE), je samotná orchiektomie nedostatečná a naprostá většina nemocných bez další systémové léčby progreduje či relabuje (50–80 %, asi 1/3 relapsů v CNS či v kontralaterálním varleti), a to i v případech, že je orchiektomie následována radioterapií druhého varlete či regionálních uzlin. Pětileté přežití se pohybuje kolem 10 % [5,6,9,11,12,16,21]. Tento fakt jen dokazuje to, že lymfomy je třeba od počátku považovat za systémová onemocnění a u naprosté většiny pacientů i v lokalizovaných stádiích je lokální léčba zcela nedostatečná (zejména u lymfomů agresivních).

Systémová chemoterapie

Nedostatečný efekt „lokoregionální“ léčby (orchiektomie ± RT) vedl k začlenění systémové chemoterapie do léčby PTL i u nemocných v časných stádiích. Několik studií potvrdilo, že stejně jako u ostatních agresivních lymfomů, i nemocní s PTL profitují z léčby obsahující antracykly (prodloužení PFS i OS) [27,29,35]. Nejčastěji je používán režim CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison). V porovnání se samotnou lokální léčbou přidání chemoterapie sice zlepšilo výsledky léčby PTL, ale přesto z dlouhodobého hlediska nevedlo k dostatečné kontrole onemocnění. V některých studiích byl medián OS velmi krátký (medián 29–31 měsíců) stejně jako medián období do progresu (17–32 měsíců). Hlavním důvodem selhání léčby jsou četné relapsy, zejména extranodální [6,14,27,33,35].

Přelomovým léčebným opatřením pro B-NHL (B-cell non hodgkin's lymphoma) bylo přidání monoklonální protilátky antiCD20 rituximabu k chemoterapii (chemoimunoterapie). Rituximab je standardní součástí mnohých léčebných schémat u CD20 pozitivních lymfoproliferací a jeho kombinace s chemoterapií (nejčastěji v režimu R-CHOP) statisticky významně zlepšila celkové léčebné odpovědi, období do progresu i celkové přežití u mnohých B-NHL včetně DLBCL [13,36–38]. Logickým krokem bylo tedy uplatnění chemoterapie R-CHOP i u pacientů s PTL, u nichž se dominantně jedná o DLBCL. Na rozdíl od ostatních forem DLBCL není ale efekt přidání rituximabu u PTL zcela jednoznačný. Některé studie sice ukázaly, že nemocní z R-CHOP jednoznačně profitují (prodloužení PFS, OS i snížení incidence relapsů obecně), některé další ale tento fakt nepotvrdily [7,10,16,27,39]. Hlavním problémem i v éře rituximabu u PTL zůstávají (v případě nepoužití profylaktických léčebných opatření – viz dále) opět relapsy v kontralaterálním varleti a v CNS [7,10,16]. Primární testikulární lymfomy byly dle recentní publikace zkoumající faktory predisponující k CNS relapsům u nemocných s DLBCL léčených rituximabem identifikovány jako jeden z hlavních rizikových faktorů pro CNS relaps (vedle klinického stadia, IPI, PS, LDH, postižení kostní dřeně a více než 1 extranodální tkáně a B příznaků) [40]. Mnohé práce ukazují, že podání rituximabu ve stan-

dardním dávkování (375 mg/m²) nevede k dosažení účinných koncentrací v mozkomíšním moku zejména pro horší prostupnost velké molekuly rituximabu přes hematoencefalickou bariéru. Rituximab je tedy v rámci profylaxe CNS relapsů nedostatečně efektivní [7,16,18,39]. To, zda nemocní s PTL z podání rituximabu skutečně profitují, by mohla jednoznačně potvrdit pouze prospektivní randomizovaná studie. Vzhledem k nízké četnosti výskytu PTL je však její realizace velmi obtížná. V současné době je rituximab standardní součástí systémové chemoterapie 1. linie (v rámci režimu R-CHOP), a to vzhledem k příznivým výsledkům léčby ve výše uvedených studiích u B-NHL i PTL [7,10,13,27].

Profylaktická radioterapie kontralaterálního varlete

Výskyt relapsů v kontralaterálním varleti je uváděn až ve 45 % případů, navíc může jít i o komplikaci pozdní (až 42 % riziko v 15 letech) [12]. Hlavní léčebnou modalitou, která vedla k významnému snížení rizika relapsu v nepostiženém varleti, je jeho profylaktické ozáření. Profylaktická radioterapie je u PTL navíc spojena s významným zlepšením PFS i OS [5,10–12,26,28,35,41]. Jako samostatná modalita (resp. v kombinaci s orchiektomií) je však RT zcela nedostatečná. Na zvážení zůstává pouze v případě lokalizovaného postižení u nemocného, u kterého vzhledem k věku či závažným komorbiditám není možné podání intenzivní systémové léčby [1,5,6,11,16,21]. V současné době je RT nepostiženého varlete standardní součástí léčebného schématu (nejčastěji v dávce 30 Gy podávané frakcionovaně) jako konsolidační léčba po skončení chemoimunoterapie. V případě pacientů ve stadiu IIE s paraaortální masou je na zvážení i RT této oblasti (tzv. involved field – IF RT), i když v éře CT/PET vyšetření by RT byla použita jen v případě PET pozitivního rezidua [10,13].

Prevence relapsů v centrálním nervovém systému

Nemocní s testikulárními DLBCL mají na rozdíl od ostatních typů DLBCL významně vyšší riziko relapsů v CNS. Kumulativní incidence CNS relapsů ostatních typů DLBCL je uváděna kolem 5 %, incidence relapsů u PTL se pohybuje až kolem 44 % (v obou případech jde o data v případě nepoužití CNS profylaxe) [12,16,28,42].

Pro pacienty s DLBCL bylo německou skupinou nově publikováno skóre pro odhad rizika relapsu lymfomu v CNS (tzv. CNS-IPI skóre). Na základě přítomnosti 6 rizikových faktorů (věk > 60 let, elevace LDH, PS > 1, Ann Arbor stadium III nebo IV, více než 1 extranodální postižení a postižení ledvin a/nebo nadledvin) byli nemocní dle jejich počtu rozděleni do 3 skupin, významně se lišících pravděpodobností relapsu v CNS ve 2 letech (skupina s nízkým [0–1], středním [2–3] a vysokým [4–6] rizikem relapsu: 0,6 % vs 3,4 % vs 10,2 %). Dle CNS-IPI skóre, které by mělo být součástí vstupního hodnocení prognózy pacientů s DLBCL, by nemocní s vysokým rizikem CNS relapsu měli jako součást léčby 1. linie ob-

držet i profylaxi postižení CNS. Výsledky německé skupiny byly ověřovány nezávislou kontrolní skupinou čerpající data z databáze pacientů z Britské Kolumbie, a v této, na rozdíl od německé skupiny, byly testikulární lymfomy samostatným významným rizikovým faktorem pro relaps v CNS. Jako vysvětlení se nabízí fakt, že nemocní s PTL z německé skupiny obdrželi CNS profylaxi (intratekální aplikaci), možný je také vliv selekce pacientů (nemocní z německé skupiny pocházejí z klinických studií) [16,43]. Primární testikulární lymfomy byly jako nezávislý rizikový faktor relapsu v CNS identifikovány i v dalších publikacích zkoumajících rizika CNS relapsů u pacientů s DLBCL v éře rituximabu [40,44].

Některé práce identifikovaly rizikové faktory pro CNS relaps konkrétně u pacientů s PTL. Patří mezi ně pokročilé klinické stadium, současné postižení urogenitálního traktu (ledvin nebo nadledvin – riziko postižení CNS až v 75 % – či močovoudu), léčba bez rituximabu a v neposlední řadě nepoužití CNS profylaxe [7,16,30,39]. K relapsům v CNS dochází u pacientů s PTL nejčastěji do 1–2 let po léčbě, výjimkou však nejsou ani relapsy pozdní, i po 10 letech [12,16]. Nemocní s CNS relapsem mají větší infaustní prognózu s mediánem přežití kolem několika měsíců [10,34]. Nejčastějším místem relapsu u PTL je mozkový parenchym, i když práce Kriedela et al prokázala, že i lokalita a doba relapsu závisí na klinickém stadiu. Nemocní s pokročilým stadiem měli významně častěji postiženy mozkomíšní obaly a relabovali časně v porovnání s pacienty v lokalizovaných stadiích PTL [1,2,12,16,39]. Je tedy zcela jasné, že u všech nemocných s PTL je nutná profylaktická léčba, která by snížila riziko CNS postižení. To, jaká forma profylaxe je nejvhodnější, je stále diskutováno. V minulosti prováděné profylaktické ozáření CNS je opuštěno – k dispozici nejsou data o jednoznačné účinnosti této modality, navíc je RT CNS spojena s vysokým rizikem pozdní neurologické toxicity zejména u starších nemocných [12,18]. Z dalších možností se nabízí intratekální aplikace cytostatik (metotrexátu – MTX) či intravenózní podání vysokodávkovaného metotrexátu (HD-MTX – high-dose MTX) nebo jejich kombinace.

U nemocných s DLBCL se zdá, že slibnější výsledky přináší podání vysokodávkovaného metotrexátu: ve studii Calimeriho et al žádný nemocný z 242 pacientů s DLBCL (s vysokým CNS-IPI skóre) po podání HD-MTX (± intratekální aplikace) nezrelaboval na rozdíl od pacientů, u kterých byla provedena pouze intratekální aplikace (a/nebo byli zcela bez CNS profylaxe). Podání HD-MTX bylo navíc spojeno s významně delším PFS i OS. Tento fakt má několik vysvětlení – protože většina relapsů je parenchymatózních, je intratekální aplikace pravděpodobně méně účinná pro nedostatečný průnik do mozkových tkání. Naproti tomu vysoké dávky MTX se využívají v léčbě primárních CNS lymfomů i v léčbě relapsů lymfomů v CNS. Dalším benefitem jistě může být i terapeutický vliv režimu s MTX na primární lymfom [18,45]. Příznivý vliv HD-MTX u nemocných s agresivními lymfomy byl potvrzen i v dalších studiích [42,46,47].

I když intratekální aplikace u nemocných s PTL (z nichž většinu tvoří právě DLBCL) výrazně snížila incidence CNS relapsů (v 5 letech 6 % ve studii Vitolo et al), zdá se, že její efekt není dostatečný, neboť část nemocných i přesto v CNS relabuje [2,6,10,12,28,41]. Naproti tomu se podání HD-MTX i u nemocných s PTL zdá být přínosnější – incidence relapsů je významně nižší (totéž platí i pro kombinaci HD-MTX s aplikací intratekální). Podání HD-MTX významně zlepšilo i přežití nemocných s PTL, a to právě díky snížení výskytu CNS relapsů i díky léčebnému vlivu na samotný lymfom [30–32,48].

Zda je podání HD-MTX (ev. i se současnou intratekální aplikací) skutečně výhodnější než samotná intratekální aplikace, je však nutné potvrdit v prospektivních studiích, které nyní pro nemocné s DLBCL včetně pacientů s PTL nemáme k dispozici. Nejasné jsou výsledky studie IELSG-30 zkoumající efekt intratekálního liposomálního cytozin-arabinozidu v kombinaci s HD-MTX u nemocných s PTL [1,10]. Podání HD-MTX má ale i svoje limity – jde zejména o nezanedbatelnou toxicitu, a to jak hematologickou, tak nefematologickou (dominuje nefrotoxicita a hepatotoxicita). Tato léčba tedy jistě není vhodná pro nemocné s poškozením orgánových funkcí. Věk je také určitým limitem, neboť starší nemocní mají častěji příznaky orgánové dysfunkce. Ze znalostí rutinní praxe je však podání HD-MTX staršímu pacientovi (nad 65 let) bez přidružených závažných onemocnění možné, dávku je třeba upravit (redukovat) s ohledem na aktuální clearance kreatininu, zachovat všechna preventivní opatření během podání MTX včetně intenzivní hydratace a pečlivě nemocného klinicky i laboratorně monitorovat.

Rozhodnutí o CNS profylaxi u PTL tedy spíše náleží konkrétnímu pracovišti, stále více se ale začíná uplatňovat CNS profylaxe kombinovaná.

Doporučená léčba 1. linie pro pacienty s primárními testikulárními lymfomy

V současné době sestává doporučená léčba 1. linie z kombinace několika léčebných modalit, a to z orchiektomie, z chemoterapie obsahující antracykliny a monoklonální antiCD20 protilátku rituximab (6 cyklů R-CHOP + 2krát rituximab), dále z radioterapie kontralaterálního varlete v dávce 30–36 Gy (a ev. i RT regionálních uzlin ve stadiu IIE) s cílem eliminace relapsu v této lokalitě, a poslední součástí léčebného protokolu je léčba sloužící jako profylaxe postižení/relapsu PTL v CNS. Jde o intratekální podání cytostatik či intravenózní podání vysokodávkovaného metotrexátu, popř. kombinace obojího. Intratekální aplikace zahrnuje podání MTX (některá pracoviště aplikují i cytozin-arabinozid a hydrokortizon) a probíhá současně s chemoimunoterapií (tedy celkem 6 podání, většinou v den 1 každého cyklu chemoterapie). Schémata vysokodávkovaného MTX se mohou mírně lišit, v rámci CNS profylaxe u agresivních NHL je doporučována dávka MTX 3–3,5 g/m² v den 1 každého cyklu. V rutinní praxi jde většinou o podání 2 cyklů MTX, a to jako cyklus 4 a cyklus 8 alternující s R-CHOP. Podání MTX vy-

žaduje normální renální funkce, dostatečnou hydrataci, alkalizaci moči a „rescue“ fázi leukovorinem do poklesu sérové koncentrace metotrexátu pod stanovený limit, který je většinou 0,05 μmol/l. Léčba HD-MTX je určena především pro mladší nemocné či starší pacienty, ale bez závažných komorbidit [1,10,13,16,18,26,27,32,46].

Hlavní studií, od které je léčba 1. linie pro PTL odvozena, je prospektivní studie fáze II z roku 2011 (studie IELSG-10), do které bylo zařazeno 53 pacientů s nově diagnostikovanými PTL. Tito nemocní byli léčeni 6–8 cykly R-CHOP, RT nepostiženého varlete (a RT regionálních uzlin ve stadiu IIE) a 4 cykly intratekální aplikace MTX. Tyto výsledky léčby jsou ty nejlepší z dosud publikovaných 98 % nemocných dosáhlo kompletní remise, 5leté PFS bylo 74 % a OS 85 %, toxicita léčby byla přijatelná. Při mediánu sledování 65 měsíců zrelabovalo 9 pacientů, 7 z nich v extranodálních lokalizacích. Relaps v CNS byl zaznamenán u 3 nemocných, ale u žádného nemocného nedošlo k návratu choroby v kontralaterálním varleti [10]. Nově byla publikována data při 9letém mediánu sledování tohoto souboru a u těchto nemocných nedošlo k dalšímu nárůstu počtu relapsů v CNS [49]. Hlavní limity této studie spočívají v tom, že zařazení byli pouze nemocní ve stadiu I a II a jejich počty jsou nízké. Přesto zůstává dosud největší prospektivní studií s nejlepšími léčebnými výsledky, která je u nemocných s PTL k dispozici.

Relabované a refrakterní primární testikulární lymfomy

Pacienti s relabovanými či refrakterními (R/R) PTL zůstávají skupinou, u které neexistuje jednoznačné léčebné doporučení. V případech primární progresy/časného relapsu a celkově dobrého klinického stavu nemocného je na místě použití některého ze „záchranných“ léčebných režimů používaných obecně pro pacienty s R/R agresivními lymfomy (nejčastěji na bázi platinových režimů) a ev. i konsolidace vysokodávkovanou chemoterapií s podporou periferních kmenových buněk (autologní transplantace periferních kmenových buněk/autologous stem cell transplantation – ASCT). S touto léčbou jsou však vzhledem k nízkým počtům nemocných, kteří jsou většinou starší 65 let, jen omezené zkušenosti [8]. Léčba relapsů či refrakterních onemocnění zůstává vždy přísně individualizovaná s přihlédnutím k celkovému stavu nemocného a k ev. toxickým projevům předchozí léčby. Zůstává ale faktem, že nemocní s R/R PTL jsou vysoce rizikovou skupinou s extrémně špatnou prognózou (medián přežití od relapsu je uváděn mezi 2–12 měsíci) [9,32,34].

Hodnocení léčebné odpovědi, restaging

Standardním postupem u PTL, stejně jako u jiných ne Hodgkinských lymfomů, je hodnocení léčebné odpovědi jak v průběhu léčby, tak po jejím ukončení. Restaging by měl vždy zahrnovat stejné vyšetřovací postupy (zejména typ zobrazovacích vyšetření), které byly použity v rámci vstupních stagingových vyšetření. Léčebná odpověď může být poté hodnocena jako kompletní či částečná

remise, stabilní choroba, nebo mohou být splněna kritéria progresu onemocnění [22]. Sledování nemocných s PTL po skončení léčby by mělo být jistě dlouhodobé pro riziko výskytu pozdních relapsů.

Závěr

I když jsou PTL vzácnou diagnózou, je třeba na ni v případě nebolestivého zvětšení varlete a při patologickém nálezů na ultrasonografickém vyšetření vždy myslet. U mužů nad 60 let jsou stále nejčastější malignitou postihující testes vůbec. Včasná orchiektomie je stěžejní pro rychlé a správné stanovení diagnózy a je nezbytnou součástí léčby. Ta sestává z několika modalit – vedle systémové chemoimunoterapie jsou to profylaktické léčebné postupy, a to radioterapie kontralaterálního varlete a profylaxe postižení CNS. I když tato kombinovaná léčba zvýšila procento celkových léčebných odpovědí a významně prodloužila období bez progresu i celkové přežití, problémem u pacientů s PTL jsou časté relapsy, a to zejména extranodální včetně CNS. Velmi diskutovanou otázkou je tedy zejména hledání optimálního léčebného postupu v rámci CNS profylaxe. Jako dosud nejefektivnější se jeví kombinace intratekální aplikace MTX a intravenózní podání vysokodávkovaného MTX. Prognóza pacientů s PTL tak zůstává i nadále méně příznivá, než je tomu u většiny ostatních typů B ne Hodgkinových lymfomů (resp. DLBCL). I když léčba PTL náleží specializovaným hematologickým centřům, je jistě zejména v době prvního kontaktu s pacientem a při diagnostice nutná mezioborová spolupráce.

Podpořeno programem PROGRES Q40/08 a RVO MZ ČR (FNHK, 00179906).

Literatura

- Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood* 2014; 123(4): 486–493. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-10-530659>>.
- Vitolo U, Ferreri AJ, Zucca E. Primary testicular lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 65(2): 183–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.08.005>>.
- Horne MJ, Adeniran AJ. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Testis. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(10): 1363–1367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2010-0158-RS>>.
- Kraan W, van Keimpema M, Horlings HM et al. High prevalence of oncogenic MYD88 and CD79B mutations in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2014; 28(3): 719–720. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.348>>.
- Gundrum JD, Mathiason MA, Moore DB et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study on the incidence, natural history, and survival comparison with primary nodal counterpart before and after the introduction of rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27(31): 5227–5232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.22.5896>>.
- Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP et al. Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. *Cancer* 2000; 88(1): 154–161. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000101\)88:1<154::AID-CNCR21>3.0.CO;2-T](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000101)88:1<154::AID-CNCR21>3.0.CO;2-T)>.
- Deng L, Xu-Monette ZY, Lohgavi S et al. Primary testicular diffuse large B-cell lymphoma displays distinct clinical and biological features for treatment failure in rituximab era: a report from the International PTL Consortium. *Leukemia* 2016; 30(2): 361–372. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.237>>.
- Hasselblom S, Ridell B, Wedel H et al. Testicular lymphoma – a retrospective, population-based, clinical and immunohistochemical study. *Acta Oncol* 2004; 43(8): 758–765. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/02841860410002851>>.
- Tondini C, Ferreri AJ, Siracusano L et al. Diffuse large-cell lymphoma of the testis. *J Clin Oncol* 1999; 17(9): 2854–2858. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2854>>.
- Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29(20): 2766–2772. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.4187>>.
- Zouhair A, Herrmann E, Ugurluer G et al. Primary testicular lymphoma. *Swiss Med Wkly* 2010; 140: w13076. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4414/SMW.2010.13076>>.
- Zucca E, Conconi A, Mughal T et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(1): 20–27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.11.141>>.
- Belada D, Trněný M (eds) et al. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy III. 4th ed. HK Credit: Hradec Králové 2009. ISBN 978–80–86780–42–9.
- Pectasides D, Economopoulos T, Kouvatseas G et al. Anthracycline-based chemotherapy of primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: the hellenic cooperative oncology group experience. *Oncology* 2000; 58(4): 286–292. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000012114>>.
- Lagrange JL, Ramaioli A, Theodore CH et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective study of 84 patients treated in the French anticancer centres. *Ann Oncol* 2001; 12(9): 1313–1319. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1023/A:1012224123385>>.
- Kridel R, Telio D, Villa D et al. Diffuse large B-cell lymphoma with testicular involvement: outcome and risk of CNS relapse in the rituximab era. *Br J Haematol* 2016; 176(2): 210–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14392>>.
- Booman M1, Szuhai K, Rosenwald A et al. 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* 2008; 216(2): 209–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/path.2399>>.
- Hrudková M, Belada D, Smolej L et al. Primární lymfomy centrálního nervového systému. *Vnitř Lék* 2010; 56(8): 795–800.
- Tilly H, Morschhauser F, Salles G et al. Phase 1b study of lenalidomide in combination with rituximab-CHOP (R2-CHOP) in patients with B-cell lymphoma. *Leukemia* 2013; 27(1): 252–255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/leu.2012.172>>.
- Armand P. Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood* 2015; 125(22): 3393–3400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-02-567453>>.
- Lokesh KN, Sathyanarayanan V, Kuntegowdanahalli CL et al. Primary Diffuse large B-Cell lymphoma of testis: A single centre experience and review of literature. *Urol Ann* 2014; 6(3): 231–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0974-7796.134277>>.
- Sýkorová A, Pytlík R, Móciková H et al. Hodnocení klinického stadia a léčebné odpovědi u maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny na základě revidovaných kritérií z roku 2014 (Luganská klasifikace). *Klin Onkol* 2016; 29(4): 295–302.
- Abrahámová J. Testikulární zhoubné nádory – jsme snad u konce cesty? *Vnitř Lék* 2014; 60(Suppl 2): S8–S14.
- Vural F, Cagiran S, Saydam G et al. Primary testicular lymphoma. *J Natl Med Assoc* 2007; 99(11): 1277–1282.
- Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has “high-risk” disease? *Blood* 1994; 83(5): 1165–1173.
- Mazloom A, Fowler N, Iyengar P et al. Primary Testicular Diffuse Large B-Cell Lymphoma, M.D. Anderson Cancer Center Experience. *Blood* 2009; 114: 2697 (abstract).
- Mazloom A, Fowler N, Medeiros LJ et al. Outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma of the testis by era of

treatment: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2010; 51(7): 1217–1224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428191003793358>>.

28. Park BB, Kim JG, Sohn SK et al. Consideration of aggressive therapeutic strategies for primary testicular lymphoma. *Am J Hematol* 2007; 82(9): 840–845. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ajh.20973>>.

29. Seymour JF, Solomon B, Wolf MM et al. Primary large-cell non-Hodgkin's lymphoma of the testis: a retrospective analysis of patterns of failure and prognostic factors. *Clin Lymphoma* 2001; 2(2):109–115.

30. Wang Y, Li ZM, Huang JJ et al. Three prognostic factors influence clinical outcomes of primary testicular lymphoma. *Tumour Biol* 2013; 34(1): 55–63. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13277-012-0510-4>>.

31. Avilés A, Nambo MJ, Cleto S et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(5): 386–389. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3816/CLM.2009.n.075>>.

32. Avilés A, Neri N, Huerta-Guzmán J et al. Testicular lymphoma: organ-specific treatment did not improve outcome. *Oncology* 2004; 67(3–4): 211–214. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000081319>>.

33. Lantz AG, Power N, Hutton B et al. Malignant lymphoma of the testis: a study of 12 cases. *Can Urol Assoc J* 2009; 3(5): 393–398.

34. Kim J, Yoon DH, Park I et al. Treatment of primary testicular diffuse large B cell lymphoma without prophylactic intrathecal chemotherapy: a single center experience. *Blood Res* 2014; 49(3): 170–176. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5045/br.2014.49.3.170>>.

35. Visco C, Medeiros LJ, Mesina OM et al. Non-Hodgkin's lymphoma affecting the testis: is it curable with doxorubicin-based therapy? *Clin Lymphoma* 2001; 2(1): 40–46.

36. Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7(5): 379–391. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70664-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70664-7)>.

37. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3121–3127. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1003>>.

38. Coiffier B, Lepage E, Briere J et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *Engl J Med* 2002; 346(4): 235–242. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011795>>.

39. Telio D, Villa D, Shenkier T et al. Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Testicular Involvement: Outcome and Risk of CNS Relapse in the Rituximab Era. *Blood* 2011; 118(21): Abstrakt 780.

40. Zhang J, Chen B, Xu X Impact of rituximab on incidence of and risk factors for central nervous system relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Leuk*

Lymphoma 2014; 55(3): 509–514. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3109/10428194.2013.811239>>.

41. Sarris AH, Vitolo U, Zucca E et al. Prospective Management of Primary Testicular Lymphoma (PTL) with Doxorubicin-Based Chemotherapy, Prophylactic Intrathecal (IT) Methotrexate and Radiotherapy (RT), but without Rituximab: Results from IELSG. *Blood* 2006; 108: Abstrakt 2454.

42. Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol* 2011; 12(13): 1258–1266. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70140-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70140-1)>.

43. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016; 34(26): 3150–3156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520>>.

44. Guirguis HR, Cheung MC, Mahrous M et al. Impact of central nervous system (CNS) prophylaxis on the incidence and risk factors for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era: a single centre experience and review of the literature. *Br J Haematol* 2012; 159(1): 39–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2012.09247.x>>.

45. Calimeri T, Cecchetti C, Vignat A et al. High-dose methotrexate (HD-MTX) as CNS prophylaxis significantly improves outcome in patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Ann Oncol* 2016; 27(6): 313–327. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw375>>.

46. Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer* 2010; 116(18): 4283–4290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25278>>.

47. Haioun C, Besson C, Lepage E et al. Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol* 2000; 11(6): 685–690.

48. Reinius M, Ahmad SS, Crawley C et al. High-Dose Methotrexate In The Treatment Of Primary Testicular Lymphoma. *Blood* 2013; 122(21): Abstrakt 5108.

49. Vitolo U, Chiappella A, Martelli M et al. Rituximab-CHOP plus intrathecal methotrexate and contralateral testis irradiation in untreated primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: long term results of the IELSG-10 trial. *Haematologica* 2014; 156: Abstrakt 475.

MUDr. Monika Motyčková, Ph.D.

✉ motyckova.monika@seznam.cz

IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové
www.fnhk.cz

Doručeno do redakce redakce 28. 3. 2017

Přijato po recenzi 9. 6. 2017