

PRIMÁRNÍ TESTIKULÁRNÍ LYMFOM: KLINICKOPATOLOGICKÁ MULTICENTRICKÁ RETROSPEKTIVNÍ STUDIE A DATA REGISTRU KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVÉ SKUPINY (KLS)

PRIMARY TESTICULAR LYMPHOMA: A CLINICOPATHOLOGIC MULTICENTRIC STUDY AND DATA FROM REGISTRY OF THE CZECH LYMPHOMA STUDY GROUP (CLSG)

VÁŠOVÁ I.¹, BOUDOVÁ L.², TRNĚNÝ M.³, PIRNOS J.⁴, BELADA D.⁵, JANKOVSKÁ M.⁶, MINAŘÍKOVÁ D.⁷, FAKAN F.², FABIÁN P.⁷, HES O.², ČERNÁ K.⁸, ČUŘÍK R.⁹, CAMPR V.¹⁰, HAMOUZOVÁ M.¹¹

¹ INTERNÍ HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO BOHUNICE

² PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN PLZEŇ

³ I. INTERNÍ KLINIKA VFN A I. LF UK PRAHA

⁴ ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, NEMOCNICE ČESKÉ BUDĚJOVICE

⁵ II. INTERNÍ KLINIKA-ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ

⁶ ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FNKV PRAHA

⁷ MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO

⁸ HEMATOONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ FN PLZEŇ

⁹ PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN OSTRAVA

¹⁰ PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN MOTOL

¹¹ DATA CENTRUM KLS

Souhrn

Východiska: Primární testikulární lymfom (TL) je vzácné onemocnění vyskytující se převážně ve vyšší věkové skupině. Vzácný výskyt vede poměrně často k diagnostickým a terapeutickým pochybnostem. **Metody:** Retrospektivně jsme hodnotili soubor 33 nemocných z registru KLS z hlediska histologického a klinického a dalších 31 případů zhodnocených histology v rámci rutinní nebo konzultační praxe. **Výsledky:** Histologicky jde převážně o difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) (91%). Nejčastěji byla diagnóza zachycena v klinickém stadiu I E A (60%), ve 2 případech bylo diagnostikováno současné postižení CNS. Léčba spočívala ve všech případech v orchiektomii, 27 (82%) nemocných bylo dále léčeno systémovou chemoterapií. Profylaxe CNS byla použita celkem u 13 (48%) nemocných. Profylaktické ozáření skrota absolvovalo 7 nemocných. Při mediánu sledování 26 měsíců je celkové přežití ve 2 letech 82% a 2leté přežití bez progresu 74%. K relapsu došlo u osmi z 33 nemocných, z toho u dvou, kteří nebyli po orchiektomii dále léčeni. **Závěry:** Primární TL je v typickém případě DLBCL postihující starší muže a většinou je diagnostikován v klinickém stadiu I bez systémových příznaků. Prognóza nemocných není však tak dobrá, jak je tomu u odpovídající rizikové skupiny nodálního lymfomu. Vyskytují se i pozdní, často extranodální relapsy nemoci a to zejména u nemocných nedostatečně léčených v úvodu.

Klíčová slova: primární testikulární lymfom, chemoterapie, profylaxe CNS.

Summary

Background: Primary testicular lymphoma (TL) is a rare disease diagnosed mostly in men older than 60 years. The sporadic occurrence of TL leads relatively often to doubts in both the diagnostics and the therapeutic approach. **Methods:** We retrospectively analyzed a sample of 33 patients from the Czech Lymphoma Study Group registry to assess the pathohistological and clinical characteristics in these cases. Another 31 cases were identified in the routine and consultation histology files. **Results:** Histological diagnosis was predominantly (91%) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). The most frequent clinical stage was I E A (60%), while 2 patients had initial CNS involvement. Treatment consisted in all cases of radical orchiectomy followed by chemotherapy in a majority of cases (82%). CNS prophylaxis was used in 13 patients (48%). Prophylactic irradiation of the contralateral testis was performed in 7 cases. The 2-year overall survival and progression-free survival reached 82% and 74%, respectively, in a median follow-up of 26 months. Eight of 33 patients have relapsed, 2 of them with no adjuvant treatment after orchiectomy. **Conclusions:** Primary TL is typically a diffuse large B-cell lymphoma occurring in old men, most of them presenting in stage I without systemic symptoms. The outcome of the TL patients appears to be worse than the results reported for nodal lymphomas. The late relapses, often extranodal, occur particularly in patients with inadequate initial treatment.

Key words: primary testicular lymphoma, chemotherapy, CNS prophylaxis.

Úvod:

Primární testikulární lymfom je vzácné onemocnění tvořící pouze 1-2% všech non-hodgkinských lymfomů (NHL) a 1-8 % všech nádorů varlat. Na rozdíl od germinálních nádorů, primární TL postihují především pacienty starší 60 let. U věkové skupiny nad 50 let jsou extranodální lymfomy nejčastějším nádorem varlat, zatímco u pacientů pod 30 let tvoří pouze 3% (1-3). Histologicky nacházíme u pacientů s TL především difúzní velkobuněčný B-lymfom, a to ve více než 90 % případů. Výjimečně jsou referovány i jiné subtypy NHL. Patrná je tendence k postižení druhostranného varlete, kůže, centrálního nervového systému i jiných extranodálních lokalizací (1,2,4-9). Známým rizikovým faktorem pro TL je zejména imunodeficit. Vzárustající incidence je pozorována u pacientů s AIDS. Lymfom může postihnout varlata i sekundárně v rámci diseminace primární nodálního onemocnění, což je charakteristické zejména pro vysoce agresivní Burkittův nebo lymfoblastický lymfom. Vzácný výskyt tohoto nádoru vede poměrně často k diagnostickým a terapeutickým pochybnostem. Optimální léčebnou strategii je obtížné stanovit, protože chybí prospektivní studie a většina publikovaných retrospektivních studií se týká malého počtu nemocných (10).

Ve sdělení předkládáme klinickopatologickou analýzu 33 nemocných z registru Kooperativní lymfomové skupiny a 31 případů zhodnocených zvláště pathology na 3 histologických pracovištích v České republice.

Materiál a metody:

Registru Kooperativní lymfomové skupiny shromažďuje údaje o nemocných s NHL léčených v 15 centrech od počátku roku 1999 dosud. Organizace práce registru byla popsána jinde (11). Pro potřeby této analýzy byly zpracovány údaje nemocných z registru KLS z let 1999 – 2005. Za toto období bylo zaregistrováno a analyzováno 33 nemocných s primárním TL, který byl definován jako klinicky dominantní testikulární postižení, což dovoluje zařazení nemocných i s pokročilejšími stadii nemoci. Navíc jsme analyzovali soubor dalších 31 případů zhodnocených histology v rámci rutinních i konzultačních hodnocení histologií na třech pracovištích v ČR (Šiklův patologicko-anatomický ústav FN Plzeň, Patologicko-anatomický ústav FN Brno-Bohunice, Patologicko-anatomický ústav FN Ostrava-Poruba.). Z těchto 64 případů byly s výjimkou 3 všechny centrálně histologicky přehodnoceny a reklasifikovány podle kritérií aktuální WHO klasifikace (12). U většiny případů, pokud byly dostupné parafinové bloky, byla provedena histochemická a imunohistochemická vyšetření včetně protilátek antiCD20, CD3, Ki-67, CD79a, CD23, CD30, CD5, CD7, granzym B, TIA-1, CD68, protilátky proti cytokeratinům, placentární alkalické fosfatáze. Ve 13 případech difúzního velkobuněčného B lymfomu byla PCR metodou detekována rearanže bcl2/Jha prokazující translokaci t(14,18).

Klinická data byla získána od zúčastněných center hlášením do registru KLS pomocí standardizovaných formulářů. Zahrnuty byly údaje o věku, pohlaví, hladině laktátdehydrogenázy, klinické stadium dle Ann Arbor, mezinárodním prognostickém indexu (IPI) (13), přítomnosti systémových B příznaků, performance status (ECOG), způsobu léčby, léčebné odpovědi, datum a stav při posledním kontaktu s nemocným. Pacienti podepsali informovaný souhlas se sběrem anonymizovaných dat pro potřeby registru KLS. Všichni nemocní byly stážováni podle Ann Arbor kritérií. Bilaterální postižení varlat bylo považováno za klinické stadium I.

Léčebná odpověď byla hodnocena podle International Workshop NHL Response Criteria (14). Veškerá hodnocení vstupního stagingu a odpovědi na léčbu byla založena na datech poskytnutých jednotlivými centry. Celkové přežití (OS) je definováno jako doba od diagnózy do data posledního kontaktu s nemocným či úmrtí z jakékoliv příčiny. Doba do progresu (PFS) je definována jako

doba od data diagnózy do relapsu/progrese nebo úmrtí. Pravděpodobnost přežití byla hodnocena pomocí analýzy přežívání, křivky přežití byly konstruovány metodou podle Kaplana Meierové (15). Pro statistickou analýzu byl použit software Statistica verze 7.0 (StatSoft 2005).

Výsledky:

Z 2427 nemocných zaregistrovaných v letech 1999-2005 v databázi KLS bylo postižení varlete v době diagnózy zjištěno u 40 (1,6%) nemocných. Jako primární testikulární lymfom bylo onemocnění označeno u 33 nemocných (1,3 %). Vstupní charakteristiky nemocných jsou uvedeny v tabulce č. 1.

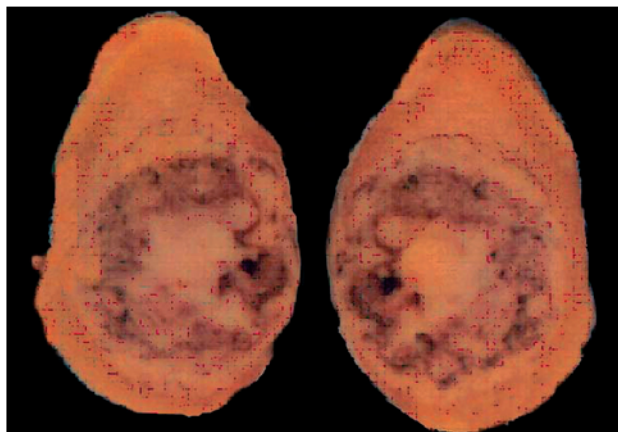
Tabulka č.1: Charakteristiky souboru v době diagnózy

Věk: medián (rozmezí)	69 (34-80) let
Klinické stadium	
- I	20 (61%)
- II	9
- III	1
- IV	3
IPI:	
- 0,1	28 (85%)
- 2,3	5
Histologie:	
- DLBCL	30 (91%)
- Folikulární B NHL	1
- Periferní T lymfom	1
- Lymfoblastický lymfom	1
ECOG	
- < 1	28 (85%)
- > 1	5
B symptomy	3 (9%)
Zvýšená LDH	8 (24%)

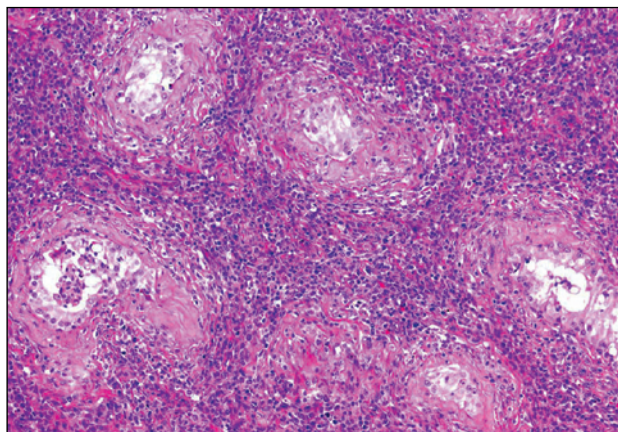
Histologická charakteristika. 30 případů (91%) souboru 33 nemocných z registru KLS bylo definitivně klasifikováno jako difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL), 1x šlo o periferní T lymfom, 1x o T-imunoblastický lymfom a 1x o folikulární B lymfom. V souboru 31 nemocných hodnoceném navíc pathology byly histologické nálezy obdobné. 29 (93%) případů DLBCL, 1x myelom a 1x chronická lymfatická leukémie. Celkově na základě druhého čtení biopsií byla diagnóza reklasifikována u 5 z 58 případů (9%). Makroskopicky léze kolísají od tumorů menších než 1 cm po kompletně infiltrované varle s prorůstáním tumoru přes obaly (obr.1). Mikroskopicky jde většinou nejdříve o intertubulární růst bez destrukce (obr.2), který se později mění na difúzní, vyplňující a destruuující tubuly (obr.3). Buňky difúzního velkobuněčného B lymfomu byly většinou CD20 a CD79a pozitivní centroblasty a imunoblasty. Bcl-2/Jha rearanže byla detekována pomocí PCR v 1 případě ze 13 analyzovaných difúzních velkobuněčných lymfomů.

Klinické charakteristiky. Medián věku souboru KLS je 69 let s rozmezím od 34 do 80 let, klinické stadium I s postižením pouze ve varleti bylo zjištěno u 20/33 (61%) nemocných, v jednom z těchto případů byla postižena obě varlata, 9 x klinické stadium II s postižením ilických, retroperitoneálních nebo tříselných uzlin, klinické stadium III 1x a 3x klinické stadium IV, kdy kromě postižení varlete byla v úvodu diagnostikována infiltrace CNS. B symptomy byly přítomny pouze ve 3 případech. IPI 0,1 ve 28 případech, IPI 2 ve 3 a IPI 3 2x.

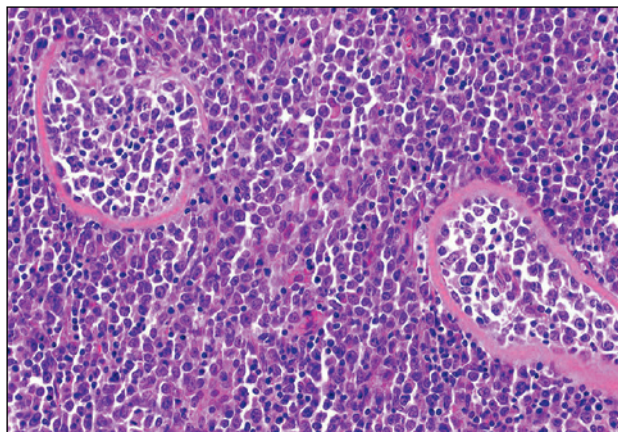
Léčba a léčebné výsledky. (tabulka č. 2) Všichni pacienti podstoupili radikální orchiektomii, 6 nemocných nebylo dále primárně nijak léčeno, 27 (82%) z 33 nemocných bylo následně léčeno



Obrázek č. 1: Varle částečně infiltrované lymfomem



Obrázek č. 2: intertubulární růst testikulárního lymfomu



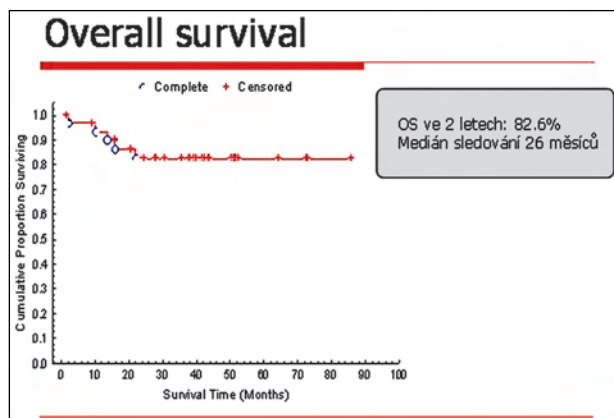
Obrázek č. 3: destrukce kanálků varlete a jejich vyplnění lymfomovými buňkami

systémovou chemoterapii (21x CHOP, 2x COP, 1x PROMACE-Cytabom, VAD, ESAP, vysokodávkovaný MTX+procarbazin). Profylaxe CNS byla použita celkem u 13 (48%) nemocných, z toho 11 x intrathekální aplikace chemoterapie, 4x profylaktické ozáření CNS a 2 nemocní absolvovali obojí. Profylaktické ozáření skrota resp. solitárního varlete absolvovalo 7 nemocných. Při mediánu sledování žijících nemocných 26 měsíců je celkové přežití (OS) ve 2 letech 82% a 2leté přežití bez progresu (PFS) 74% (obr. 4 a 5). K relapsu došlo u osmi (24%) nemocných, z toho

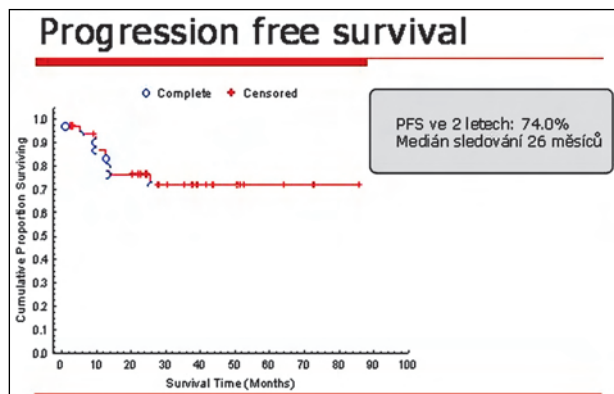
Tabulka č.2: Primární léčba

Orchiektomie	33 (100%)
Systémová chemoterapie	27 (82%)
- CHOP	21 (78%)
- ESHAP	1
- COP	2
- HD MTX	1
- jiné	2
Intrathekální profylaxe:	11 (33%)
Radioterapie profylaktická	
- CNS	4 (12%)
- Kontralaterální varle	7 (21%)
Antracyklinová chemoterapie + profylaxe CNS	13 (39%)

u dvou, kteří nebyli po orchiektomii dále nijak léčeni a pouze dva z relabovaných nemocných absolvovali profylaxi buď CNS, nebo druhého varlete. Zemřelo 5 nemocných z 33, 4x byla příčinou úmrtí progresu onemocnění a jeden nemocný zemřel v první remisi na CMP s následnou bronchopneumonií. Relapsy byly jak uzlinové, tak extranodální. Dva z těchto relapsů vznikly v CNS 16 a 26 měsíců od diagnózy. U jednoho z těchto nemocných došlo k pozdnímu intraparenchymovému relapsu v CNS přes intrathekální profylaxi, po záchranné léčbě chemoterapií s vysokodávkovaným metotrexátem je již dalších 20 měsíců v remisi. Ve skupině 31 pacientů hodnocených patologi, u kterých se podařilo získat některá klinická data došlo v průběhu nemoci u 4 pacientů k relapsu v CNS.



Obrázek č. 4



Obrázek č. 5

Diskuze:

Vzhledem ke vzácnému výskytu primárních lymfomů varlat nebyla dosud publikována prospektivní studie řešící tuto diagnózu a je obtížné stanovit optimální léčebnou strategii. Největší retrospektivní mezinárodní studie byla publikována Zuccou a spol. v roce 2003 za IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group) na 373 pacientech s primárním TL (10). V literatuře jinak nacházíme jen menší retrospektivní studie několika desítek nemocných s TL. U nemocných s primárním TL je v literatuře uváděna špatná prognóza, zejména u pacientů v klinickém stadiu III-IVe, ale i nemocní s klinickým stadiem IE a s nízkým rizikem dle IPI nemají prognózu tak dobrou jako odpovídající skupina nemocných s nodálními lymfomy. Je to dáno poměrně vysokým výskytem pozdních relapsů, ze kterých významná část postihuje CNS a jiné extranodální lokalizace včetně kontralaterálního varlete (6,16). Tato pozorování, zejména pozdní a celkově frekventnější relapsy v CNS, se potvrdila i v naší retrospektivní studii, i když k vzhledem k menšímu počtu nemocných i poměrně krátké době sledování nejsou naše data tak evidentní. Příčina vysokého počtu extranodálních relapsů u tohoto typu lymfomu není známa (16,17). Významná je pravděpodobně exprese adhezních molekul, ze které vyplývá špatná adheze lymfomových buněk k extracelulární matrix (18,19). Navíc varle i CNS jsou lokalizace chráněné krevní bariérou před působením chemoterapie i imunosurveillance zprostředkovanou T lymfocyty (20). Výsledky celkového přežití i doby do progresu našeho souboru se jeví lepší než zejména dříve publikovaná data. Tato skutečnost je krom kratší doby sledování a nevelkým počtem pacientů dána pravděpodobně tím, že většina našich nemocných byla po orchiektomii dále systémově léčena antracyklinovým režimem a poměrně velká část jich absolvovala i profylaxi CNS. V dříve publikovaných pracích často nemocní krom orchiektomie absolvovali pouze radioterapii na paraaortální a pánevní uzliny (21). Přínos adjuvantního podání systémové chemoterapie a zejména antracyklinových režimů byl prokázán (22,23). Na základě výsledků studií prokazujících přínos kombinace chemoterapie s rituximabem u DLBCL se dá předpokládat její vyšší účinnost i u TL (24,25). Z publikovaných dat vyplývá časté postižení druhého var-

lete v průběhu nemoci. V našem souboru jsme pozorovali pozdější relaps v kontralaterálním varleti pouze v jednom případě, ale na velkém souboru Zuccy a spol. bylo toto riziko významně vyšší u nemocných, kteří neabsolvovali profylaktické ozáření skrota (10). Vysoká četnost relapsů v CNS a to i u nemocných, kteří absolvovali systémovou léčbu antracyklinovým režimem, je dostatečně zdokumentována, a proto je jako standardní součást léčby doporučována profylaxe CNS, přinejmenším intrathekální chemoterapií (26-28). Role intrathekální chemoterapie v CNS profylaxi však není u TL jednoznačná, zejména z důvodu častějšího intraparenchymového než meningeálního postižení (10,29,30). Další používanou a studovanou možností je profylaktické použití vysokodávkovaného methotrexátu (31).

V optimálním případě by tedy měl být pacient s TL léčen orchiektomií a následně systémovou imunochemoterapií s antracyklinem (režim R-CHOP) s použitím profylaxe CNS a kontralaterálního varlete (intrathekální chemoterapie a ozáření skrota). Problémem v použití tohoto poměrně náročného léčebného postupu i u nemocných v klinickém stadiu I jsou však vyšší věk a častá komorbidita pacientů.

Ze specifických biologických vlastností a průběhu TL vyplývá i rozšíření vstupního vyšetření těchto pacientů, kde je kromě standardních stagingových vyšetření vhodné vyšetření CNS (mozkomíšní mok a u symptomatických nemocných CT nebo MR vyšetření mozku) a sonografické vyšetření kontralaterálního varlete.

Závěry.

Primární TL je v typickém případě difúzní velkobuněčný B lymfom, vyskytuje se ve vyšší věkové skupině a ve velké většině případů je diagnostikován v klinickém stadiu I bez systémových příznaků. Prognóza nemocných není však tak dobrá, jak je tomu u odpovídající rizikové skupiny nodálního lymfomu, vyskytují se i pozdní relapsy nemoci a to zejména u nemocných nedostatečně léčených v úvodu.

Poděkování

Práce byla podpořena grantem IGA MZ ČR: NR8231-3

Literatura

- Moller MB, d'Amore F, Christensen BE: Testicular lymphoma: A population-based study of incidence, clinicopathological correlations and prognosis. The Danish Lymphoma Study Group, LYFO. Eur J Cancer 1994; 30A:1760-1764.
- Shahab N, Doll DC: Testicular lymphoma. Semin Oncol 1999; 26:259-269.
- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, et al: Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas: Part 1. Gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann Oncol 1997;8:727-737.
- Salem YH, Miller HC: Lymphoma of genitourinary tract. J Urol 1994;151:1162-1170.
- Ferry JA, Harris NL, Young RH, et al: Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord: A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. Am J Surg Pathol 1994;18:376-390.
- Fonseca R, Habermann TM, Colgan JP, et al: Testicular lymphoma is associated with a high incidence of extranodal recurrence. Cancer 2000;88:154-161.
- Crellin AM, Hudson BV, Bennett MH, et al: Non-Hodgkin's lymphoma of the testis. Radiother Oncol 1993; 27:99-106.
- Martenson JA Jr, Buskirk SJ, Ilstrup DM, et al: Patterns of failure in primary testicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1988;6:297-302.
- Tondini C, Ferreri AJM, Siracusano L, et al: Diffuse large lymphoma of the testis. J Clin Oncol 1999;17:2854-2858.
- Zucca E, Conconi A, Mughal TI, 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;21:20-27.
- Trněný M, Vášová I, Kozák T, et al: Význam klinického registru nemocných s lymfomy – přínos, možnosti a limitace. Signifikance of lymphoma clinical registry – information potential and limits. Klinická onkologie Supl. 2004, str. 84-87.
- Jaffe ES, Hartus NL, Stein H, Vardiman JW: World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001.
- The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-994.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al: Report of an International workshop to standardise response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol 1999;17:1244-1253.
- Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-481.

16. 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;2:109–115
17. Lippuner T, Gospodarowicz M, Pintillie M, et al: Testicular lymphomas: Pattern of failure after long term follow-up. *Ann Oncol* 1999;10:68,(suppl. Abstr 234)
18. Drillenburger P, Pals ST: Cell adhesion receptors in lymphoma dissemination. *Blood* 2000; 95:1900–1910
19. Horstmann WG, Timens W: Lack of adhesion molecules in testicular diffuse centroblastic and immunoblastic B cell lymphomas as a contributory factor in malignant behavior. *Virchows Arch* 1996; 429:83–90
20. Riemersma SA, Jordanova ES, Schop RF, et al: 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* 2000; 96:3569–3577
21. Read G: Lymphomas of the testis-results of treatment 1960–77. *Clin Radiol* 1981;32:687–692
22. Connors JM, Klimo P, Voss N, et al: Testicular lymphoma: Improved outcome with early brief chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988; 6:776–781
23. Roche H, Suc E, Pons A, et al: Stage IE non Hodgkin's lymphoma of the testis: A need for a brief aggressive chemotherapy. *J Urol* 1989;141:554–556
24. 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. *N Engl J Med*: 2002; 346:235–242
25. Pfreundschuh M, Trumper 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;7:375–391
26. Touroutoglou N, Dimopoulos MA, Younes A, et al: Testicular lymphoma: Late relapses and poor outcome despite doxorubicin-based therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:1361–1367
27. 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;2:40–46
28. 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;58:286–292
29. Batchelor T, Leahy N, Kaufman D: High-dose methotrexate for isolated central nervous system relapse in patients with testicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma* 2001;2:116–119
30. van Besien K, Ha CS, Murphy S, et al: Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. *Blood* 1998;91:1178–1184
31. 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;11:685–690

Korespondenční adresa:

MUDr. Ingrid Vášová
IHOK, FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: ivasova@fnbrno.cz

Došlo: 22. 1. 2007
Přijato: 15. 2. 2007