

15. Maligní lymfomy

David Belada, Vít Campr, Michael Doubek, Kateřina Dědečková, Andrea Janíková, Pavel Jindra, Michal Kaščák, Magdalena Klánová, Pavel Klener, Ondřej Kopecký, Michal Kouba, Zdeněk Král, Kateřina Kopečková, Jana Marková, Jozef Michalka, Heidi Móciková, Aleš Obr, Kamila Polgárová, Jindřich Polívka, Vít Procházka, Robert Pytlík, Kateřina Rusinová, Lukáš Smolej, Alice Sýkorová, Cyril Šálek, Martin Špaček, Veronika Válková, Samuel Vokurka, Hana Bučková, Edita Kabíčková, Jaroslav Štěrba, Marek Trněný

Upozornění: Za volbu léčebného postupu, včetně dávkování jednotlivých léků, u konkrétního nemocného je plně zodpovědný ošetřující lékař. Diagnostické a léčebné postupy jsou také umístěny na stránkách Kooperativní lymfomové skupiny – www.lymphoma.cz.

Obsah

I.	Úvod.....	8
II.	Epidemiologie lymfomů.....	9
III.	Diagnostika a staging lymfomů.....	13
III.1	Odběr vzorku.....	13
III.1.1	Obecné poznámky k odběru vzorku.....	13
III.1.2	Morfologická diagnostika lymfomů.....	14
III.1.3	Minimální doporučený postup při diagnostice high-grade B lymfomu s přestavbami genů <i>MYC</i> a <i>BCL2</i> (tzv. double hit lymfom, DHL).....	14
III.1.4	Doporučený postup při odběru a zpracování diagnostického vzorku.....	15
III.1.5	Opakovaný odběr.....	16
III.1.6	Bioptický nález.....	16
III.1.7	Vyšetření volné nádorové DNA (ctDNA) – tekutá biopsie lymfomů.....	17
III.2	Klasifikace lymfomů.....	18
III.3	Vstupní vyšetření – přehled.....	24
III.3.1	Soubor základních vyšetření.....	24
III.3.2	Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech.....	26
III.3.3	Specifická stagingová vyšetření u primárních kožních lymfomů.....	27
III.3.4	Mini-mental state examination (MMSE).....	29
III.3.5	Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby.....	31
III.3.6	Opatření k zachování fertility.....	31
III.3.7	Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky.....	32
III.3.8	Hodnocení schopnosti denních aktivit – ADL (activities of daily living).....	33
III.3.9	Hodnocení přidružených komorbidit.....	34
III.4	Stanovení klinického stádia (KS).....	35
III.4.1	Ann-Arbor klasifikace (revidovaná Lugano klasifikace 2014).....	35
III.4.2	Postižení s extralymfatickým šířením = klinické stádium dle modifikované Ann Arbor klasifikace (dle dohody KLS).....	38
III.4.3	Lymfomy GIT – revidovaná Blackledge klasifikace.....	40
III.4.4	Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (MF/SS).....	41
III.4.5	Staging kožních T-buněčných lymfomů (jiných než mycosis fungoides a Sézaryho syndrom) a kožních B-buněčných lymfomů, upravený ISCL/USCLC/EORTC 2021.....	43
III.4.6	Klinická stádia maligních lymfomů u dětí.....	45
III.5	Stanovení rizika - prognostické faktory.....	47
III.5.1	Prognostické faktory pro agresivní lymfomy.....	47
III.5.2	Vyšetření ke stanovení prognosticky odlišných podskupin u DLBCL a high-grade B-lymfomů.....	51
III.5.3	PIT - Prognostický index pro periferní T-lymfomy.....	52
III.5.4	Prognostické faktory pro indolentní lymfomy.....	53
III.5.5	MIPI pro lymfom z buněk pláštěvé zóny.....	56
III.5.6	Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie.....	58
III.5.7	Prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy.....	61
III.5.8	Prognostická skóre pro PCNSL.....	62
III.5.9	Prognostická skóre pro primární kožní lymfomy.....	63
III.5.10	Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu.....	66
IV.	Klasifikace léčebné odpovědi.....	70

IV.1	Revidovaná Chesonova kritéria	70
IV.1.1	Doporučení pro použití PET nebo PET/CT”	71
IV.2	Definice léčebné odpovědi dle platných doporučení	72
IV.2.1	Kompletní remise (CR)	72
IV.2.2	Parciální remise (PR)	73
IV.2.3	Stabilní choroba (SD).....	74
IV.2.4	Relaps / progrese choroby	74
IV.2.5	Léčebná odpověď zjednodušeně dle PET/CT a CT	76
IV.2.6	Hodnocení léčebné odpovědi pro nemocné s lymfomy u léků ovlivňujících imunitní systém	77
IV.3	Klasifikace léčebná odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii”	78
IV.4	Klasifikace léčebné odpovědi pro Bing-Neel syndrom.....	79
IV.5	Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL.....	80
IV.6	Klasifikace léčebné odpovědi pro CTCL”	81
IV.7	Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy	83
V.	Indolentní lymfomy	84
V.1	Charakteristika skupiny a obecné poznámky	84
V.2	Folikulární lymfom	87
V.2.1	Klinické stádium I a II – léčba 1. Linie.....	87
V.2.2	Klinické stádium II (nevhodní k lokální léčbě) – IV, léčba 1. linie.....	88
V.2.3	Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s malou nádorovou masou.....	88
V.2.4	Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s velkou nádorovou masou dle GELF.....	89
V.2.5	Léčba relapsu FL.....	90
V.3	Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfocytární leukémie (SLL/CLL)	91
V.3.1	SLL/CLL - terapie	92
V.4	Lymfomy z marginální zóny	97
V.4.1	Splenický difúzní B-lymfom z malých buněk (splenický lymfom z marginální zóny - SMZL).....	97
V.5	Waldenströмова makroglobulinémie/ lymfoplazmocytární lymfom	99
V.5.1	WM – principy léčby.....	99
V.5.2	Bing-Neel syndrom”	102
VI.	Agresivní lymfomy	104
VI.1	Difúzní velkobuněčný B-lymfom a příbuzné entity	104
VI.1.1	Principy léčby 1. linie.....	105
VI.1.2	Obecné principy léčby relabujících/refrakterních nemocných:	108
VI.1.3	DLBCL - léčba 1. linie.....	110
VI.1.4	Léčba nemocných s relapsem DLBCL.....	112
VI.2	Lymfomatoidní granulomatóza (LyG)”.....	114
VI.2.1	Low grade LyG (1-2)	116
VI.2.2	High grade LyG (grade 3 a některé případy grade 2)	116
VI.3	Zralé T/NK lymfomy	117
VI.3.1	Léčba periferních T lymfomů v 1. linii	119
VI.3.2	Léčba relapsů periferních T-lymfomů.....	120
VII.	Lymfom z plášťových buněk – mantle cell lymphoma (MCL)	121
VII.1	MCL - Léčba 1. linie	123
VII.1.1	Pacienti schopní vysokodávkované terapie (do 65 let)	123
VII.1.2	Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like).....	124

VII.1.3	Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like)	125
VII.1.4	Pacienti neschopní žádné chemoterapie	126
VII.2	Léčba relapsu/progrese onemocnění	126
VII.2.1	Pacienti schopní intenzifikované terapie	126
VII.2.2	Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii	128
VII.2.3	Pacienti neschopní žádné chemoterapie	129
VII.3	Léčba pacientů s postižením CNS	129
VIII.	Vysoce agresivní lymfomy	130
VIII.1	Prekurzorové lymfoidní neoplázie	130
VIII.1.1	Léčba první linie	132
VIII.1.2	Léčba relapsu a refrakterního onemocnění	133
VIII.2	Burkittův lymfom (BL)	136
VIII.2.1	Léčba první linie	137
VIII.2.2	Léčba relapsu	137
IX.	Castelmanova choroba	138
IX.1	Léčba Castelmanovy choroby	139
IX.1.1	Unicentrická varianta	139
IX.1.2	Multicentrická varianta	139
X.	Lymfomy u imunokompromitovaných nemocných	140
X.1	B-NHL spojené s AIDS	140
X.2	Posttransplantační lymfoproliferativní stavy (PTLD)	141
XI.	Primární extranodální lymfomy	142
XI.1	Primární GIT lymfomy	143
XI.1.1	Indolentní lymfomy GIT (MALT):	144
XI.1.2	Agresivní lymfomy GIT (DLBCL, MCL, PTCL)	145
XI.2	Primární lymfomy CNS	146
XI.3	Primární lymfomy oka	150
XI.4	Primární testikulární lymfomy	150
XI.5	Primární lymfomy orbity a očních adnex	151
XI.5.1	Terapie indolentního lymfomu (MZL)	151
XI.5.2	Terapie agresivního lymfomu	151
XI.6	Primární lymfomy štítné žlázy	152
XI.6.1	Terapie indolentního lymfomu (MZL)	152
XI.6.2	Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu	152
XI.7	Primární kožní lymfomy	153
XI.7.1	Mycosis fungoides	155
XI.7.2	Sézaryho syndrom	159
XI.7.3	Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění	161
XI.7.4	Primární kožní periferní T-buněčný lymfom – nespecifikovaný a vzácné podtypy CTCL	163
XI.7.5	Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)	163
XII.	Hodgkinův lymfom	167
XII.1	Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)	167
XII.1.1	NLPHL – léčba 1. linie	168
XII.1.2	NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění	169

XII.1.3	NLPHL – transformace do DLBCL	169
XII.2	Klasický Hodgkinův lymfom	170
XII.2.2	Hodgkinův lymfom – léčba 1. linie.....	171
XII.2.3	Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu	175
XII.2.4	Léčba relapsu/progrese HL po ASCT	177
XIII.	Postavení transplantací v léčbě lymfomů.....	178
XIII.1	Autologní transplantace v léčbě lymfomů	178
XIII.1.1	Standardní indikace	178
XIII.1.2	Individuální indikace (klinická možnost).....	178
XIII.1.3	Podmínky pro autologní transplantaci.....	178
XIII.2	Alogenní transplantace v léčbě lymfomů.....	179
XIII.2.1	Podmínky pro alogenní transplantaci	179
XIII.2.2	Způsob provedení	179
XIII.3	Indikace k transplantaci krvetvorných buněk dle doporučení ČHS a ČOS	180
XIV.	Radioterapie u maligních lymfomů.....	182
XIV.1	Obecný úvod	182
XIV.2	Základní principy radioterapie	182
XIV.2.1	Definice cílových objemů (extended-field, involved-field, involved-node). 183	
XIV.2.2	Doporučení pro jednotlivé extranodální lymfomy	188
XIV.2.3	Dávky RT pro jednotlivé typy a stadia lymfomů.....	198
XIV.3	Provedení RT.....	200
XIV.3.1	Plánování RT	200
XIV.3.2	Užití jednotlivých typů cílových objemů dle stadií lymfomů.....	201
XIV.3.3	Rizikové orgány	201
XIV.3.4	Ozařovací techniky.....	204
XV.	Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy	206
XV.1	Nehodgkinské lymfomy u dětí a dospívajících	206
XV.1.1	Prekurzorový T- a B- lymfoblastový lymfom.....	207
XV.1.2	Difúzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu.....	209
XV.1.3	Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL).....	212
XV.1.4	Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL).....	213
XV.1.5	Vzácné formy NHL u dětí.....	214
XV.1.6	Kožní NHL u dětí.....	214
XV.1.7	Folikulární lymfom, pediatrický typ	214
XV.1.8	Periferní T-buněčné lymfomy u dětí	215
XV.1.9	Primární lymfomy CNS (PCNSL) u dětí	215
XV.2	Hodgkinův lymfom u dětí	216
XV.2.1	Severoamerický systém léčby (COG schéma).....	217
XV.2.2	Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C2)	220
XV.2.3	Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominací	222
XV.2.4	Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí.....	222
XV.2.5	Kardioprotekce u dětí s Hodgkinovým lymfomem.....	222
XV.3	Perspektivy v oblasti léčby lymfomů dětí	223
XVI.	Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby”	224
XVI.1	Cytostatika se specifickým opatřením při aplikaci	224
XVI.2	Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce	225
XVI.3	Prevence tumor lysis syndromu	225

XVI.4	Profylaxe tromboembolie	226
XVI.5	Transfuze erytrocytů a trombokoncentrátů	227
XVI.5.1	Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů.....	227
XVI.5.2	Iradiace (ozáření).....	227
XVI.5.3	CMV negativní přípravek.....	227
XVI.6	Neutropenie a růstové faktory granulocyty (G-CSF)	228
XVI.7	Anémie a růstové faktory erytopoezy (EPO)	229
XVI.8	Antiinfekční profylaxe	229
XVII.	COVID-19 a lymfomy	230
XVII.1	Doporučení stran vakcinace proti COVID-19.....	230
XVIII.	Léčba lymfomů v graviditě	231
XIX.	Lymfomy u starších nemocných	233
XX.	Časná podpůrná a paliativní péče u pacientů s lymfomy	237
XX.1	Pojmy a koncepty	237
XX.2	Souhrn literatury.....	239
XX.3	Pro které pacienty s lymfomem indikovat specializovanou paliativní péči?	240
XX.4	Jak zjistit potřebu specializované podpůrné a paliativní péče?.....	241
XXI.	Sledování nemocných po terapii lymfomů.....	242
XXI.1	Obecná pravidla pro sledování po léčbě	242
XXI.1.1	Kurabilní lymfomy	242
XXI.1.2	Nekurabilní lymfomy	243
XXI.1.3	Obecná pravidla pro nemocné s lymfomy bez léčby (strategie „watch and wait“).....	244
XXI.2	Nežádoucí účinky protilymfomové léčby - chemoterapie a radioterapie	245
XXI.3	Přehled nežádoucích účinků léčby u lymfomů	246
XXI.3.1	Sekundární malignity.....	246
XXI.3.2	Kardiovaskulární (KV) komplikace	247
XXI.3.3	Porucha fertility - u mladých pacientů ve fertilním věku.....	248
XXI.3.4	Plicní toxicita.....	249
XXI.3.5	Poškození činnosti ledvin.....	249
XXI.3.6	Poškození kostí.....	249
XXI.3.7	Poškození nervového systému	252
XXI.3.8	Poškození štítné žlázy	252
XXI.3.9	Imunosuprese a manifestace infekčních komplikací.....	252
XXI.3.10	Nežádoucí účinky CAR–T terapie	253
XXI.4	Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu.....	254
XXII.	Léčebné režimy	256
XXII.1	Standardní chemoterapie	256
XXII.2	Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy	261
XXII.3	Režimy pro vysoce agresivní lymfomy.....	266
XXII.4	Přípravné režimy pro transplantace.....	271
XXII.5	Režimy pro CNS lymfomy.....	273
XXII.6	Vybraná schémata chemoterapie pro děti a dospívající	278
XXIII.	Vybrané informace k cílené/biologické léčbě	279

XXIII.1	Rituximab	279
XXIII.2	Brentuximab vedotin	280
XXIII.3	Ibrutinib	281
XXIII.4	Idelalisib	282
XXIII.5	Lenalidomid	282
XXIII.6	Romidepsin.....	282
XXIII.7	Bendamustin.....	282
XXIII.8	Obinutuzumab	283
XXIII.9	Venetoclax.....	283
XXIII.10	Nivolumab.....	284
XXIII.11	Pembrolizumab.....	284
XXIII.12	Copanlisib.....	284
XXIII.13	Bortezomib	285
XXIII.14	Akalabrutinib.....	285
XXIII.15	Polatuzumab vedotin	285
XXIII.16	Mosunetuzumab	285
XXIII.17	Tafasitamab	285
XXIV.	Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy	287
XXIV.1	Tisacel (tisagenlecleucel)	287
XXIV.2	Axicel (axicaptagene ciloleucel)	288
XXIV.3	Brexucel (brexucaptagene autoleucel)	289
XXIV.4	Liso-cel (lisokabtagen maraleucel)	289
XXIV.6	Bezpečnost CAR-T	290
XXIV.7	Doporučený postup indikace pacienta a vyšetření před aferézou/podáním CAR-T lymfocytů	290
XXIV.8	Doporučený postup sledování pacienta po léčbě CAR-T lymfocyt.....	291
XXV.	Kontaktní adresy	292
XXV.1	Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny	292
XXV.2	Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) pro dospělé	293
XXV.3	Certifikovaná centra pro podání CAR-T terapie	295
XXV.4	Komplexní onkologická centra (KOC), která spolupracují s KLS	297
XXV.5	Dermatologická centra s možností preskripce bexarotenu pro léčbu T-lymfomů ..	298
XXV.6	Centra poskytující komplexní péči včetně transplantaci dětem a dospívajícím....	299
XXV.7	Referenční pracoviště patologie	300
XXV.8	Referenční pracoviště paliativní medicíny	301

I. Úvod

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

po roce se k vám dostává již **13. vydání** diagnostických a léčebných postupů, v minulém roce byla aktualizovaná doporučení k dispozici jen v elektronické formě. Předkládaná doporučení vycházejí z mezinárodních doporučení pro léčbu lymfomů, na druhou stranu se stále snažíme, aby byla přizpůsobena na podmínky a možnosti České republiky.

Zde jsou hlavní novinky v rámci tohoto vydání:

- Nově je upravena kapitola klasifikace lymfomů dle aktuálně platné verze WHO 5 (kapitola III.2)
- Došlo k rozšíření indikací CAR-T terapie posunem axicelu do 2. linie léčby DLBCL mladších pacientů a zařazením tisacelu a axicelu do léčebného algoritmu FL (kapitola XXIV)
- Od roku 2022 je možno využívat první bispecifickou protilátku antiCD20/CD3 mosunetuzumab, a to v léčbě nemocných s relapsem FL ve 3. a vyšší linii (kapitola V.2.5)
- Nově je zařazena kapitola o Castelmanově nemoci (kapitola IX), lymfomatoidní granulomatóze (kapitola VI.2) a Bing-Neelově syndromu (kapitola V.5.2)
- Aktualizována byla kapitola prevence a léčby COVID-19 infekce (kapitola XVII)
- Došlo k aktualizaci doporučení pro CNS profylaxi u nemocných s DLBCL (kapitola VI.1)
- Byl rozšířen seznam kontaktů o aktuálně aktivní CAR-T centra (kapitola XXV.3)

Bohužel u celé řady nových léků trvá nezbytnost schválení úhrady revizním lékařem zdravotní pojišťovny, i toto je v textu zdůrazněno. Na druhou stranu nutno připomenout, že systém úhrady je poměrně dynamický, proto velmi doporučujeme orientovat se v oblasti úhrad zejména prostřednictvím oficiálních dokumentů SÚKL. Na konci textu je opět zařazena kapitola „Vybrané informace k cílené/biologické léčbě“, kde jsou shrnuty aktuální poznatky k této moderní terapii. Součástí doporučení již není přehled aktuálně běžících klinických hodnocení - vzhledem k velké variabilitě a častým změnám v běžících nebo nových klinických hodnoceních nyní odkazujeme všechny zájemce na webové stránky www.lymphoma.cz.

Věříme, že předkládaný text vám bude jako v minulosti opět cenným pomocníkem při rozhodování o správné diagnostice a léčbě nemocných s lymfomy v České republice.

David Belada a Marek Trněný za kolektiv autorů

II. Epidemiologie lymfomů

Lymfomy a chronická lymfatická leukémie jako heterogenní skupina nádorů vycházejících z periferních lymfocytů zauímají po kolorektálním karcinomu, karcinomu plic, prsu a dělohy páté místo v incidenci. Ročně je v ČR diagnostikováno cca 2500 nových pacientů, což představuje prakticky každé 3,5 hodiny nový diagnostikovaný případ.

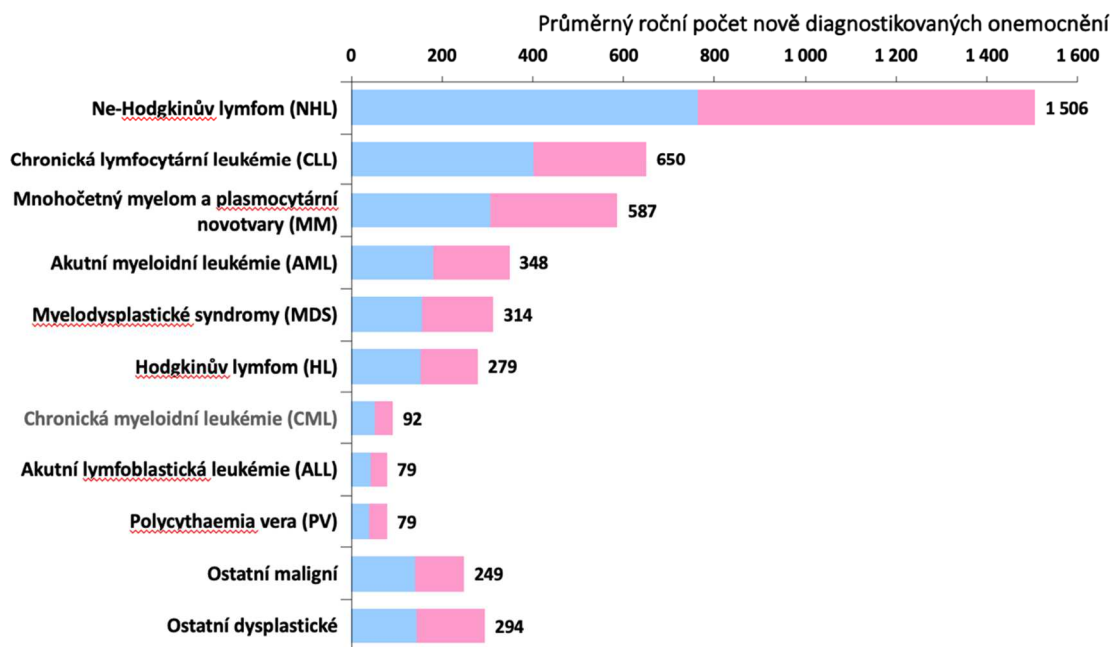
Mezi krevními nádory pak Ne-Hodgkinovy lymfomy (NHL) pak tvoří nejčastější skupinu (Graf 1). Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která je klasifikována podle WHO klasifikace dělí lymfoproliferativní nádory na nádory vycházející z prekurzorových resp. periferních B či T lymfocytů.

Incidence maligních lymfomů v posledních desetiletích stoupala a stoupá i v ČR, tento jev byl zaznamenán jak v Evropě, tak v severní Americe, i když existují zprávy o tom, že vzestup se v posledních letech zastavil. Příčina stoupající incidence není zcela jasná, uvažuje se o vlivu prodlužujícího se věku populace, vzrůstající imunokompromitace populace, ale jednoznačnou odpověď nemáme.

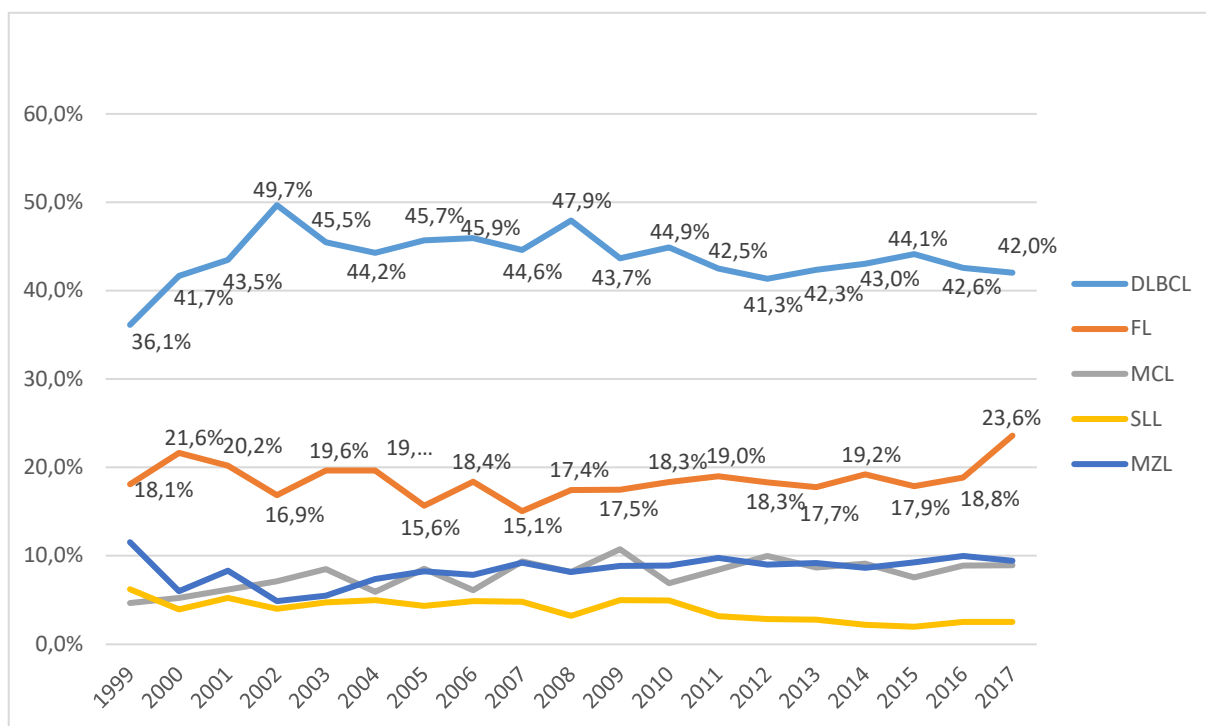
Na základě údajů Ústavu zdravotnických informací ČR lze odhadnout incidenci Hodgkinova lymfomu (HL) na 2,7/100 000 obyvatel, pro NHL to je 14,4 na 100000 obyvatel (údaje za rok 2016). Odhadem pak v současnosti žije v ČR více než 18 000 obyvatel, u nichž byla učiněna někdy v minulosti diagnóza maligního lymfomu nebo chronické lymfocytární leukémie/malobuněčného lymfomu. V ČR patří k nejčastějším podtypům lymfomu difúzní velkobuněčný lymfom z B lymfocytů (DLBCL) s více než 40% a dále folikulární lymfom (FL) se zhruba 20% podílem ze všech NHL. Tato distribuce jednotlivých podtypů je v průběhu let celkem stacionární a je ilustrována na následujících grafech. Na grafu č.3 je dokumentována vzrůstající incidence a prevalence NHL a HL. V posledních 20 letech došlo k výraznému zlepšení celkového přežití jak nemocných s HL, u nějž se 5leté relativní přežití všech diagnostikovaných pacientů zlepšilo z 64,5% (v letech 1990-1994) na 81,4% (v letech 2010-2015). Totéž platí i pro NHL, u nichž došlo ke zlepšení z 41,5% (v letech 1990-1994) na 63,7% (v letech 2010-2015), jak ukazuje obrázek 4.

Graf 1: Incidence krevních nádorů (data Národního onkologického registru)

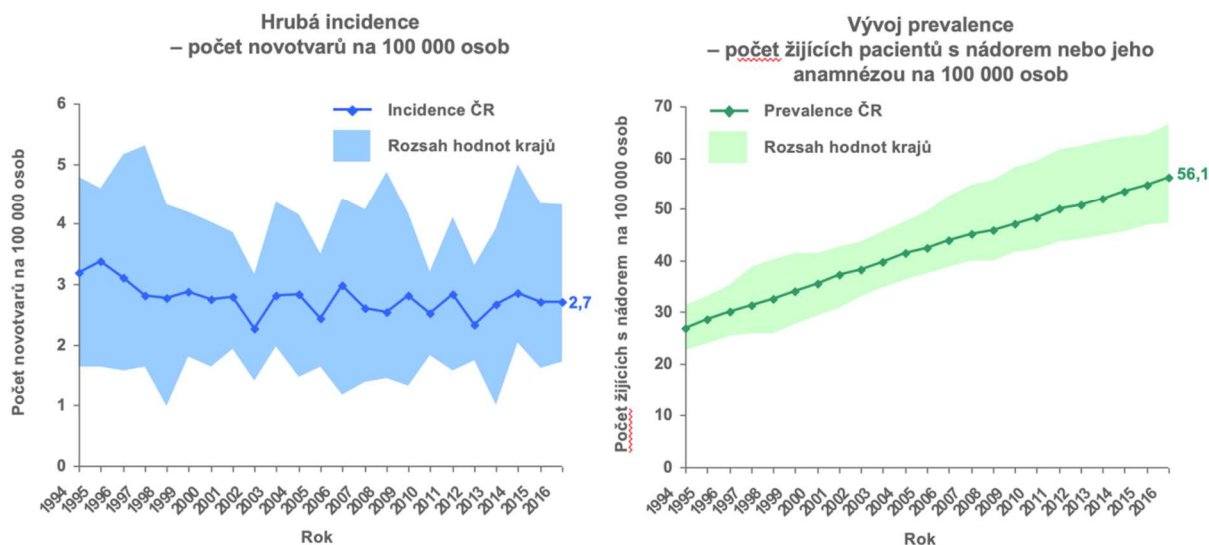
Incidence novotvarů mízní a krvetvorné tkáně v ČR (průměr 2012–2016)



Graf 2: Zastoupení nejčastějších podtypů B lymfomů v ČR v % (data z registru KLS)

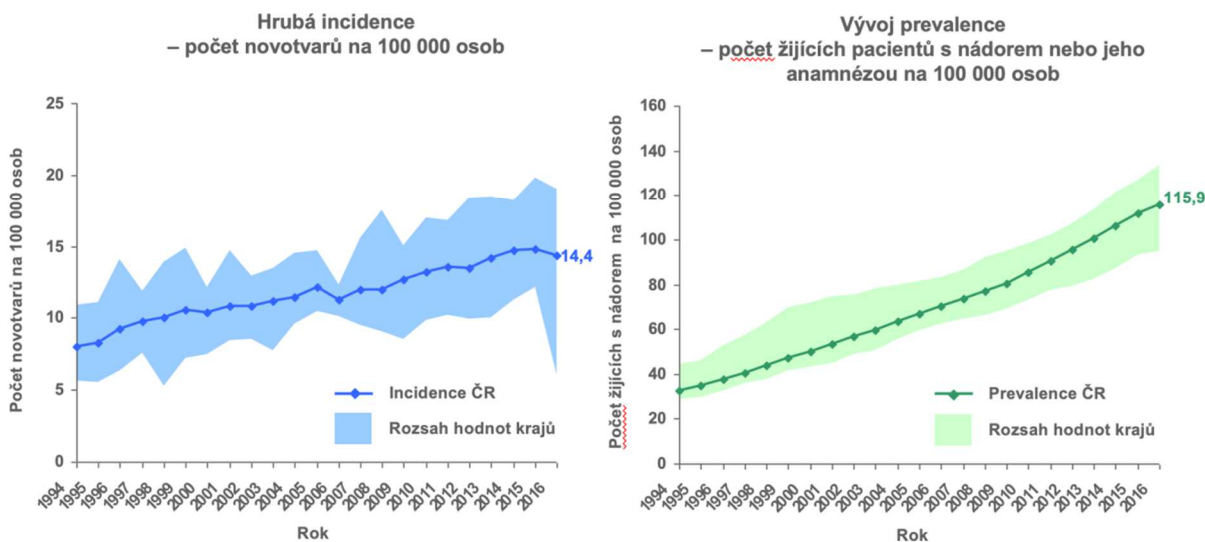


B: Hodgkinův lymfom (HL)



Graf 3: Vývoj incidence a prevalence lymfomů v České republice (data Národního onkologického registru);

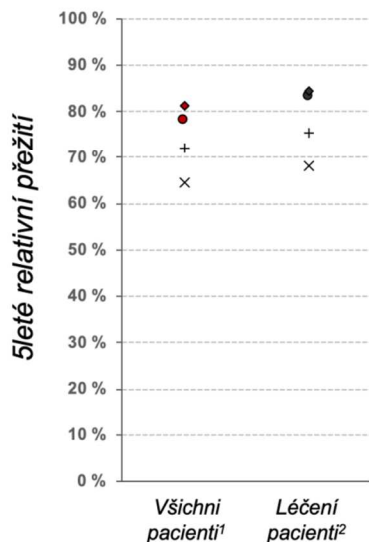
A: Ne-Hodgkinův lymfom (NHL)



A: Non-Hodgkinovy lymfomy B: Hodgkinův lymfom

Graf 4: Vývoj relativního 5letého přežití od roku 1990. A: Ne-Hodgkinovy lymfomy, B: Hodgkinův lymfom (data Národního onkologického registru)

B: 5leté relativní přežití: Hodgkinův lymfom



5leté relativní přežití v daném období (95% intervaly spolehlivosti)

	Kohortní analýza³ 1990–1994	Kohortní analýza³ 1995–1999	Analýza periody⁴ 2005–2009	Analýza periody⁴ 2010–2015
Všichni pacienti	64,5 (61,9–67,0)	71,8 (69,1–74,2)	78,4 (75,7–80,9)	81,4 (79,2–83,3)
Léčení pacienti	67,9 (65,2–70,5)	75,1 (72,4–77,6)	83,1 (80,1–85,7)	84,4 (82,2–86,4)

- ◇ Analýza periody³ 2010–2015
- Analýza periody³ 2005–2009
- + Kohortní analýza⁴ 1995–1999
- × Kohortní analýza⁴ 1990–1994

Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově standardizovány.

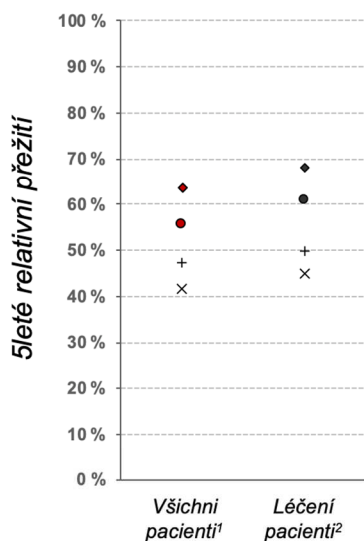
¹ Hodnocení dle záznamů NOR ČR: všichni onkologičtí pacienti s danou diagnózou.

² Hodnocení dle záznamů NOR ČR: onkologičtí pacienti se zaznamenanou protinádorovou léčbou.

³ Kohortní analýza pacientů diagnostikovaných v daném časovém období.

⁴ Analýza periody zahrnující do výpočtu informaci o přežití pacientů diagnostikovaných v recentním období.

A: 5leté relativní přežití: Ne-Hodgkinovy lymfomy



5leté relativní přežití v daném období (95% intervaly spolehlivosti)

	Kohortní analýza³ 1990–1994	Kohortní analýza³ 1995–1999	Analýza periody⁴ 2005–2009	Analýza periody⁴ 2010–2015
Všichni pacienti¹	41,5 (39,5–43,5)	47,3 (45,5–49,2)	55,5 (53,9–57,0)	63,7 (62,4–65,0)
Léčení pacienti²	45,0 (42,8–47,3)	49,9 (47,8–51,9)	61,0 (59,2–62,7)	68,0 (66,5–69,4)

- ◇ Analýza periody³ 2010–2015
- Analýza periody³ 2005–2009
- + Kohortní analýza⁴ 1995–1999
- × Kohortní analýza⁴ 1990–1994

Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově standardizovány.

¹ Hodnocení dle záznamů NOR ČR: všichni onkologičtí pacienti s danou diagnózou.

² Hodnocení dle záznamů NOR ČR: onkologičtí pacienti se zaznamenanou protinádorovou léčbou.

³ Kohortní analýza pacientů diagnostikovaných v daném časovém období.

⁴ Analýza periody zahrnující do výpočtu informaci o přežití pacientů diagnostikovaných v recentním období.

III. Diagnostika a staging lymfomů

III.1 Odběr vzorku

Předpokladem ke správné volbě léčebného postupu je co nejpřesnější stanovení diagnózy lymfomu a jeho podtypu. K tomu je nutné odebrat reprezentativní vzorek.

III.1.1 Obecné poznámky k odběru vzorku¹

Mezi základní pravidla odebírání vzorku patří:

- Na prvním místě volíme exstirpaci celé zvětšené periferní uzliny, částečná excize z velkého nádorového paketu je méně vhodná.
- V případě, že není periferní uzlina k dispozici k exstirpaci, je možné získat histologický vzorek pomocí biopsie navigované pod CT nebo UZ (tzv. „core-cut“ biopsie), eventuálně provést diagnostickou laparotomii nebo laparoskopii, thorakotomii či thorakoskopii.
- Exstirpaci uzliny volíme i v případě, pokud byla diagnóza lymfomu stanovena na základě imunohistologického vyšetření kostní dřeně. Jen ve výjimečných případech se spokojíme s diagnózou stanovenou na základě vyšetření kostní dřeně.
- Ke stanovení správné diagnózy **nestačí** jen vyšetření aspirátu cytologicky nebo imunofenotypizačně.
- V případě relapsu choroby doporučujeme ve většině případů histologickou revizi, zejména pokud byl původně diagnostikován tzv. indolentní lymfom (např. FL, MZL, SLL) z důvodu možné transformace do agresivního lymfomu.
- V každém případě je nezbytné se při odběru vyhnout dělení odebrané tkáně mezi dvě pracoviště patologie. Z původně reprezentativního odběru se snadno mohou stát dva nereprezentativní a riziko poškození pacienta oddálením či znemožněním přesné diagnózy je velké.

¹ HUSSONG JW et al. for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Non-Hodgkin Lymphoma/Lymphoid Neoplasms*. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:e40-e47.

III.1.2 Morfologická diagnostika lymfomů

Základní diagnóza lymfomů se provádí histologicky z materiálu fixovaného ve formolu a zalitého do parafínu (formalin-fixed paraffin-embedded, FFPE) s využitím imunohistologické typizace nádorových buněk, případně v indikovaných případech s doplněním *in situ* hybridizace.

Při podezření na lymfoproliferaci je během odběru diagnostické tkáně velmi **VHODNÉ** zajistit i **nativní materiál** na další pomocná speciální vyšetření, která mohou v problematických případech potvrdit, usnadnit či upřesnit diagnózu. Z nativní nefixované tkáně se provádí imunofenotypizace pomocí průtokové cytometrie (FCM) a tkáň může být vyšetřena cytogeneticky. Ze zmraženého materiálu je oproti vzorkům fixovaným ve formolu vyšší a spolehlivější výtěžnost molekulárních metod (polymerázová řetězová reakce PCR event. sekvenace a další), jejichž výsledky lze využít např. při monitoraci minimální reziduální nemoci.

III.1.3 Minimální doporučený postup při diagnostice high-grade B lymfomu s přestavbami genů *MYC* a *BCL2* (tzv. double hit lymfom, DHL)

Diagnóza DHL se opírá o průkaz přestaveb genů *MYC* a současně *BCL2* metodou interfázické fluorescenční *in situ* hybridizace (iFISH).^{2,3} Vyšetření se provádí v případech, kdy je morfologicky zastižen jeden z těchto nádorů:

- high-grade B lymfom (HGBL) blíže neurčený;
- Burkittův lymfom (BL);
- transformovaný folikulární lymfom (tFL);
- plazmoblastický lymfom (PBL);
- difuzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL).

S ohledem na vysokou frekvenci DLBCL a obvyklý imunofenotyp DHL je možné omezit vyšetřování pouze na případy DLBCL s GCB-like imunofenotypem (určeným např. pomocí schématu dle Hansové⁴) a tzv. double expresí proteinů *MYC* a *BCL2* (stanovenou imunohistologicky), které tvoří zhruba 10 % všech DLBCL.

²SESQUES P et JOHNSON N Approach to the diagnosis and treatment of high-grade B-cell lymphomas with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* rearrangements. Blood 2017;129:280-288

³QING YE et al. Prognostic impact of concurrent *MYC* and *BCL6* rearrangements and expression in *de novo* diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget 2015;7:2401-2416

⁴HANS CP et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-282

III.1.4 Doporučený postup při odběru a zpracování diagnostického vzorku

1. Transport vzorku na patologii.

Reprezentativní (nikoli nedostupnější!) tkáň, nejčastěji zvětšená lymfatická uzlina, je při snaze vyhnout se jakémukoli zhmoždění při odběru a následné manipulaci **NEPRODLENĚ V NATIVNÍM STAVU** dopravena na oddělení patologie. Materiál je transportován v mulu navlhčeném fyziologickým roztokem, aby byla vyloučena možnost zaschnutí vzorku. Patolog ihned při makroskopickém popisu vzorku rozhodne o dalším postupu.

2. Odběr tkáně na speciální vyšetření.

Pokud je objem tkáně dostatečný, patolog část vzorku zmrazí v tekutém dusíku, na zmraženém řezu barveném hematoxylinem a eozinem posoudí reprezentativnost odběru a potvrdí suspekci na lymfoproliferaci. Jestli to rozsah vzorku dovoluje, může být část tkáně nativně případně v transportním médiu (fyziologický roztok, PBS, aj. podle specifikace dané laboratoře) odeslána na vyšetření FCM event. na kultivaci pro cytogenetické vyšetření. Zmražený blok je uchován.

3. Fixace tkáně.

Zbytek materiálu je po prokrájení na max. 5 mm široké lamely (aby se vyloučily autolytické artefakty při fixování velkého objemu tkáně in toto) fixován ve formolu (tj. 4% vodném roztoku formaldehydu, výhodou je využití neutrálního „pufrovaného“ formolu). Je nezbytné použít dostatečné množství fixační tekutiny (ideálně se objem fixační tekutiny rovná desetinásobku objemu fixované tkáně). Fixuje se při pokojové teplotě "přes noc". Výrazně delší a nevhodně provedená fixace negativně ovlivňuje výsledky imunohistochemického a dalších vyšetření.

4. Nakládání s malými bioptickými vzorky.

Při odběru malých bioptických vzorků (endoskopické biopsie, punkční biopsie jater nebo retroperitoneální masy, stereotaktická biopsie mozku apod.) je vhodné **předem se svým patologem dohodnout** způsob nakládání se vzorkem. Rutinním postupem je fixace formolem. Pokud to však okolnosti umožňují (nebo vyžadují - viz dále), preferuje se obdobný postup jako s objemnějšími vzorky. Narozdíl od chirurgických vzorků je vhodnější transport endoskopického materiálu v nádobce s fyziologickým roztokem (hrozí zhmoždění drobných křehkých částek tkáně při vyjímání z mulu).

III.1.5 Opakovaný odběr

Pokud z primárního odběru nelze stanovit jednoznačnou diagnózu (nereprezentativní, zhmožděný nebo pouze FFPE materiál v případě vyžadujícím potvrzení dalšími metodami) a pokud to umožňuje klinický stav pacienta, patolog navrhne klinikovi opakování odběru na vyšetření v diagnostickém centru (jejich seznam je uveden na konci publikace) podle doporučeného postupu. K vlastnímu odběru může dojít přímo na chirurgickém pracovišti příslušného diagnostického centra, případně je materiál do centra neprodleně dopraven nativně v chladném prostředí (nikoli v přímém kontaktu se suchým ledem!) v mulu navlhčeném fyziologickým roztokem. Z vlastních zkušeností je potvrzeno, že do dvou hodin po odběru zůstává dobře ošetřená nativní tkáň plně reprezentativní.

Postup při podezření na **primární lymfom CNS** v případě, že je biopsie CNS nediagnostická:

- pokud byl pacient léčen kortikosteroidy - léčbu vysadit a pacienta často kontrolovat, při známkách progresu opakovat biopsii;
- pokud nebyl pacient léčen kortikosteroidy - doplnit vyšetření na další onemocnění (např. zánětlivá) a opakovat biopsii.

Neurochirurgický zákrok by měl být omezen **pouze na odběr biopsie (není terapeutický!)**. Metodou volby pro histologickou verifikaci je stereotaktická biopsie, **resekce ložiskového postižení jednoznačně není pro nemocné přínosem (naopak může vést ke zhoršení celkového stavu nemocného)**.

III.1.6 Biopstický náález

Každý lymfom by měl být diagnostikován v diagnostickém centru s využitím dostupných metod, nebo by měl být odeslán do centra v rámci tzv. druhého čtení. Pokud je pacient zařazen do mezinárodní studie, potřeba případného „třetího čtení“ referenčním patologem vychází z propozic studie.

K dalšímu čtení se odesílá **žádanka** se všemi relevantními dostupnými údaji, **reprezentativní blok a odpovídající řez** barvený hematoxylinem-eozinem, po vzájemné domluvě mezi patologií je možné zapůjčit i imunohistochemické preparáty. Pokud je z různých důvodů materiál od téhož pacienta poslán do více center, je třeba tuto skutečnost do všech center sdělit.

Výstupem patologického vyšetření je **písemný náález**. Text obsahuje makroskopický a mikroskopický popis, výsledky imunohistochemického vyšetření (případně i dalších relevantních metod) a zvýrazněný závěr.

Pro **typizaci lymfomů** je závazné užití nomenklatury podle současně platné klasifikace WHO (viz kapitola III.2) doplněné morfologickým M-kódem podle Mezinárodní klasifikace onkologických onemocnění (ICD-O-3.1 z roku 2013). Pokud nelze nádor klasifikovat přesně, lze použít obecný termín podle ICD-O-3, jako je lymfom M-9590/3, non-Hodgkinův lymfom M-9591/3, B-lymfom blíže neurčený M-9591/36, T-lymfom blíže neurčený M-9591/35, B-lymfom nižšího stupně malignity blíže neurčený M-9591/36 apod., s uvedením důvodů pro pouze obecnou typizaci, případně doplnit diferenciatně diagnostickou rozvahu.

CAVE – v případě agresivních lymfomů je možno zahájit léčbu i bez aktuální znalosti druhého čtení (které v některých případech může trvat i několik týdnů), a eventuálně poté léčbu upravit dle výsledku druhého čtení od 2. cyklu – hrozí nebezpečí z prodlení.

III.1.7 Vyšetření volné nádorové DNA (ctDNA) – tekutá biopsie lymfomů

Volná cirkulující DNA je typ extracelulární DNA v periferní krvi u nemocných s lymfomem, která je do oběhu uvolňována nekrózou a apoptózou nádorových buněk. Jedná se o minimálně invazivní vyšetření genetického materiálu lymfomu s možností kvantitativního a kvalitativního (analýza mutací) hodnocení. **Vyšetření se zatím provádí pouze v rámci klinických hodnocení a není součástí běžné praxe.**

Předpokládaný význam:

- zpřesnění diagnostiky lymfomů
- monitorování genetických změn lymfomových buněk v průběhu léčby
- sledování léčebné odpovědi
- rozhodování o změně léčby (eskalace a deeskalace)
- monitorování minimální reziduální nemoci
- detekce časného relapsu lymfomu
- rezistence na léčbu

Výhody:

- jednoduché dostupné minimálně invazivní vyšetření
- možnost opakovaného vyšetření
- možné vyšetření nádoru při nedostatku vhodného materiálu k bioptickému vyšetření
- prognostický význam společně s použitím dalších vyšetření (např. PET/CT)
- personalizovaná medicína

Nevýhody:

- 75% specifická a senzitivita vyšetření – nelze využít v diagnostice lymfomů jako screeningovou metodu
- nízká hladina cirkulující cf DNA
- chybí standardizace metodických postupů

III.2 Klasifikace lymfomů

V červnu 2022 byl časopisecky publikován návrh změn pro novou, 5. edici klasifikace WHO (WHO 5)⁵, s předpokladem vydání knižní verze na přelomu roků 2022 a 2023. Současně však skupina autorů pod hlavičkou Clinical Advisory Committee (CAC) vydala svůj návrh nové klasifikace pod poněkud sporným názvem International Consensus Classification (ICC)⁶, která se od WHO 5 v řadě případů liší. Výbor Kooperativní lymfomové skupiny se dohodl, že nádory budou přednostně klasifikovány podle WHO 5. Pro zatím blíže neurčené přechodné období však výbor patologům silně doporučuje, aby v případě diskrepance mezi označením nádoru dle WHO 5 a dle původní 4. revidované verzi klasifikace WHO (WHO 4R) uváděli v poznámce i starší název. V jednotlivých případech může být výhodou i případné znění podle ICC.

WHO 5 člení lymfomy podle původu z řady B a T/NK, přičemž Hodgkinův lymfom je volně přiřazen do skupiny zralých B lymfoproliferací. Kategorie prekurzorových lymfomů byla samostatně zrušena a B-ALL resp. T-ALL se uvádějí v rámci B a T/NK lymfoproliferací. Lymfomy jsou podle různých kritérií rozděleny do jednotlivých kategorií („families“). Jedná se o hierarchické dělení podle buněčného původu či diferenciaci, podle klinického obrazu, podle primární lokalizace a podle cytomorfolgie. Do obou skupin byla z diferenciaciálních diagnostických důvodů přiřazena kategorie pseudolymfomů (které v následujícím tabelárním přehledu neuvádíme). Oproti tomu nedošlo k rozdělení na samostatně uváděné T lymfomy a NK lymfomy, neboť v některých případech rozlišení není možné. Oproti předchozím klasifikacím výrazně stoupla úloha molekulárního vyšetření, které svými výsledky jednak umožňuje rozčlenění na jednotlivé kategorie a jednak stanovuje potenciální či již relevantní cíle pro terapii.

V následujícím tabelárním přehledu jsou uvedeny jednotlivé nosologické jednotky ve znění WHO 5, doplněna je případná běžně užívaná zkratka a doporučený M-kód dle ICD-O. V případě rozdílu proti klasifikaci WHO 4R (resp. klasifikaci ICC) je vložen další řádek, kde je *kurzívou* odsazeně uveden odlišný termín.

Pozn.: přestože klasifikace WHO nezohledňuje agresivitu lymfomu, je v léčebných schématech v textu z praktických důvodů užíváno klasické dělení na **indolentní** a **agresivní** lymfomy.

⁵ ALAGGIO R et al. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. Leukemia;

⁶ CAMPO E et al. *The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee*. Blood. 40; 11: 1229-1253

Prekurzorové B neoplázie

B lymfoblastové leukémie / lymfomy

B lymfoblastová leukémie / lymfom, NOS	B-ALL/LBL	9687/3
B lymfoblastová leukémie / lymfom, rekurentní genetické abnormality (jednotlivé subtypy neuvádíme)		

Zralé B neoplázie

Preneplastické a neoplastické malobuněčné proliferace

Monoklonální B lymfocytóza	MBL	9823/1
Chronická malobuněčná leukémie / malobuněčný lymfom (WHO 4R: <i>B prolymfocytární leukémie</i>) ve WHO 5 zrušeno	CLL/SLL (<i>B-PLL</i>)	9823/3

Splenické B leukémie a lymfomy

Vlasatobuněčná leukémie	HCL	9940/3
Splenický lymfom marginální zóny	SMZL	9689/3
Difuzní malobuněčný B lymfom splenické červené pulpy		9591/3
Splenický B lymfom / leukémie s nápadnými nukleoly		9591/3

WHO 4R: Variantní hairy cell leukemia, B-PLL část

Lymfoplazmocytický lymfom

Lymfoplazmocytický lymfom	LPL	9671/3
---------------------------	-----	--------

Lymfom marginální zóny

Extranodální lymfom marginální zóny ze slizniční lymfoidní tkáně	MALT	9699/3
Primární kožní lymfom marginální zóny	PCMZL	9699/3
Nodální lymfom marginální zóny	NMZL	9699/3
Pediatrický lymfom marginální zóny		9699/3

Folikulární lymfom

In situ folikulární B neoplázie		9695/1
Folikulární lymfom	FL	9690/3
Klasický folikulární lymfom	cFL	9690/3

WHO 4R: FL G1-2, FL G3A

Folikulární velkobuněčný B lymfom	FLBCL	9698/3
-----------------------------------	-------	--------

WHO 4R: FL G3B

FL s neobvyklými rysy (cytologickými, histologickými)	uFL	9690/3
Folikulární lymfom s převážně difuzním růstem <i>ICC: BCL2-R negativní CD23 pozitivní lymfom folikulárního centra</i>		9690/3

Folikulární lymfom pediatrického typu		9690/3
---------------------------------------	--	--------

Folikulární lymfom duodenálního typu		9695/3
--------------------------------------	--	--------

(ICC: Testikulární folikulární lymfom) ve WHO 5 neuvedeno

Kožní lymfom folikulárního centra

Primární kožní lymfom folikulárního centra	PCFCL	9597/3
--	-------	--------

Lymfom z buněk pláště

In situ neoplázie z buněk pláště		9673/1
Lymfom z buněk pláště	MCL	9673/3
Leukemický non-nodální lymfom z buněk pláště	nnMCL	9673/3

WHO 4R: B-PLL část

Transformace indolentních B lymfomů

Transformace indolentních B lymfomů <i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>		
---	--	--

Velkobuněčné B lymfomy

Difuzní velkobuněčný B lymfom, NOS	DLBCL	9680/3
Velkobuněčný B lymfom bohatý na T buňky a histiocyty	THRBCL	9688/3
DLBCL/HGBL s přestavbami <i>MYC</i> a <i>BCL2</i>	DHL	9680/3
<i>WHO 4R: HGBL s přestavbami MYC a BCL2 anebo BCL6</i>		
ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom		9737/3
Velkobuněčný B lymfom s přestavbou <i>IRF4</i>		9698/3
High grade B lymfom s aberacemi 11q		9697/3
<i>WHO 4R: Burkitt-like lymfom s aberacemi 11q</i>		
Lymfomatoidní granulomatóza	LyGr	9766/1
EBV pozitivní difuzní velkobuněčný B lymfom	EBV+DLBCL	9680/3
Difuzní velkobuněčný B lymfom spojený s chronickým zánětem		9680/3
Velkobuněčný B lymfom spojený s fibrinem		9678/3
<i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>		
Velkobuněčný B lymfom spojený s výpotky (fluid-overload)		9678/3
<i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>		
Plazmoblastický lymfom	PBL	9735/3
Primární velkobuněčný B lymfom imunitně vyloučených míst		9680/3
<i>(WHO 4R: skupina neuvedena)</i>		
Primární velkobuněčný B lymfom CNS	PCNSL	9680/3
Primární velkobuněčný B lymfom vitreoretinální		9680/3
<i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>		
Primární velkobuněčný B lymfom varlete		9680/3
<i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>		
Primární kožní difuzní velkobuněčný B lymfom, leg type		9680/3
Intravaskulární velkobuněčný B lymfom	IVLBCL	9712/3
Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom	PMBL	9679/3
Mediastinální lymfom šedé zóny	MGZL	9596/3
<i>WHO 4R: B lymfom NOS s rysy intermed. mezi DLBCL a CHL</i>		
High grade B lymfom, NOS	HGBL, NOS	9680/3
Burkittův lymfom		
Burkittův lymfom	BL	9687/3
B lymfoproliferace a lymfomy spojené s KSHV/HHV8		
Primární exsudativní lymfom	PEL	9678/3
KSHV/HHV8 pozitivní difuzní velkobuněčný B lymfom		9738/3
KSHV/HHV8 pozitivní germinotropní lymfoproliferace		-
Lymfoproliferace a lymfomy spojené s deficitem a dysregulací imunity		
Hyperplázie vznikající v deficitu / dysregulaci imunity		9971/1
<i>WHO 4R: PTLD nedestruktivní aj.</i>		
Polymorfní lymfoproliferace vznikající v deficitu/dysregulaci imunity		9971/1
<i>WHO 4R: PTLD polymorfní aj.</i>		
EBV pozitivní mukokutánní vřed		9680/1
Lymfomy vznikající v deficitu / dysregulaci imunity		-
<i>WHO 4R: PTLD monomorfní aj.</i>		
Lymfoproliferace a lymfomy spojené s vrozenými poruchami imunity		-

Hodgkinův lymfom

Klasický Hodgkinův lymfom

Klasický Hodgkinův lymfom, NOS	CHL	9650/3
Klasický Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza	NS CHL	9663/3
Klasický Hodgkinův lymfom, smíšená buněčnost	MC CHL	9652/3
Klasický Hodgkinův lymfom, bohatý na lymfocyty	LR CHL	9651/3
Klasický Hodgkinův lymfom, deplece lymfocytů	LD CHL	9653/3
Nodulární Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů	NLPHL	9659/3

Plazmocelulární neoplázie a další onemocnění s paraproteiny

Monoklonální gamapatie

Nemoc chladových aglutininů -

(WHO 4R: neuvedeno)

IgM monoklonální gamapatie nejistého významu	IgM MGUS	9761/1
non IgM monoklonální gamapatie nejistého významu	nonIgMMGUS	9765/1
Monoklonální gamapatie renálního významu	MGRS	9765/1

(WHO 4R: neuvedeno)

Nemoci s depozicí monoklonálních imunoglobulinů

Amyloidoza spojená s imunoglobuliny AL 9769/1

WHO 4R: Primární amyloidóza

Nemoc z depozice monoklonálních imunoglobulinů MIDD 9769/1

WHO 4R: Nemoc z depozice lehkých a těžkých řetězců

Nemoci těžkých řetězců HCD

Nemoc těžkých řetězců mí 9762/3

Nemoc těžkých řetězců gama 9762/3

Nemoc těžkých řetězců alfa 9762/3

Plazmocelulární neoplázie

Plazmocytom 9731/3

Solitární plazmocytom kosti

Extraoseální plazmocytom

Plazmocelulární myelom MM 9732/3

Plazmocelulární neoplázie spojené s paraneoplastickým syndromem (POEMS, TEMPI, AESOP) 9732/3

Prekurzorové T neoplázie

T lymfoblastová leukémie / lymfom

T lymfoblastová leukémie / lymfom, NOS	T-ALL/LBL	9837/3
Časná T prekurzorová lymfoblastová leukémie / lymfom (WHO 4R: NK-ALL)zrušeno	ETP-ALL	-

Zralé T a NK neoplázie

Zralé T a NK leukémie

T prolymfocytární leukémie	T-PLL	9834/3
T leukémie z velkých granulárních lymfocytů	T-LGL	9831/3
NK leukémie z velkých granulárních lymfocytů <i>WHO 4R: Chronická NK lymfoproliferace</i>	NK-LGL	9831/3
Adultní T leukémie / lymfom	ATLL	9827/3
Sézaryho syndrom	SS	9701/3
Agresivní NK leukémie	ANKL	9948/3

Primární kožní T lymfomy

Primární kožní T lymfoproliferace z CD4 pozitivních malých a středně velkých buněk		9709/1
Primární kožní akrální T lymfoproliferace CD8 pozitivní <i>WHO 4R: Primární kožní akrální T lymfom CD8 pozitivní</i>		9709/3
Mycosis fungoides	MyFu	9700/3
Primární kožní CD30 pozitivní T lymfoproliferace: Lymfomatoidní papulóza	LyP	9718/1
Primární kožní CD30 pozitivní T lymfoproliferace: Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	cALCL	9718/3
Subkutánní panikulitický T lymfom	SPTCL	9708/3
Primární kožní gama/delta T lymfom		9726/3
Primární kožní CD8 pozitivní agresivní epidermotropní cytotoxický T lymfom		9709/3
Primární kožní periferní T lymfom, NOS <i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>		9702/3

Intestinální T a NK lymfoproliferace a lymfomy

Indolentní T lymfom gastrointestinálního traktu <i>WHO 4R: Indolentní T lymfoproliferace gastrointestinálního traktu</i>		9702/1
Indolentní NK lymfoproliferace gastrointestinálního traktu <i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>		9702/1

Enteropatický T lymfom	EATL	9717/3
Monomorfní epitelotropní intestinální T lymfom	MEITL	9717/3
Intestinální T lymfom, NOS		9717/3

Hepatosplenický T lymfom

Hepatosplenický T lymfom	HSTL	9716/3
--------------------------	------	--------

Anaplastický velkobuněčný lymfom

ALK pozitivní anaplastický velkobuněčný lymfom <i>WHO 4R: ALCL, ALK+</i>	ALK+ ALCL	9714/3
ALK negativní anaplastický velkobuněčný lymfom <i>WHO 4R: ALCL, ALK-</i>	ALK- ALCL	9715/3
Anaplastický velkobuněčný lymfom spojený s prsním implantátem	BIA-ALCL	9715/3

Nodální lymfom z T folikulárních helperů (TFH)		
Nodální TFH lymfom, angioimunoblastický typ	AITL	9705/3
	<i>WHO 4R: AITL</i>	
Nodální TFH lymfom, folikulární typ		9702/3
	<i>WHO 4R: Folikulární T lymfom</i>	
Nodální TFH lymfom, NOS		9702/3
	<i>WHO 4R: Nodální PTCL s TFH fenotypem</i>	
Další periferní T lymfomy		
Periferní T lymfom, NOS	PTCL	9702/3
EBV pozitivní NK/T lymfomy		
EBV pozitivní uzlinový T a NK lymfom		9702/3
	<i>(WHO 4R: neuvedeno)</i>	
Extranodální NK/T lymfom	ENKTL	9719/3
	<i>WHO 4R: ENKTL, nasální typ</i>	
EBV pozitivní dětské T a NK lymfoproliferace a lymfomy		
Závažná alergie na štípnutí moskytem		-
Lymfoproliferace hydroa vacciniiforme		9725/1
Systémové chronické aktivní EBV onemocnění		9725/1
Systémový EBV pozitivní dětský lymfom		9724/3

III.3 Vstupní vyšetření – přehled

III.3.1 Soubor základních vyšetření^{7,8,9,10,11,12,13,14}

Anamnéza se zaměřením na “B” symptomy (stačí 1 z těchto symptomů)

- noční intenzivní (profuzní) poty
- teploty neinfekčního původu > 38 °C
- váhový úbytek > 10 % tělesné hmotnosti za posledních 6 měsíců

Základní fyzikální vyšetření

- celkový výkonnostní stav (performance status dle ECOG/WHO stupnice)
- podrobné vyšetření periferních lymfatických uzlin se zaznamenáním jejich dvou rozměrů v centimetrech
- velikost jater a sleziny

Laboratorní vyšetření

- sedimentace erytrocytů
- krevní obraz s manuálním diferenciálním rozpočtem leukocytů
- základní biochemické vyšetření: urea, kreatinin, kyselina močová, minerály včetně kalcia a fosforu, glykémie, bilirubin, ALT, AST, GMT, **LDH**, ALP, celková bílkovina, albumin, CRP
- ELFO bílkovin, případně imunoelektroforéza bílkovin séra
- kvantitativní stanovení hladiny imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM)
- beta-2-mikroglobulin
- sérologické vyšetření: anti-HCV, HBsAg, anti-HBC total, anti-HIV 1, 2 (se souhlasem nemocného)

⁷Lymphoid neoplasms. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. 6. Vydání; 2002. s. 393-406

⁸NCCN Guidelines ©. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

⁹TILLY H., GOMES DA SM, VITOLO U et al. Diffuse large B – Cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25

¹⁰DREYLING M, GHIELMINI M, RULE S et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016 Sep;27(suppl 5):83-90

¹¹DREYLING M, CAMPO E, HERMINE O et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017 Jul 1;28(suppl 4):62-71

¹²ZUCCA E, COPIE-BERGMAN C, RICARDI U et al. ESMO guidelines committee. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013 Oct;24 Suppl 6: 144-8

¹³VITOLO U, SEYMOUR JF, MARTELLI M et al. ESMO guidelines committee. Extranodal diffuse large B – cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B – cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):91-102

¹⁴SAVAGE JK. Secondary CNS relapse in diffuse large B – cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies: Hematology 2017: the ASH Education Program 2017: 578-586

Vyšetření kostní dřeně: trepanobiopsie s odběrem materiálu na cytologické, histologické vyšetření (vzorek o minimální délce 25 mm)

- Hodgkinův lymfom (HL) – dle revidovaných kritérií z roku 2014 **není nutné** vyšetření kostní dřeně provádět za předpokladu, že bylo provedeno vstupní PET/CT vyšetření.
- Pouze v nejasných případech na PET/CT, kdy by výsledek postižení dřeně ovlivnil strategii terapie (léčba ABVD vs. eBEACOPP), je vyšetření vhodné provést.
- U všech NHL doporučuje KLS nadále vstupní vyšetření dřeně provádět, i když dle Revidovaných kritérií z roku 2014 to není **u DLBCL nutné za předpokladu provedení vstupního PET/CT vyšetření**. Existují však data, podle kterých přináší biopsicky ověřené postižení dřeně přídatnou prognostickou informaci oproti PET vyšetření (např. diskordantní postižení malobuněčnou komponentou u agresivních lymfomů).

Zobrazovací metody obligatorní

- PET/CT u (¹⁸F)FDG avidních lymfomů. V současné době jsou mezi (¹⁸F)FDG avidní lymfomy zahrnovány všechny lymfomy s výjimkou lymfoplazmocytárního lymfomu/Waldenströmovy makroglobulinémie, lymfomu z malých lymfocytů typu CLL/SLL pokud není podezření na transformaci. U kožních lymfomů, primárního CNS lymfomu standardně PET/CT rovněž neprovádíme.
- CT mediastina, břicha, pánve a třísel u (¹⁸F)FDG neavidních lymfomů
- RTG hrudníku (u HL)

III.3.2 Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech

- **CT nebo UZ krku a nadklíčků** (v případě klinické indikace)
- **Imunofenotypizace** kostní dřeně, eventuálně i periferní krve
- **Genetické (FISH), event. molekulárně genetické** vyšetření kostní dřeně
- **ORL** vyšetření
- **Scintigrafie skeletu**: u podezření na postižení skeletu
- **Vyšetření trávicího traktu** (gastrofibroskopie, enteroklýza, kolonoskopie, dvojbalonová endoskopie, kapslová enteroskopie atd.): vhodné při postižení Waldeyerova okruhu, vhodné u mantle cell lymfomu – pokud by pozitivní nález změnil léčebnou strategii. U lymfomů žaludku endoskopický ultrazvuk (endosonografie) ke zhodnocení infiltrace žaludku a regionálních uzlin.
- **Diagnostická laparotomie nebo laparoskopie, thorakotomie či thorakoskopie** - pouze není-li možnost získání diagnostického materiálu z periferní uzliny.

- **Vyšetření mozkomíšního moku:**
 1. Lymfoblastový lymfom
 2. Burkittův lymfom jakéhokoliv rozsahu
 3. blastoidní varianta lymfomu z plášťové zóny
 4. agresivní B-lymfomy asociované s HIV infekcí
 5. Intravaskulární varianta DLBCL
 6. Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL):
 - a) varlete, dělohy, ledvin/nadledvin nezávisle na CNS-IPI
 - b) s vysokým rizikem dle CNS-IPI 4-6 (do CNS-IPI systému patří všechny prognostické faktory dle IPI + postižení ledvin/nadledvin)
 - c) vysoké LDH a postižení > 1 extranodálního orgánu
 - d) lymfomy s dvojitou expresí *MYC*+ a *BCL2*+ („double expressor“ lymfomy) s CNS-IPI 2-6
 - e) Double-hit/triple-hit lymfomy
 7. lymfomy CNS
 8. **Vždy při klinickém podezření na postižení CNS** (neurologické příznaky)

- Oftalmologické vyšetření při postižení CNS a postižení očí. Při podezření na infiltraci CNS je nutné také neurologické vyšetření a provedení CT nebo lépe MRI mozku.
- **UZ varlat** (pokud je suspekce na postižení)
- **Histologické ověření** postižení **při nejasném nález**u na zobrazovacích vyšetřeních, pokud výsledek ovlivní léčebnou strategii
- U lymfomů asociovaných s HIV: CD4+ a virová nálož HIV
- HCG před plánovanou chemoterapií u nemocných s možností otěhotnění
- U **MALT lymfomu** vyloučení infekční etiologie
 1. spojivka – Chlamydia psittaci
 2. zažívací trakt (GIT) – Helicobacter pylori (žaludek), Campylobacter jejuni (tenké střevo)
 3. kůže - Borrelia burgdorferi

III.3.3 Specifická stagingová vyšetření u primárních kožních lymfomů¹⁵

Kožní T-buněčné lymfomy	Kožní B-buněčné lymfomy
Anamnéza	
Charakter – počet – lokalizace kožních lézí, klinické chování a průběh (efekt lokálních kortikosteroidů), příp. dosavadní léčba, dosažená léčebná odpověď a délka trvání odpovědi), hodnocení pruritu.	
Fyzikální vyšetření	
<p>Popis kožní léze: typ (skvrna, infiltrát, tumor, erythrodermie), počet, lokalizace</p> <p>Fotografická dokumentace</p> <p>U MF/SS: mSWAT Lymfatické uzliny \geq 1,5 cm (popis), organomegalie</p>	<p>Popis kožní léze: typ (papula, nodule, infiltrát, tumor), počet, lokalizace</p> <p>Fotografická dokumentace</p> <p>Lymfatické uzliny \geq 1,5 cm (popis), organomegalie</p>
Kožní biopsie	
<p>IHC: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 + jeden pan-B znak: CD20</p> <p>Expresce CD30, PD1, PD1-L1, granzyme B, TIA1</p> <p>Analýza klonální přestavby TCR genu</p>	<p>IHC: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, BCL2, BCL6, kappa/lambda</p> <p>Specificky: cyklin D, s-IgM, s-IgD</p> <p>Analýza klonální přestavby IGH genu</p>

¹⁵OLSEN EA, WHITTAKER S, WILLEMZE R et al. *Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORTC*. Blood. Nov 10 2021

Laboratorní vyšetření	
<p>KO s diferenciálním rozpočtem Základní biochemické testy s LDH</p> <p>Analýza klonální přestavby TCR genu buněk periferní krve</p> <p>FACS periferní krve (u všech CTCL)</p> <p>Biopsie kostní dřeně není indikovaná u MF/SS, LyP a CTCL bez prokázaného mimokožního postižení.</p>	<p>KO s diferenciálním rozpočtem Základní biochemické testy, LDH, B2M, ELFO bílkovin</p> <p>Sérologické vyšetření B. burgdorferi, H. pylori</p> <p>Vyšetření hepatitid (HBV, HCV)</p> <p>Analýza klonální přestavby IGH buněk periferní krve</p> <p>FACS periferní krve (u lymfocytózy, PCLBCL)</p> <p>Biopsie kostní dřeně (vždy u PCLBCL, PCFCL u generalizovaného kožního postižení, přítomné lymfadenopatii a organomegalii); u PCMZLPD není indikovaná</p>
Zobrazovací vyšetření	
<p>PET/CT u MF/SS stádiích IIA-IVB¹⁶ a u ostatní CTCL agresivního chování, není-li k dispozici CT celotělové (krk, hrudník, břicho a malá pánev)</p> <p>Není vyžadováno u MF IA-IB a u CTCL indolentního chování</p>	<p>PET/CT u PCLBCL (zvážit u ostatních CBCL při průkazu mimokožního postižení), není-li k dispozici CT celotělové (krk, hrudník, břicho a malá pánev).</p>
Vyšetření lymfatické uzliny	
<p>Exstirpace lymfatické uzliny ≥ 1,5 cm (patologické, FDG avidující)</p> <p>U MF/SS nutné hodnotit v Dutch systému a TNMB klasifikaci, u ostatních PCL jiných než MF/SS hodnotit v TNB klasifikaci</p>	

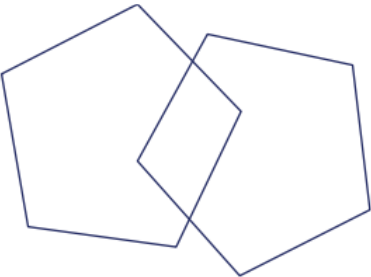
¹⁶HODAK E et al. *Should we be imaging lymph nodes at initial diagnosis of early-stage mycosis fungoides? Results from the PROspective Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index (PROCLIPI) international study.* British Journal of Dermatology, 2021, 184.3: 524-531

III.3.4 Mini-mental state examination (MMSE)

V rámci vstupního vyšetření i v průběhu léčby lymfomů CNS je vhodné ověřit kognitivní funkce CNS. Vhodným nástrojem může být vyšetření MMSE (Mini-mental state examination).¹⁷

Oblast hodnocení:	Max.skóre:
<p>1. Orientace: Položte nemocnému 10 otázek. Za každou správnou odpověď započítejte 1 bod.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Který je teď rok? - Které je roční období? - Můžete mi říci dnešní datum? - Který je den v týdnu? - Který je teď měsíc? - Ve kterém jsme státě? - Ve které jsme zemi? - Ve kterém jsme městě? - Jak se jmenuje tato nemocnice?(toto oddělení?tato ordinace?) - Ve kterém jsme poschodí?(pokoji?) 	<p>1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</p>
<p>2. Paměť: Vyšetřující jmenuje 3 libovolné předměty (nejlépe z pokoje pacienta - například židle, okno, tužka) a vyzve pacienta, aby je opakoval. Za každou správnou odpověď je dán 1 bod</p>	<p>3</p>
<p>3. Pozornost a počítání: Nemocný je vyzván aby odečítal 7 od čísla 100 a to 5krát po sobě. Za každou správnou odpověď je 1 bod.</p>	<p>5</p>
<p>4. Krátkodobá paměť (= výbavnost): Úkol zopakovat 3 dříve jmenované předměty (viz bod 2.)</p>	<p>3</p>
<p>5. Řeč, komunikace a konstrukční schopnosti: (správná odpověď nebo splnění úkolů = 1 bod) Ukažte nemocnému dva předměty (např. tužka, hodinky) a vyzvěte ho aby je pojmenoval. Vyzvěte nemocného aby po vás opakoval:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Žádná ale - Jestliže - Kdyby <p>Dejte nemocnému třístupňový příkaz: „Vezměte papír do pravé ruky, přeložte ho na půl a položte jej na podlahu.“ Dejte nemocnému přečíst papír s nápisem „Zavřete oči“. Vyzvěte nemocného, aby napsal smysluplnou větu (obsahující podmět a přísudek, která dává smysl).</p>	<p>2 1 1 1 1</p>

¹⁷FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, McHUGH PR *Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.* J Psychiatr Res 1975;12:189-198

<p>Vyzvěte nemocného, aby na zvláštní papír nakreslil obrazec podle předlohy. 1 bod jsou-li zachovány všechny úhly a protnutí vytváří čtyřúhelník.</p> 	1
<p>Hodnocení: 0 – 10 bodů těžká kognitivní porucha 11 – 20 bodů středně těžká kognitivní porucha 21 – 23 bodů lehká kognitivní porucha 24 – 30 bodů pásmo normálu</p>	

III.3.5 Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby

- Echokardiografie, event. MUGA scan (před léčbou antracykliny)
- Vyšetření troponinu, NTproBNP (před léčbou antracykliny)
- Vyšetření plicních funkcí (spirometrie s difúzní kapacitou plic) – před vysokodávkovanou chemoterapií a u rizikových nemocných s HL před léčbou bleomycinem
- Vyšetření funkcí štítné žlázy (TSH, fT4) – zejména při plánované radioterapii na tuto oblast
- Vyšetření k vyloučení infekční hepatitidy (riziko reaktivace hepatitidy při léčbě); základní panel tvoří: anti HAV, HBsAg, anti HBc total, anti HCV; v případě positivity anti HBc total protilátek nutno dovyšetřit HBV DNA, anti HBs, HBe Ag a anti HBe.

III.3.6 Opatření k zachování fertility

Ženy: dle věku, histologického typu lymfomu (typu plánované léčby) a přání pacientky lze po konzultaci gynekologického pracoviště zabývajících se příslušnou problematikou nabídnout:

- v případě, že to průběh choroby a plánování léčby dovolí, **kryokonzervaci embryí či oocytů metodami asistované reprodukce (IVF)**
- **kryokonzervaci ovariální tkáně** s možností její autotransplantace
- **farmakologickou blokádu ovariálních funkcí** - analoga gonadoliberinů ± gonadostatiny

Muži:

- vyšetření spermioqramu + kryokonzervace spermatu

III.3.7 Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky¹⁸

WHO	stupnice		Karnofsky
normální aktivita	0	100	normální, bez obtíží
s příznaky choroby, ale téměř plně ambulantně	1	90	schopen normální činnosti, mírné známky nebo příznaky choroby
		80	normální činnost s námahou
tráví na lůžku méně než 50 % denní doby	2	70	postará se o sebe, neschopen normální činnosti ani aktivní práce
		60	potřebuje občasnou pomoc, věci osobní potřeby si obstará sám
tráví na lůžku více než 50 % denní doby	3	50	potřebuje občasnou pomoc a častou léčebnou péči
		40	nemohoucí, potřebuje speciální péči a pomoc
neschopen opustit lůžko	4	30	těžce nemohoucí, nutná hospitalizace, ale není nebezpečí úmrtí
		20	hospitalizace nezbytná, těžký stav, aktivní podpůrná léčba
		10	umírající
mrtev	5	0	mrtev

¹⁸KARNOFSKY DA, BURCHENAL JH. *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer*. In: Macleod C. M., editor. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, NY, USA: Columbia University Press; 1949

III.3.8 Hodnocení schopnosti denních aktivit – ADL (activities of daily living)

Hodnocení výkonnostního stavu dle PS ECOG/WHO se uplatňuje především u mladších nemocných. U nemocných staršího věku je kromě PS dle ECOG/WHO vhodné použití i vyhodnocení schopnosti denních činností (ADL)¹⁹, které je součástí tzv. komplexního hodnocení starších nemocných (Comprehensive Geriatric Assessment - CGA²⁰) s řadou dalších testů.^{21,22,23}

ADL se dělí se na 2 oblasti – personální (pADL) a instrumentální (iADL).

Personální ADL - pADL (zahrnuje činnosti, které se vztahují k péči o sebe):

- hygiena
- oblékání
- přesuny
- jídlo a pití
- toaleta

Instrumentální ADL - IADL (zahrnuje širší soběstačnost)²⁴:

- mobilita
- manipulace s penězi
- péče o domácnost
- použití komunikačních technologií
- nakupování

Podrobnosti o výpočtu ADL naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje a kalkulátory“.

¹⁹KATZ S et al. *Studies of illness in the age. The index of ADL: a standardised measure of biological and psychological functions.* JAMA 1963(185): 914-919

²⁰EXTERMANN M *Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer.* Cancer Control 2003; 10: 465–468

²¹WILDIERS H, HEEREN P, PUTS M et al. *International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer.* J Clin Oncol. 2014 Aug 20;32(24): 2595–2603

²²TUCCI A, FERRARI S, BOTTELLI C et al. *A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy.* Cancer 2009; 115: 4547- 4553

²³HICKIE C, SNOWDON J. *Depression scales for the elderly: GDS.* Clin gerontol 1987; (6): 51-53

²⁴LAWTON MP, BRODY EM: *Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living.* Gerontologist (1969)9: 179-186

III.3.9 Hodnocení přidružených komorbidit

III.3.9.1 Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

CIRS je validovaný diagnostický nástroj, který umožňuje hodnotit zátěž pacientů přidruženými chorobami kvantitativním způsobem²⁵.

Jeho použití je jednoduché:

- Přidružené choroby jsou zařazeny do 14 skupin podle orgánových systémů.
- Každému orgánovému systému přiděleno skóre od 0 (= žádné problémy postihující tento systém) až po 4 (= velmi závažné problémy postihující tento systém). Pokud je v rámci jednoho orgánového systému více onemocnění, do skóre se započítá pouze jedno, a sice to nejzávažnější.
- Sečtením jednotlivých bodů orgánových systémů stanoveno celkové skóre. Hodnocení orgánových systémů je do jisté míry předmětem subjektivního posouzení a hodnocení zkoušejícím.

Hodnocení jednotlivých položek CIRS:

- 0** žádný problém postihující tento systém či předchází problém bez klinického významu
- 1** stávající mírný problém či předchází významný problém
- 2** středně závažné postižení či onemocnění či nutnost léčby 1. linie
- 3** závažný problém a/nebo trvalé a významné postižení a/nebo obtížná kontrola chronického problému (komplexní léčebné postupy)
- 4** velmi závažný problém a/nebo nutnost neodkladné léčby a/nebo orgánové selhání a/nebo závažné funkční poškození

Podrobnosti o výpočtu přidružených chorob dle CIRS naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje a kalkulátory“.

III.3.9.2 Komorbiditní index Charlsonové (CCI)

Tento index vznikl jako prognostický nástroj pro přidružená onemocnění (komorbidity), která buď samostatně nebo v kombinaci mohou změnit riziko krátkodobého úmrtí u pacientů v longitudinálních studiích.^{26,27}

Komorbiditní index Charlsonové zahrnuje 19 komorbidit s váhami 1, 2, 3 nebo 6 a může nabývat hodnot 0 až 33. Váhy jsou jednotlivým komorbiditám přiřazeny podle závažnosti (vyšší váha znamená vyšší závažnost). Výsledné skóre se pak určuje jako součet vah všech diagnostikovaných komorbidit. Bere se tak v úvahu počet komorbidit i jejich závažnost.

Ke stanovení CCI lze využít sekci „Nástroje a kalkulátory“ na webové stránce www.lymphoma.cz nebo odkazu přímo zde: <https://www.mdcalc.com/charlson-comorbidity-index-cci>.

²⁵SALVIF et al. *Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale*: J Am Geriatr Soc. 2008; 56(10): 1926-31

²⁶CHARLSON ME, POMPEI P, ALES KL et al. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis 1987;40(5):373-83

²⁷CHARLSON M, SZATROWSKI TP, PETERSON J, GOLD J *Validation of a combined comorbidity index*. J Clin Epidemiol 47, 1994, 1245-1251

III.4 Stanovení klinického stádia (KS)^{28,29,30,31,32}

III.4.1 Ann-Arbor klasifikace (revidovaná Lugano klasifikace 2014)³³

Stádium I	postižení 1 oblasti lymfatických uzlin <i>nebo</i> 1 extralymfatického orgánu (IE)
Stádium II	postižení 2 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice <i>nebo</i> stadium I a II s postižením sousedního extralymfatického orgánu (IIE) včetně postižení 1 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice
Stadium II „bulky“	Stadium II s „bulky“ postižením
Stádium III	postižení lymfatických uzlin nebo orgánů na obou stranách bránice, které může být provázeno postižením sleziny (IIIS)
Stádium IV	Přídavné postižení extralymfatické tkáně (postižení nesousedících extranodálních orgánů)

Určování rozsahu postižení:

- PET/CT u (¹⁸F)FDG avidních lymfomů
- CT u (¹⁸F)FDG neavidních či variabilně avidních lymfomů
- Stadium I a II = počáteční stadium
- Stadium III a IV = pokročilé stadium

„Bulky“ choroba

- významný negativní prognostický faktor
- jednotná definice není stanovena
- konglomerát uzlin o velikosti 5-10 cm dle typu lymfomu
 - FL > 6 cm (v rámci FLIPI 2)
 - DLBCL ≥ 5 - 10 cm (liší se definicí v různých studiích)
 - HL ≥ 10 cm

Lymfatické orgány:

- lymfatické uzliny, slezina, thymus, Waldeyerův mizní okruh, appendix, Peyerovy plaky

²⁸CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSSHOF K et al. *Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification*. Cancer Res 1971; 31(11):1860-61

²⁹ROSENBERG SA. *Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease*. Cancer Res 1966; 26: 1310

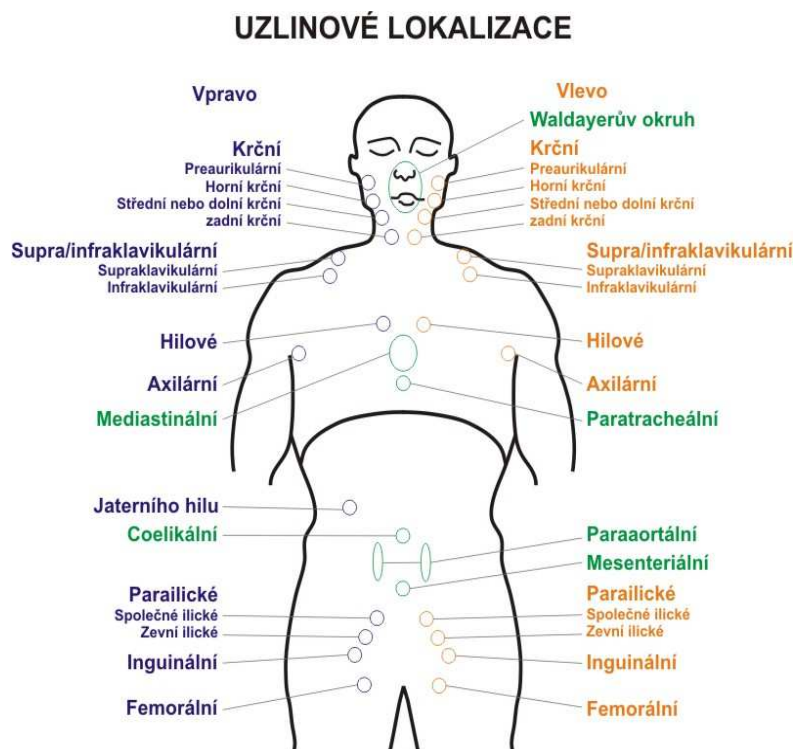
³⁰LISTER TA, CROWTHER D, SUTCLIFFE SB et al. *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting*. J Clin Oncol 1989; 7(11):1630-36

³¹RUDDERS RA, ROSS ME, DELELLIS RA. *Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis*. Cancer 1978; 42(2):406-16

³²MUSSHOF K. *Klinische Stadienteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome*. Strahlentherapie 1977; 153:218-21

³³CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF et al. *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification*. J Clin Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3059-68

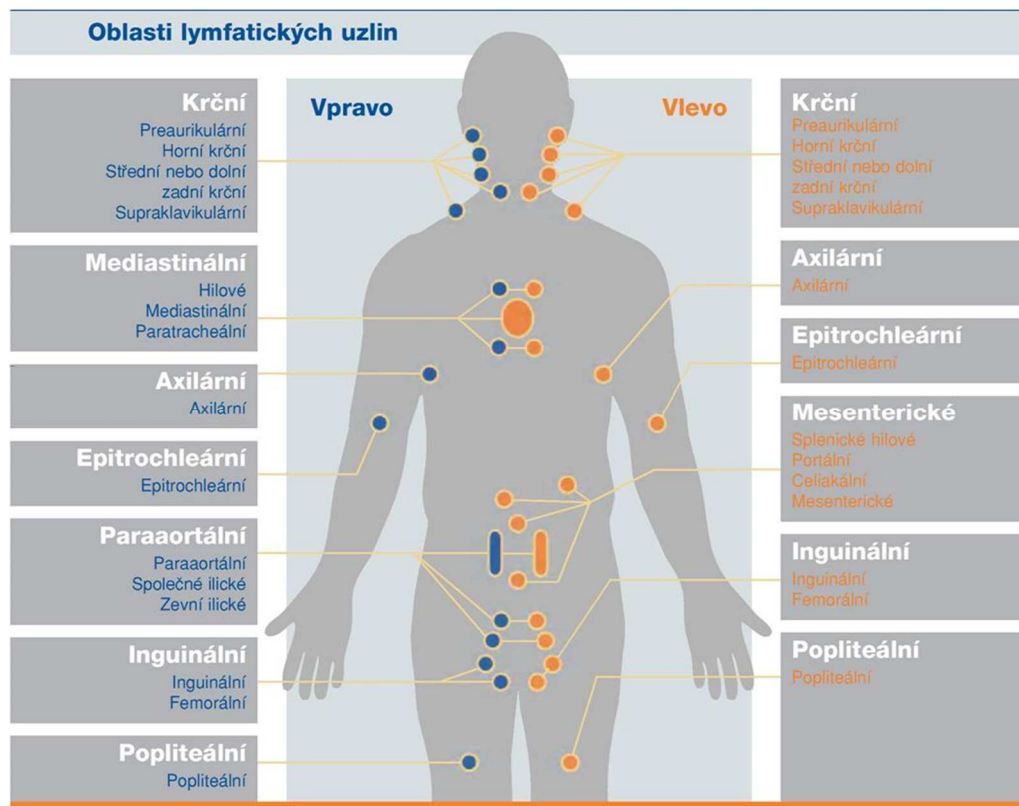
Obr. 1: Jednotlivé oblasti lymfatických uzlin užívané v Ann Arbor klasifikaci (po úpravě KLS)³⁴: (u párových uzlinových lokalizací se počítá levostranná a pravostranná lokalizace zvlášť)



U folikulárních lymfomů se počítá počet lymfatických oblastí jinak – viz obr. 2. Levostranná a pravostranná lokalizace se počítá také zvlášť.

³⁴SÝKOROVÁ A, PYTLÍK R, MÓCIKOVÁ H Staging and treatment response evaluation in malignant lymphomas - Czech Lymphoma Study Group Recommendations According to Criteria Revised in 2014 (Lugano Classification). Klin Onkol. 2016;29(4):295-302

Obr. 2: Jednotlivé oblasti lymfatických uzlin pro folikulární lymfomy
 (velká pole představují jednu oblast postižení lymfatických uzlin pro hodnocení podle FLIPI)



Waldeyerův okruh (WO): nodální lokalizace, KS I
 (postižení WO a postižení krčních uzlin = KS II dle Ann Arbor klasifikace atd.)

Postižení sleziny (S):

- U (¹⁸F)FDG avidních lymfomů pomocí PET/CT vyšetření:
 Homogenní splenomegalie > 13 cm v podélné ose
 Difuzní infiltrace s miliárním rozsevem
 Fokální nodulární infiltrace
 Solitární masa
- U (¹⁸F)FDG neavidních lymfomů se za slezinu postiženou lymfomem pokládá velikost >13 cm v podélné ose.

III.4.2 Postižení s extralymfatickým šířením = klinické stádium dle modifikované Ann Arbor klasifikace (dle dohody KLS)³⁵

Stádium	„Velké“ extranodální (EN) orgány	„Malé“ EN orgány
Stádium IE	Lokalizované postižení 1 EN orgánu	Jakékoliv (lokalizované, diseminované, difuzní) postižení 1 EN orgánu
Stádium IIE	Lokalizované postižení 1 EN orgánu s postižením LU na stejné straně bránice	Jakékoliv postižení 1 EN orgánu a postižení LU na stejné straně bránice
Stádium IIIE	Lokalizované postižení 1 EN orgánu s postižením LU na obou stranách bránice	Jakékoliv postižení 1 EN orgánu a postižení LU na obou stranách bránice
Stádium IV	Diseminované či difuzní postižení EN orgánu s nebo bez postižení LU. Jakékoliv postižení více než 1 EN orgánu s nebo bez postižení LU	Jakékoliv postižení více než 1 EN orgánu s nebo bez postižení LU

Označení „E“:

- **není vyžadováno** u pokročilých stadií (III, IV), i když je extralymfatické postižení přítomno

„Velké“ extranodální orgány:

- játra
- plíce
- mezotel (pleura, pobřišnice, perikard)
- kostra
- měkké tkáně.

„Malé“ extranodální orgány:

- ostatní (pankreas, štítná žláza, děloha, ledvina, vaječník atd.)

Diseminované postižení extranodálního orgánu nebo tkáně

- **2 a více ložisek** (např. 2 a více ložisek v játrech)

³⁵SÝKOROVÁ A, BELADA D, SMOLEJ L et al. Určování rozsahu onemocnění u non-Hodgkinových lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. Klin. Onkol 2010;23(3):146-154

Lokalizované postižením extranodálního orgánu nebo tkáně:

- 1 ložisko (např. 1 ložisko v plíci)

Difuzní postižení extranodálního orgánu nebo tkáně:

- rozptýlené postižení (např. rozptýlená PET pozitivita ve štítné žláze, drobná ložiska v celé štítné žláze)

Postižení jater:

- PET pozitivita a/nebo ložiska a /nebo histologická verifikace = postižení jater
- **hepatomegalie dle UZ/CT a/nebo při klinickém vyšetření neznamená automaticky postižení jater**

Pleurální výpotek při postižení pleury: samostatná EN lokalizace pouze při cytologickém či imunofenotypizačním průkazu nádorových buněk

- ověřený výpotek s přítomností lymfomových buněk = KS IV (u pobřišnice či perikardu dtto)

Postižení kostní dřeně: zásadní je histologické vyšetření včetně imunohistochemických metod (výjimkou je HL, kde je dostačující PET pozitivita, zde trepanobiopsie není nutná)

- PET/CT zvyšuje sensitivitu v případě jednoznačné positivity i u DLBCL, nicméně v tuto chvíli doporučuje KLS provést trepanobiopsii nezávisle na výsledku PET/CT.
- U lymfoblastového lymfomu při postižení kostní dřeně s více než 25 % lymfoblasty se jedná z definice o akutní lymfoblastovou leukémii (dle WHO se však jedná o jednu jednotku)
- U lymfomu z malých lymfocytů (SLL/CLL) postižení kostní dřeně nerozhoduje o zařazení do SLL či CLL, zde je rozhodující leukemizace nad $5 \times 10^9/l$ v periferní krvi (dle WHO se však jedná o jednu jednotku)

Postižení kostní dřeně či periferní krve = KS IV

(kostní dřeň + periferní krev = 1 kompartment = 1 EN lokalizace)

Postižení párových orgánů = KS IV (např. obě ledviny)

Postižení CNS: patří sem i postižení oka (sítnice, sklivec, oční nerv)

- primární lymfom CNS (PCNSL) = klinické stádium **se neuvádí**
- diseminace lymfomu do CNS (mozek a/nebo meningy a/nebo mícha a/nebo postižení oka) = jakékoliv postižení CNS s různým postižením uzlin = KS IV

Postižení extranodálních orgánů a šíření per continuitatem: postižení oblastí lymfatických uzlin a prorůstání více extranodálními orgány na téže straně bránice = KS IIE

(mediastinální LU + prorůstání do pleury + prorůstání do perikardu + prorůstání do sternu)

Systémové příznaky

A - nepřítomny

B - přítomnost alespoň 1 z příznaků

- horečka neinfekčního původu $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$
- intenzivní noční poty
- váhový úbytek $> 10 \%$ tělesné hmotnosti za posledních 6 měsíců

Dle revidovaných kritérií z roku 2014:

- systémové příznaky nutné uvádět pouze u pacientů s Hodgkinovým lymfomem, kde mají prognostický význam a vliv na určení strategie terapie
- nevyžaduje se uvádění u pacientů s NHL - nejsou součástí žádného prognostického indexu

Kooperativní lymfomová skupina nicméně doporučuje B-příznaky zaznamenávat na základě zkušeností, že jejich přetrvávání v průběhu léčby může být známkou nedostatečné klinické odpovědi a jejich znovuobjevení (u pacientů, kteří tyto příznaky měli) může předcházet jiným zjevným manifestacím relapsu.

III.4.3 Lymfomy GIT – revidovaná Blackledge klasifikace³⁶

Stádium I	Tumor bez penetrace do serózy 1 primární lokalizace nebo mnohočetné nesouvisející léze
Stádium II	Tumor šířící se z primárního místa do břišní dutiny – uzlinové postižení
Stádium II/1	lokální (gastrické, mezenterické)
Stádium II/2	vzdálené (paraaortální, parakavální)
Stádium IIE	Penetrace serózou a šíření do sousedních oblastí (pankreas, tlusté střevo, břišní stěna) perforace, peritonitis
Stádium IV	Diseminované extranodální postižení nebo léze GIT s postižením supradiafragmatických uzlin

³⁶ROHATINER A, D'AMORE F, COIFFIER B et al. Report on a workshop convened to discuss the pathological and staging classifications of gastrointestinal tract lymphoma. Ann Oncol 1994; 5(5):397-400

III.4.4 Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (MF/SS)^{37,38}

Klasifikace TNMB pro MF dle ISCL/EORTC (2007)	
T1	Skrvny a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla
T2	Skrvny a/nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla
T3	Jeden nebo více tumorů (≥ 1 cm v průměru)
T4	Generalizovaná erythrodermie ≥ 80 % povrchu těla
N0	Klinicky nejsou přítomné abnormální lymfatické uzliny
N1	Lymfatické uzliny zvětšeny, ale nejsou postiženy MF, histologie dle Dutch systému grade 1
N2	Lymfatické uzliny zvětšeny, histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 2
N3	Lymfatické uzliny zvětšeny a histologicky pozitivní, dle Dutch systému grade 3-4; pozitivní nebo negativní klonalita
NX	Klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
M0	Bez orgánového postižení
M1	Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)
B0	Atypické Sézaryho buňky ≤ 5 % cirkulujících lymfocytů a < 1000/μl
B1	Atypické Sézaryho buňky > 5 % cirkulujících lymfocytů a méně než B2; malá masa nádoru
B2	Atypické Sézaryho buňky ≥ 1000/μl; velká masa nádoru

Pozn.: stadium N1, N2, B0 a B1 se dále dělí na podstadia:

a - neprokázána klonalita T-lymfocytů,

b - prokázána klonalita T-lymfocytů pomocí PCR nebo Southern blot analýzy

Histopatologický staging lymfatické uzliny - Dutch systém:

N1 - grade 1: dermatopatická lymfadenopatie

N2 - grade 2: časné postižení při MF (přítomna cerebriformní jádra > 7,5 μm)

N3 - grade 3: částečné setření struktury uzliny

N4 - grade 4: úplné setření struktury uzliny maligními buňkami
(alternativou je NCI LN klasifikace)

³⁷WHO Classification of Skin Tumours. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2018. World Health Organization Classification of Tumours; vol 11

³⁸OLSEN EA, WHITTAKER S, WILLEMZE R et al. Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORTC. Blood. Nov 10 2021

Definice postižení TNMB pro MF/SS

T (tumor = kůže)	Skvrna (patch) je jakákoliv koží léze bez indurace; plak (plaque) je jakákoliv kožní léze s indurací, vyvýšením oproti okolní zdravé kůži; tumor je jakákoliv solidní nebo nodulární léze ≥ 1 cm v průměru s patrnou infiltrací kůže a/nebo patrným vertikálním růstem
N (node, uzlina)	abnormální lymfatická uzlina je tuhá, nepravidelná, fixovaná uzlina nebo uzlina větší než 1,5 cm. (kritéria shodná s Lugano klasifikací, viz. Kapitola III.4.1).
M (viscerální postižení)	musí být biopticky verifikováno, postižení sleziny a jater může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami
B (blood, periferní krev) *	Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky scerebriformním jádrem s typickým fenotypem $CD3^+CD4^+CD7^-$ a/nebo $CD26^-$ s/bez prokázané klonální přestavby TCR genu. V případě atypického fenotypu buněk lze použít ke stanovení stanovení masy nádoru (B0-2 stadium) při prokázané klonální přestavbě TCR genu jedno z následujících: $CD4/CD8 \geq 10$, $CD4+CD7^- \geq 40\%$ nebo $CD4+CD26^- \geq 0\%$.

*Absolutní počet patologických buněk určuje % aberantních lymfocytů z celkového počtu lymfocytů z CBC nebo % aberantních CD45+ leukocytů s celkového počtu WBC-

Stážovací systém dle ISCL/EORTC 2011 pro MF/SS ³⁹				
Klinické stádium	T	N	M	B
IA	T1	N0	M0	B0, B1
IB	T2	N0	M0	B0, B1
IIA	T1-2	N1,2,X	M0	B0, B1
IIB	T3	N0-2,X	M0	B0, B1
IIIA	T4	N0-2,X	M0	B0
IIIB	T4	N0-2,X	M0	B1
IVA1	T1-4	N0-2	M0	B2
IVA2	T1-4	N3	M0	B0-2
IVB	T1-4	N0-3,X	M1	B0-2

Sézary syndrom je v TNMB klasifikaci definovaný jako klinické stadium >IVA (tj. T1-4 N0-2X M0-1 B2)

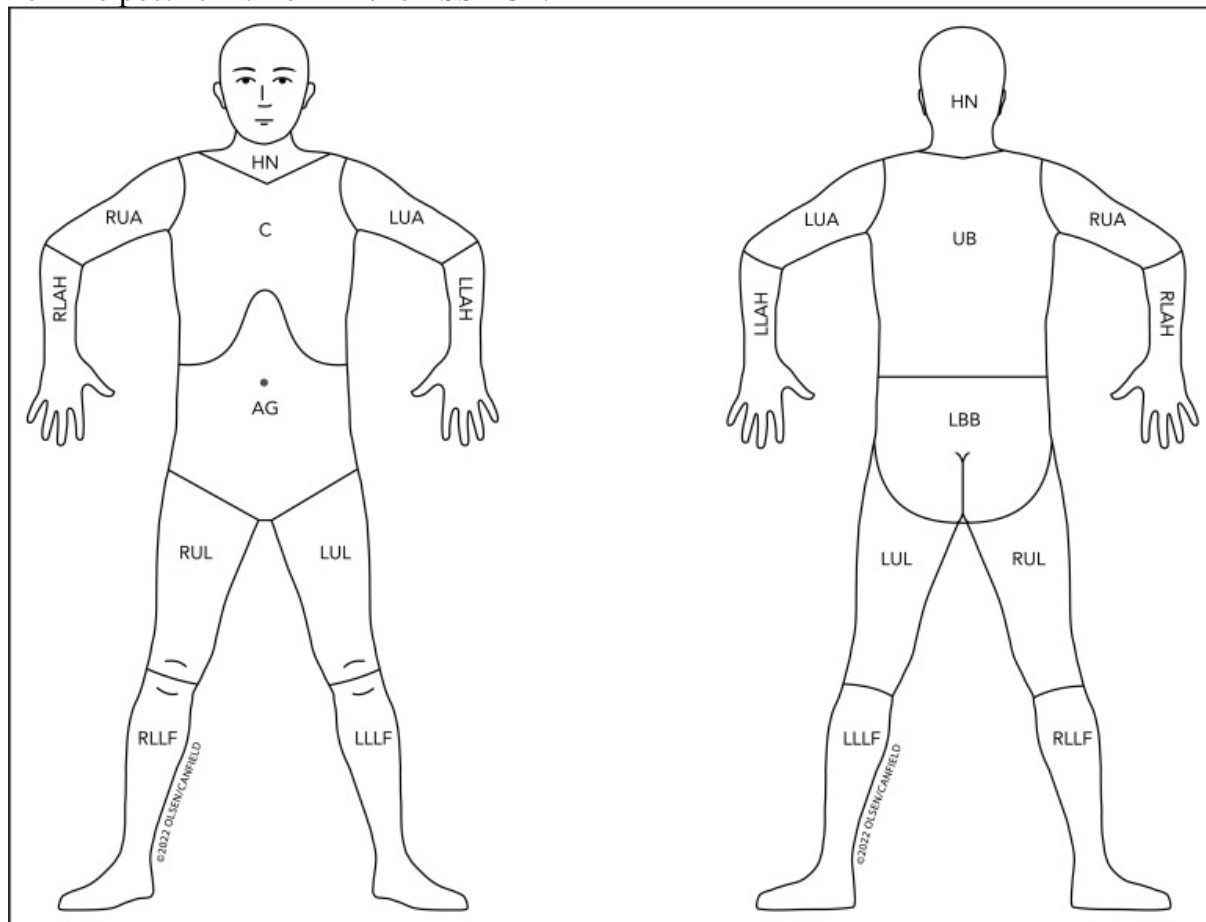
³⁹OLSEN E, WHITTAKER S, KIM Y et al. *Clinical end points and response criteria in Mycosis fungoides and Sézary syndrome: A consensus statement of International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.* J Clin Oncol 2011; 29:2598-2607

III.4.5 Staging kožních T-buněčných lymfomů (jiných než mycosis fungoides a Sézaryho syndrom) a kožních B-buněčných lymfomů, upravený ISCL/USCLC/EORTC 2021⁴⁰

Staging kožních T-buněčných lymfomů (jiných než MF/SS) a kožních B-buněčných lymfomů ISLC/USCLC/EORTC 2021	
T: kůže	
T1	Solitární kožní postižení
T1a	Solitární kožní léze < 5 cm v průměru
T1b	Solitární kožní léze ≥ 5 cm v průměru
T2	Vícečetné kožní postižení limitované na 1 tělesnou oblast nebo 2 sousední tělesné oblasti
T2a	Všechny projevy zahrnující lokalitu < 15 cm v průměru
T2b	Všechny projevy zahrnující lokalitu od 15 cm do 30 cm v průměru
T2c	Všechny projevy postihující lokalitu ≥ 30 cm v průměru
T3	Generalizované postižení kůže
T3a	Vícečetné kožní léze postihující 2 nesusledící tělesné oblasti
T3b	Mnohočetné léze zahrnující ≥ 3 tělesné oblastí
N: lymfatické uzliny	
N0	Bez klinického nebo patologického postižení uzlin
N1	Postižení 1 lymfatické oblasti, která je spádová pro aktuální nebo předchozí kožní postižení, biopsie je pozitivní na lymfom
N2	Postižení 2 a více oblastí lymfatických uzlin nebo postižení jakékoliv nespádové oblasti lymfatické oblasti současného nebo předchozího kožního postižení, biopsie je pozitivní na lymfom
N3	Postižení centrálních lymfatických uzlin, biopsie je pozitivní na lymfom
NX	Klinicky abnormální periferní nebo centrální lymfatické uzliny patologicky neurčené.
M: vnitřní orgány	
M0	Bez postižení vnitřních orgánů
M1	S postižením vnitřních orgánů
MX	Viscerální postižení není ani potvrzeno ani vyloučeno dostupným patologickým nebo zobrazovacím vyšetřením

⁴⁰OLSEN EA, WHITTAKER S, WILLEMZE R et al. *Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORTC*. Blood. Nov 10 2021

Revidované spádové oblasti regionálních lymfatických uzlin pro stanovení klasifikace kožního postižení u non-MF/non-SS PCL.



Pozn.: Oblasti lymfatických uzlin jsou definovány podle Ann Arbor klasifikace:
periferní oblasti lymfatických uzlin: antekubitální, krční, supraklavikulární, axilární, inguinální – femorální, popliteální
centrální oblasti lymfatických uzlin: mediastinální, hilové plicní, paraaortální, ilické

III.4.6 Klinická stádia maligních lymfomů u dětí

Klinická stádia maligních lymfomů podle Murphyové St Jude's Classification (Murphy 1980)	
Stadium I	Postižení jedné uzliny či extranodální manifestace tumoru bez lokálního rozšíření, s výjimkou mediastinální a abdominální nebo epidurální lokalizace.
Stadium II	Postižení více uzlin a/nebo extranodální manifestace na stejné straně bránice, s lokálním šířením nebo bez něj. Nepatří sem: mediastinální, epidurální nebo rozsáhlé neresekabilní abdominální lokalizace.
Stadium III	Lokalizace na obou stranách bránice, všechny manifestace v hrudníku (mediastinum, thymus, pleura), všechny rozsáhlé neresekabilní abdominální manifestace, postižení epidurálních oblastí, mnohočetné postižení skeletu.
Stadium IV	postižení kostní dřeně (< 25 %) a/nebo infiltrace CNS

Definice orgánového postižení

Postižení kostní dřeně

- lymfoblastové lymfomy: **min. 5 % lymfoblastů** v nátěru KD
- nelymfoblastové lymfomy: **min. 5 % lymfomových buněk** v KD

Postižení CNS

- **meningosis lymphomatosis**: lymfoblastové lymfomy: počet buněk v likvoru > 5/mm³ a jednoznačné blasty, nelymfoblastové lymfomy: jednoznačný průkaz lymfomových buněk v likvoru, bez ohledu na počtu buněk
- nitrolební ložiska lymfomu při **MRI vyšetření**
- **paréza mozkových nervů**, u níž je vyloučena extracerebrální příčina i tehdy, jestliže v likvoru nebyly nalezeny žádné lymfomové buňky
- infiltrace **retiny**

Postižení skeletu

- Při histologicky **potvrzeném extraoseálním NHL**: potvrdí-li rtg snímek, příp. CT, MRI patologickou akumulaci patrnou na scinti skenu - jedná se o další ložisko lymfomu a není nutná histologická verifikace.
- Pokud se jedná o **jedinou manifestaci** předpokládaného NHL v kosti, je **histologická verifikace** nezbytná.

Postižení varlat

- Je-li NHL potvrzen z jiných manifestací a/nebo se jedná o krátkodobě bezbolestné zduření varlat bez zánětlivých příznaků, není nutné provádět biopsii. Je-li bezbolestné zduření varlat **jediným projevem** onemocnění, je nutná **bioptická verifikace**.

Definice B-ALL

- minimálně 25 % buněk s morfolofií FAB-L3 v KD
- průkaz monoklonálních membránových imunoglobulinů na minimálně 20 % maligních buněk
- jednoznačný průkaz - přítomnost jedné z chromozomálních translokací t(8;14), t(8;22), t(2;8).

Rozlišení lymfoblastového lymfomu stadium IV oproti (non-B) ALL

- lymfoblastový lymfom stadium IV: více než 5 % a **méně než 25 %** lymfoblastů v KD
- **25 % a více** lymfoblastů v KD (non-B) ALL - ad studie ALL-BFM

III.5 Stanovení rizika - prognostické faktory⁴¹

III.5.1 Prognostické faktory pro agresivní lymfomy

III.5.1.1 AA IPI pro pacienty mladší 60 let

AA IPI = věkově upravený („age adjusted“) mezinárodní prognostický index (IPI – International Prognostic Index)

Rizikové faktory pro stanovení AA IPI:

- Klinické stádium III nebo IV = 1 bod
- LDH > normu = 1 bod
- Výkonnostní stav (performance status) dle WHO >1 = 1 bod

Riziko	aaIPI skóre	pravděpodobnost 5letého přežití	četnost kompletních remisí
nízké riziko	0	83 %	92 %
nižší střední riziko	1	69 %	78 %
vyšší střední riziko	2	46 %	57 %
vysoké riziko	3	32 %	46 %

III.5.1.2 IPI klasické (věkově neupravené, bez ohledu na věk)

IPI = mezinárodní prognostický index (IPI – International Prognostic Index)⁴²

Rizikové faktory pro stanovení IPI:

- Věk > 60 let = 1 bod
- Extranodální postižení > 1 oblast = 1 bod
- Klinické stádium III nebo IV = 1 bod
- LDH > normu = 1 bod
- Výkonnostní stav (performance status) dle WHO > 1 = 1 bod

Riziko	IPI skóre	5leté přežití	Četnost kompletních léčebných odpovědí
Nízké riziko	0 – 1	73 %	87 %
Nížší střední riziko	2	51 %	67 %
Vyšší střední riziko	3	43 %	55 %
Vysoké riziko	4 – 5	26 %	44 %

Pozn.: Definice věku > 60 let: až v den dosažení věku 61 let.

⁴¹SHIPP MA Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? Blood 1994; 83(5): 1165–1173

⁴²Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International NonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N Engl J Med 1993; 329: 987–994

III.5.1.3 R-IPI (revidovaný index IPI)

R-IPI = revidovaný mezinárodní prognostický index (Revised International Prognostic Index) zaveden v éře používání monoklonálních protilátek v léčbě DLBCL.⁴³

Souhrnný výstup podle rizikových faktorů indexu R-IPI u nemocných léčených **R-CHOP** (Britská Kolumbie)

Rizikové skupiny	Počet faktorů IPI	Počet nemocných	4leté PFS	4leté OS
Standardní IPI				
Nízké riziko	0-1	28 %	85 %	82 %
Nižší střední riziko	2	27 %	80 %	81 %
Vyšší střední riziko	3	21 %	57 %	49 %
Vysoké riziko	4-5	24%	51 %	59 %
Revidované IPI				
Velmi dobrá prognóza	0	10 %	94 %	94 %
Dobrá prognóza	1-2	45 %	80 %	79 %
Špatná prognóza	3-5	45 %	53%	55 %

⁴³SEHN LH, BERRY B, CHHANABHAI M et al. *The Revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the Standard IPI for patients with DLBCL treated with R-CHOP.* Blood, 2007, 109, p. 1857-1861

III.5.1.4 CNS–IPI

Prognostický index ke zhodnocení **rizika CNS postižení** u agresivních B – lymfomů. Zahrnuje **5 faktorů klasického IPI a postižení ledvin a/nebo nadledvin**. Model definuje vysoce rizikovou skupinu (CNS – IPI 4-6), u které se doporučuje vyšetření mozkomíšního moku (cytologie, imunofenotypizace) a profylaxe CNS postižení.⁴⁴

Vhodné je doplnění zobrazovacích vyšetření, CT nebo lépe MRI mozku, před léčbou, především při neurologických obtížích.

5 rizikových faktorů pro IPI:

- Věk > 60 let
- Extranodální postižení > 1 oblast
- Klinické stádium III nebo IV
- LDH > norma
- Výkonnostní stav (performance status) dle ECOG/WHO > 1

plus navíc:

- postižení ledvin a/nebo nadledvin

Poznámka: rozhodující je součet rizikových faktorů (každý faktor = 1 bod)

Riziková skupina	Počet rizikových faktorů	DSHNHL (2164 pacientů)		British Columbia (1597 pacientů)	
		%	riziko CNS relapsu ve 2 letech	%	riziko CNS relapsu ve 2 letech
Nízké riziko	0-1	46%	0,6 % (95% CI, 0-1.2)	29%	0,8 % (95% CI, 0.-1.6)
Střední riziko	2-3	41%	3,4 % (95% CI, 2.2-4.6)	43%	3,9 % (95% CI, 2.3-5.5)
Vysoké riziko	4-6	13%	10,2 % (95% CI, 6.3-14.1)	22%	12% (95% CI, 7.9-16.1)

Vysvětlivky: DSHNHL – Deutsche Studiengruppe Hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (The German-High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group)

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

⁴⁴SCHMITZ N 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 Sep 10;34(26):3150-6

Doporučení pro vyšetření a profylaxi CNS u DLBCL dle CNS-IPI⁴⁵

Počet rizikových faktorů	Doporučení pro vyšetření a profylaxi CNS u DLBCL
0 - 1 = nízké riziko	Bez nutnosti dg lumbální punkce a profylaxe CNS*
2 - 3 = střední riziko	Bez nutnosti dg lumbální punkce a profylaxe CNS*
4 - 6 = vysoké riziko	Doporučována dg. lumbální punkce a profylaxe CNS Zobrazovací vyšetření CNS (MRI) <u>především</u> <u>v případě neurologických obtíží</u>

* Diagnostické vyšetření likvoru (event. zobrazovací vyšetření CNS - především při neurologických obtížích) a profylaxe CNS je doporučena u DLBCL bez ohledu na riziko dle CNS-IPI, a topři:

- postižení varlat
- postižení ledvin a/nebo nadledvin
- postižení dělohy
- double/triple hit lymfomů
- lymfomů s dvojitou expresí *MYC*+ a *BCL2*+ proteinu – tzv.,,double expressor“ lymfomů
- lymfomů s vysokým LDH a postižením ≥ 2 extranodálních orgánů

⁴⁵SAVAGE JK *Secondary CNS relapse in diffuse large B – cell lymphoma: definic high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies*: Hematology 2017: the ASH Education Program 2017: 578-586

III.5.2 Vyšetření ke stanovení prognosticky odlišných podskupin u DLBCL a high-grade B-lymfomů

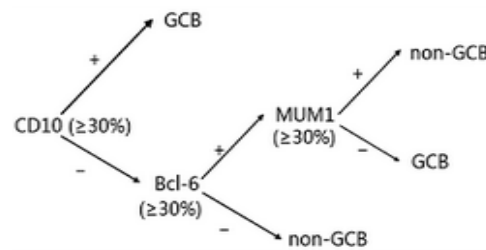
III.5.2.1 GEP – profil genové exprese u DLBCL

Paralelní analýzou více genů pomocí cDNA microarray (DNA čipů) lze rozlišit minimálně 3 velké základní podskupiny DLBCL s odlišnou prognózou.⁴⁶

- tzv. **GCB-like** (germinal centre B-cell like) subtyp z B-lymfocytů germinálního centra s lepší prognózou
- tzv. **ABC-like** (activated B-cell like) subtyp s horší prognózou
- **typ 3** odpovídá primárnímu mediastinálnímu B-lymfomu

Pozn.: zatím se využívá jen v rámci klinických studií, v klinické praxi zatím neovlivňuje volbu terapie

Profil genové exprese je možné stanovit několika metodami, například pomocí technologie **nanostřing**. Jelikož se jedná o technicky náročnou metodu, v klinické praxi se používají zástupné metody, např. **imunohistochemické stanovení**. Algoritmů k rozlišení jednotlivých subtypů je několik, nejčastěji se používá diagnostický **algoritmus dle Hansové**.



⁴⁶RIMSZA LM, WRIGHT G, SCHWARTZ M et al. Accurate classification of diffuse large B cell lymphoma into germinal center and activated B cell subtypes using a nuclease protection assay on formalin fixed paraffin embedded tissues. Clin Cancer 2011 Jun 1; 17(11):3727-3732

III.5.2.2 Lymfomy s dvojitou expresí („double-expressor“), double hit, triple hit lymfomy

Současná přítomnost imunohistochemické exprese některých bílkovin (dvojitá exprese) či současné genetické změny pomocí FISH (double hit, triple hit lymfomy) jsou spojeny s agresivnějším chováním lymfomu (často vysoké skóre IPI, riziko postižení CNS) a také horší prognózou.

- současná exprese *BCL2* a *MYC* proteinu⁴⁷ (lymfomy s dvojitou expresí)
- současná přítomnost přestavby *BCL2* (18q21) nebo *BCL6* (3q27) s obligatorní přestavbou *MYC* (8q24) (double hit lymfomy)⁴⁸
- současná přítomnost přestavby všech tří genů (triple hit lymfomy)

III.5.3 PIT - Prognostický index pro periferní T-lymfomy

Rizikové faktory pro stanovení PIT⁴⁹:

- Věk > 60 let
- Výkonnostní stav (performance status) >1
- LDH > normu
- Postižení kostní dřeně

Riziková skupina	Počet rizikových faktorů	5leté přežití	10leté přežití
1	0	62 %	55 %
2	1	53 %	39 %
3	2	33 %	18 %
4	3-4	18 %	13 %

⁴⁷HU S, XU-MONETTE ZY, TZANKOV A et al. *MYC/BCL2* protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121 (20):4021-4031

⁴⁸JOHNSON NA, SAVAGE KJ, LUDKOVSKI O et al. *Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival*. *Blood* 2009;114(11):2273-2279

⁴⁹GALLAMINI A, STELITANO C, CALVI R et al. Intergruppo Italiano Linfomi. *Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study*. *Blood* 2004; 103(7): 2474-2479

III.5.4 Prognostické faktory pro indolentní lymfomy

III.5.4.1 FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index⁵⁰

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI:

- Věk > 60 let
- Ann-Arbor stádium III-IV
- LDH > normu
- Postižení více než 4 oblasti lymfatických
- Hladina Hb < 120 g/l

Riziková skupina	FLIPI skóre	5leté přežití	10leté přežití
Nízké riziko	0 – 1	90,6 %	70,7 %
Střední riziko	2	77,6 %	51 %
Vysoké riziko	≥ 3	52,5 %	35,5 %

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

III.5.4.2 FLIPI 2 Index

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI-2⁵¹:

- Věk >60 let
- Infiltrace kostní dřeně
- Beta-2-mikroglobulin > normu
- Nádorový infiltrát/uzlina > 6 cm
- Hladina Hb < 120 g/l

Riziková skupina	FLIPI-2 skóre	3leté PFS	5leté PFS
Nízké riziko	0	90,9 %	79,5 %
Střední riziko	1 - 2	69,3 %	51,2 %
Vysoké riziko	≥ 3	51,3 %	18,8 %

⁵⁰SOLAL-CÉLIGNY P, ROY P, COLOMBAT P et al. *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood 2004; 104(5): 1258–1265
⁵¹FEDERICO M, BELLEI M, MARCHESELLI L. *Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project*. J Clin Oncol 2009; 27(27): 4555–4562

III.5.4.3 PRIMA prognostický index⁵²

Riziková skupina	Rizikové faktory	5leté PFS
Nízké riziko	B2M ≤ 3 mg/l bez postižení KD	69 %
Střední riziko	B2M ≤ 3 mg/l a postižení KD	55 %
Vysoké riziko	B2M > 3 mg/l	37 %

III.5.4.4 Riziko časně progresse/relapsu u folikulárního lymfomu

Časná progresse/relaps FL během nebo po chemoterapii R-CHOP do 2 let od diagnózy byla identifikována jako velmi nepříznivá událost, která je spojena s vysokým rizikem úmrtí.⁵³ Pacienti, kteří časně zprogredují/zrelabují do 24 měsíců, mají pouze 50% pravděpodobnost 5letého přežití ve srovnání s kontrolní skupinou s 5letým celkovým přežitím 90 %.

Na základě analýzy dat z registru Kooperativní lymfomové skupiny bylo vytvořeno prognostické skóre, které se skládá ze 6 nezávislých ukazatelů, jejichž kombinací lze nemocné již v době diagnózy kategorizovat do kategorie nízkého nebo vysokého rizika časně progresse (9,6 % resp. 46,5 %).⁵⁴

Nezávislé faktory pro výpočet rizika časněho relapsu/progrese FL:

- pohlaví
- klinické stádium
- performance status dle ECOG
- hladina LDH
- počet leukocytů
- hodnota hemoglobinu

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

⁵²BACHY E, MAURER MJ, HABERMANN TM et al. *Discovery and validation of a simplified scoring system (the PRIMA – Prognostic Index) in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy*, ASH 2017 (abs. 413)

⁵³CASULO C, BYRTEK M, DAWSON KL et al. *Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National Lymphomacare Study*. J Clin Oncol 2015;33(23):2516-22

⁵⁴PROCHÁZKA V, PAPAŽÍK T, JANÍKOVÁ A et al. *Early progression after R – CHOP in follicular lymphoma: Key role for the maintenance therapy*. Blood 2016 ; 128(22):1779-1779

III.5.4.5 MALT – IPI

Rizikové faktory pro stanovení MALT – IPI⁵⁵:

- klinické stadium III a IV
- věk \geq 70 let
- elevace LDH

Riziková skupina	MALT–IPI skóre	5leté EFS	5leté PFS	5leté OS
Nízké riziko	0	69,8 %	76 %	98,7 %
Střední riziko	1	55,7 %	63,1 %	93,1 %
Vysoké riziko	2-3	28,7 %	32,5 %	64,3 %

Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

III.5.4.6 GELF kritéria

Kritéria „velké nádorové masy“ vyžadující zahájení léčby:

- B-příznaky
- postižení 3 a více oblastí uzlin $>$ 3 cm
- splenomegalie
- známky orgánové komprese
- výpotky
- cytopenie z útlaku kostní dřeně lymfomem
- bulky masa

III.5.4.7 Rizikové faktory pro lokalizovaná stádia indolentních lymfomů

stádium I: velikost uzlin $>$ 2,5 cm

stádium II: velikost uzlin $>$ 2,5 cm, postižení 2 nesousedících lokalizací

Přítomnost **jediného faktoru** znamená vyšší riziko.

⁵⁵THIEBLEMONT C, CASCIONE L, CONCONI A A *MALT lymphoma prognostic index*. Blood 2017; 130(12):1409-141

III.5.5 MIPI pro lymfom z buněk pláštěvé zóny

MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) - prognostický index pro lymfom z buněk pláštěvé zóny⁵⁶

III.5.5.1 Stanovení MIPI výpočtem

$MIPI = [0.03535x \text{ věk (roky)}] + 0.6978$ (jestliže performance status je > 1) + $[1.367 \times \log_{10}(\text{LDH měřený/LDH norma}) + [0.9393 \times \log_{10}(\text{počet leuko})]$

nebo na webové stránce:

http://www.qxmd.com/hematology/Mantle_Cell_Lymphoma_prognosis.php

nebo

http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php

nebo

www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje“

Stanovené riziko	Zjištěná hodnota MIPI
Nízké	< 5,7
Střední	5,7 - 6,2
Vysoké	> 6,2

III.5.5.2 Zjednodušený (simplifikovaný) výpočet MIPI(s-MIPI)

Rizikové faktory pro stanovení MIPI

- věk
- performance status dle ECOG
- LDH
- počet leukocytů

Body	Věk	ECOG	LDH/norma	Počet leukocytů
0	< 50	0-1	< 0,67	< 6,7
1	50 - 59		0,67 - 0,99	6,7 - 9,9
2	60 - 69	2-4	1,0 - 1,49	10 - 14,9
3	70 a více		1,5 a více	15 a více

Součet bodů dle předchozí tabulky	Stanovené riziko	Medián přežití
0 - 3	Nízké	nedosažen
4 - 5	Střední	51 měsíc
6 - 11	Vysoké	29 měsíců

⁵⁶HOSTER E, DREYLING M, KLAPPER W et al. German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG); European Mantle Cell Lymphoma. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood 2008; 111(2): 558–565

III.5.5.3 MIPI – C – kombinované MIPI pro lymfom z buněk z plášťové zóny

Prognostickým ukazatelem zůstává i nadále určení stupně proliferace nádorových buněk (Ki-67 – určuje se z lymfatické uzliny či extramedulární tkáň, **nikoliv z biopsie kostní dřevě**).

Kombinací MIPI a Ki-67⁵⁷ získáme tzv. kombinované MIPI (MIPI - C).

K riziku dle MIPI připočítáme buď 1 bod (Ki-67 \geq 30%) nebo 0 (Ki-67 $<$ 30%). Získáme tak 4 prognostické skupiny s odlišným 5letým celkovým přežitím (OS).

MIPI-C dle GLSG 1996/GLSG 2000 a Evropské MCL mladší/ MCL starší studijní kohorty					
Riziko MIPI-C	Riziko dle MIPI	Ki-67 index	GLSG (n=246)	Evropská MCL (n=508)	5leté OS
Nízké (0)	Nízké (0)	< 30% (0)	44 %	32 %	85 %
Středně nízké (1)	Nízké (0)	\geq 30% (1)	34 %	34 %	72 %
	Střední (1)	< 30% (0)	5 %	9 %	
Středně vysoké (2)	Střední (1)	< 30% (0)	29 %	25 %	43 %
		\geq 30% (1)	16 %	23 %	
	Vysoké (2)	< 30% (0)	6 %	10 %	
Vysoké (3)	Vysoké (2)	\geq 30% (1)	10 %	13 %	17 %
		< 30% (0)	5 %	11 %	

Vysvětlivky: GLSG – German Low-Grade Lymphoma Study Group, MCL - mantle cell lymphoma – lymfom z buněk pláště, MIPI – Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index – mezinárodní prognostický index pro MCL, MIPI-C – kombinace Ki 67 a MIPI

Stanovení MIPI-C na webové stránce: http://www.european-mcl.net/en/clinical_mipi.php

nebo

www.lymphoma.cz v sekci „Nástroje“

III.5.5.4 Prognostický význam aberace supresorového onkogenu TP53 u mladých nemocných s MCL⁵⁸

Průkaz molekulárně genetickým vyšetřením z histologického materiálu.

Přítomnost **dysfunkce** (mutace/delece) TP53 znamená horší prognózu. Doporučuje se vyšetřit u mladších nemocných do 60-65 let, kteří jsou schopni podstoupit intenzivní terapii s event. alogenní transplantací PKB.

Přítomnost **mutace** TP53 je spojena s horšími výsledky než delece TP53.

Současnou intenzivní terapií (např. Nordický protokol + autologní transplantace PKB) není u dysfunkce genu TP53 dosaženo příznivých léčebných výsledků.⁵⁹

U dysfunkce genu TP53 je na zvážení intenzivní indukční léčba s alogenní transplantací PKB; zvážit zařazení do klinického hodnocení.

⁵⁷HOSTER E, ROSENWALD A, BERGER et al. *Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network.* J Clin Oncol. 2016;34(12):1386-94

⁵⁸ESKELUND CW, DAHL C, HANSEN JW et al. *TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy.* Blood 2017; 130(17):1903-1910

⁵⁹LIN RJ, HO C, HILDEN PD et al. *Allogeneic haematopoietic cell transplantation impacts on outcomes of mantle cell lymphoma with TP53 alterations.* Br Haematol. 2019; 184(6):1006-1010

III.5.6 Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie

III.5.6.1 IPSSWM

IPSSWM = mezinárodní prognostický index pro Waldenströmovu makroglobulinémii, který určuje prognózu celkového přežití (OS)⁶⁰

Rizikové faktory pro stanovení ISSWM:

- Věk ≥ 65 let
- Hb ≤ 115 g/l
- Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$
- β -2-mikroglobulin > 3 mg/l
- monoklonální IgM > 70 g/l

Riziko	Skóre	5leté OS
Nízké	0 – 1 (mimo věk)	87 %
Střední	2 nebo věk > 65 let	68 %
Vysoké	≥ 3	36 %

III.5.6.2 Revidovaný IPSSWM

Revidovaný IPSSWM z roku 2019 stratifikuje symptomatickou WM do 5 prognostických skupin na základě věku (≤ 65 let, 66-75let, ≥ 76 let), β -2-mikroglobulinu (≥ 4 mg/l), albuminu (< 35 g/l) a LDH ($\geq 4,16$ μ kat/l). Seřazeně od nejnižšího k nejvyššímu riziku je v jednotlivých skupinách frekvence úmrtí v souvislosti s WM ve 3 letech 0,10,14, 38 a 48 % ($p < 0,001$) a 10leté přežití 84, 59, 37, 19 a 9 % ($p < 0,001$). Tento nový index bude vyžadovat další validaci.⁶¹

⁶⁰MOREL P, DUHAMEL A, GOBBI P et al. *International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia*. Blood 2009 Apr 30;113(18):4163-70

⁶¹KASTRITIS E, MOREL P, DUHAMEL A. et al. *A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia*. Leukemia 33, 2654–2661 (2019)

III.5.6.3 Prognostická stratifikace pro asymptomatický m.Waldenström

Riziko progresse do symptomatické nemoci lze odhadnout podle nového modelu rozdělovajícího pacienty do tří rizikových skupin podle nezávislých prediktorů:

- IgM ≥ 45 g/l
- infiltrace kostní dřeně LPL ≥ 70 %
- beta-2-mikroglobulin ≥ 4 mg/l
- albumin ≤ 35 g/l

Pro výpočet je k dispozici webová aplikace (www.awmrisk.com). Další nezávislým prediktorem progresse je přítomnost nemutované wild-type (WT) formy genu MYD88^{WT}.⁶²

III.5.6.4 Průkaz mutace MYD 88L265p (myeloid differentiation primary response gene 88)^{63,64,65,66,67}

- Mutace *L265P* v genu MYD88 se vyskytují u přibližně 95% pacientů s Waldeströmovou makroglobulinémií (WM) a její stanovení může pomoci při diagnóze, pokud je histologická, klinická a laboratorní suspekce. Není ale specifická jenom pro WM a lze ji prokázat u jiných lymfoproliferací – viz tabulka.
- Mutace v genu CXCR4 u WM s výskytem 30-40% jsou druhou nejčastější genetickou alterací. Jedná se o více než 40 odlišných mutací. Nejčastější mutací s téměř 50% výskytem je varianta CXCR4^{S338X}.
- Genotyp MYD88 a CXCR4 má významný dopad na klinické chování a hloubku, rychlost nástupu a trvání léčebných odpovědí při léčbě BTK inhibitory. Vyšetření je obzvláště vhodné před léčbou ibrutinibem nebo jinými BTK inhibitory.
- Průkaz molekulárně genetickým vyšetřením např. pomocí alelově specifické (PCR AS-PCR) nebo digital droplet PCR preferenčně z bioptického materiálu kostní dřeně (aspirátů nebo histologického materiálu). V případě použití next-genome sequencing (NGS) je vhodné vyšetření na CD19 selektované populaci ke zvýšení senzitivity. Vyšetření mutace z periferní krve je zatížené vyšším rizikem falešné negativity a proto není alternativou vyšetření kostní dřeně. Vyšetření mutace MYD88 v mozkomíšním

⁶²BUSTOROS M. et al: *Progression Risk Stratification of Asymptomatic Waldenström Macroglobulinemia*. J Clin Oncol 2019; Jun 1;37(16):1403-1411

⁶³KALPADAKIS C. et al: *Detection of L265P MYD-88 mutation in a series of clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin (CBL-MZ)* Hematol Oncol 2017 Dec;35(4):542-547

⁶⁴TREON SP, XU L, YANG G et al. *MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia*. N Engl J Med 2012; 367(9): 826–833

⁶⁵NGO VN, YOUNG RM, SCHMITZ R et al. *Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma*. Nature 2011; 470(7332): 115–119

⁶⁶TREON SP, CAO Y, XU L et al. *Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia*. Blood 2014; 123(18): 2791–2796

⁶⁷JIMENEZ C, SEBASTIAN E, CHILLON MC et al. *MYD88 L265P is a marker highly characteristic of, but not restricted to, Waldenström's macroglobulinemia*. Leukemia 2013; 27(8): 1722–1728

moku má význam v situaci zvažované infiltrace CNS v rámci Bing Neel syndromu. Vyšetření mutací CXCR4 je možné pomocí AS-PCR, nicméně při množství často subklonálních mutací je vhodnější použití NGS na CD19 selektované populaci.

- U pacientů s negativním vyšetřením MYD88 *L265P* pomocí alelově specifické PCR je vhodné vyšetření na CD19 selektované populaci pomocí NGS s cílem vyloučení non-*L265P* mutací a to zejména při zvažované léčbě BTK inhibitory.^{68,69,70,71,72,73}

Diagnóza	Přítomnost mutace MYD88 (%)
WM/LPL	> 90
MGUS IgM	10 - 80 dle citlivosti metody
CLL	3
DLBCL (ABC typ)	29
MZL/MALT lymfom	7/9

Vysvětlivky: WM/LPL – Waldeströмова makroglobulinemie/lymfoplasmocytární lymfom, MGUS – monoklonální gamapatie nejasného významu, CLL – chronická lymfocytární leukemie, DLBCL – difuzní velkobuněčný B-lymfom, MZL – lymfom z marginální zóny, MALT - Mucosa Associated Lymphoid Tissue

⁶⁸HUNTER ZR, YANG G, XU L et al. *Genomics, signaling, and treatment of Waldenström macroglobulinemia*. J Clin Oncol. 2017;35:994–1001

⁶⁹CASTILLO JJ, SAROSIEK SR, GUSTINE JN et al. *Response and survival predictors in a cohort of 319 patients with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib monotherapy*. Blood Adv. 2022;6:1015–24

⁷⁰TREON SP, GUSTINE J, XU L et al. *MYD88 wild-type Waldenström Macroglobulinaemia: differential diagnosis, risk of histological transformation, and overall survival*. Br J Haematol. 2018;180:374–80

⁷¹DRANDI D, GENUARDI E, DOGLIOTTI I et al. *Highly sensitive MYD88L265P mutation detection by droplet digital polymerase chain reaction in Waldenström macroglobulinemia*. Haematologica. 2018;103:1029–37

⁷²ROCCARO AM, SACCO A, JIMENEZ C et al. *C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma*. Blood. 2014;123:4120–31

⁷³POULAIN S, ROUMIER C, VENET-CAILLAULT A et al. *Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenström macroglobulinemia*. Clin Cancer Res. 2016;22:1480–8

III.5.7 Prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy

III.5.7.1 Lymfoblastová leukémie/lymfom: T nebo B-ALL/LBL

V současné době nejsou žádné rizikové faktory, které by bylo možno uplatnit u dosud neléčeného lymfoblastového lymfomu u dospělých. Jediným prognostickým faktorem je **nedosažení kompletní remise po 1-2 indukčních cyklech.**

III.5.7.2 BL-IPI

BL – IPI = mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index) pro Burkittův lymfom

Rizikové faktory pro stanovení BL – IPI⁷⁴

- věk ≥ 40 let
- LDH $> 3x$ horní mez
- PS ECOG ≥ 2
- přítomnost CNS postižení

Riziko	Počet faktorů BL-IPI	Počet nemocných (n=633)	3leté PFS	3leté OS
nízké	0	18 %	92 %	96 %
střední	1	36 %	72 %	76 %
vyšoké	2-4	46 %	53 %	59 %

⁷⁴OLSZEWSKI AJ, JAKOBSEN LH, COLLINS G, et al. *Burkitt Lymphoma International Prognostic Index*. J Clin Oncol 2021;39:1129–38

III.5.8 Prognostická skóre pro PCNSL

III.5.8.1 IELSG skóre⁷⁵

Negativní prognostické faktory

- věk > 60 let
- performance status dle WHO ≥ 2
- LDH > normu
- protein v likvoru > normu
- postižení hlubokých mozkových struktur (= periventrikulární oblasti, bazální ganglia, kmen, mozeček)

Počet přítomných faktorů	2letý OS	Medián OS
0 - 1	80 - 85 %	7,9 roku
2 - 3	48 - 57 %	2,9 roku
4 - 5	15 - 24 %	1 rok

III.5.8.2 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) skóre

Negativní prognostické faktory

- věk > 50 let
- performance status dle Karnofsky skóre < 70, dle WHO > 2

Věk < 50 let		medián OS 8,5 roku
Věk > 50 let	Karnofsky skóre ≥ 70 , dle WHO ≤ 2	medián OS 3,2 roku
Věk > 50 let	Karnofsky skóre < 70, dle WHO > 2	medián OS 1,1 roku

⁷⁵FERRERI AJ, BLAY JY, RENI M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. J Clin Oncol 2003; 21(2): 266–272

III.5.9 Prognostická skóre pro primární kožní lymfomy^{76,77,78,79,80}

III.5.9.1 CLIPI (Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index, IELSG 11) pro indolentní primární kožní B lymfomy

Mezinárodní prognostický index pro indolentní PCBL (PCMZL a PCFCL) má prediktivní význam pro DFS a PFS (ne však pro OS).⁸¹

Hodnocené faktory:

- LDH nad normu
- nodulární léze (vs. nepřítomny)
- počet lézí > 2

Skóre	Riziko	5leté PFS
0	Nízké	91 %
1	Střední	64 %
2 - 3	Vysoké	48 %

III.5.9.2 Prognóza MF podle stádia onemocnění

Stádium MF	5leté přežití	Medián přežití
IA	91 - 100 %	35,5 roků
IB	72 - 86 %	12,1 - 26 roků
IIA	49 - 73 %	10 - 15,8 roků
IIB	40 - 65 %	2,9 - 4,7 roků
III	40 - 57 %	3,6 - 4,7 roků
IVA	15 - 40 %	13 - 25 měsíců
IVB	0 - 15 %	13 měsíců

⁷⁶SCARISBRICK J, KIM Y, WHITTAKER S et al. *Prognostic factors, prognostic indices and staging in mycosis fungoides and Sézary syndrome: where are we now?* Br J Dermatol. 2014 Jun;170(6):1226-36

⁷⁷SCARISBRICK J, PRINCE H, VERMEER M, et al. *Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model.* J Clin Oncol. 2015 Nov 10;33(32):3766-73

⁷⁸SCARISBRICK JJ, QUAGLINO P, PRINCE HM et al. *The PROCLIPi international registry of early stage mycosis fungoides identifies substantial diagnostic delay in most patients.* Br J Dermatol 2019;181:350-357

⁷⁹SCARISBRICK JJ *Survival in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: How Can We Predict Outcome?* J Invest Dermatol. 2020; 140: 281-283

⁸⁰HRISTOV AC, TEJASVI T, WILCOX RA *Mycosis fungoides and Sézary syndrome: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management.* Am J Hematol. 2021;96(10):1313-1328

⁸¹MIAN M1, MARCHESELLI L, LUMINARI S et al. *CLIPi: a new prognostic index for indolent cutaneous B cell lymphoma proposed by the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG 11).* Ann Hematol. 2011 Apr;90(4):401-8

III.5.9.3 CLIPi (Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index) pro MF/SS

Mezinárodní prognostický index pro časná stádia (IA-IIA) a pozdní stádia (IIB-IVB) MF/SS má prediktivní význam pro PFS a OS (stanovené multivariantní analýzou u 1502 pacientů s následnou validací).⁸²

Hodnocené rizikové faktory pro **časná klinická stádia MF/SS**:

- mužské pohlaví
- věk > 60 let
- plaky
- folikulotropní varianta
- stádium N1/NX

CLIPi pro časná klinická stádia (IA-IIA) MF/SS

Skóre	Riziko	5leté OS	5leté PFS	10leté OS	10leté PFS
0-1	Nízké	96 %	93 %	90 %	85 %
2	Střední	87 %	82 %	76 %	69 %
3-5	Vysoké	74 %	74 %	49 %	55 %

Hodnocené rizikové faktory pro **pozdní klinická stádia MF/SS**:

- mužské pohlaví
- věk > 60 let
- stádium B1/B2
- stádium N2/N3
- viscerální postižení (M1)

CLIPi pro pozdní klinická stádia (IIB-IVB) MF/SS

Skóre	Riziko	5leté OS	5leté PFS	10leté OS	10leté PFS
0-1	Nízké	63 %	58 %	53 %	49 %
2	Střední	38 %	43 %	20 %	25 %
3-5	Vysoké	22 %	27 %	15 %	21 %

⁸²BENTON EC1, CRICHTON S, TALPUR R et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. Eur J Cancer. 2013 Sep;49(13):2859-68

III.5.9.4 CLIC PI (Cutaneous Lymphoma International Consortium Prognostic Index) pro pokročilá stádia (IIB-IVB) MF/SS

Analýza deseti kandidátních prognostických znaků (stádium, věk, folikulotropismus, CD30 pozitivita, proliferační index, velkobuněčná transformace, počet leukocytů/lymfocytů, LDH, klonalita TCR) u 1275 pacientů s pokročilým stádiem MF/SS z 29 mezinárodních center s cílem identifikace pacientů v riziku progresu.

Hodnocené rizikové faktory:

- stádium IV
- věk > 60 let
- elevace LDH
- histologická velkobuněčná transformace

Skóre	Riziko	1leté OS	2leté OS	5leté OS	Medián OS (měsíce)
0-1	Nízké	94,0 %	86,6 %	67,8 %	NR
2	Střední	83,9 %	71,9 %	43,5 %	46,4
3-4	Vysoké	84,7 %	62,2 %	27,6 %	34,2

III.5.10 Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu^{83,84}

III.5.10.1 Rizikové faktory dle GHSG

Rizikové faktory německé studijní skupiny GHSG (German Hodgkin Study Group)⁸⁵:

- Masivní mediastinální tumor (MMT)**, $\geq 1/3$ maximálního průměru hrudníku (měřen vnitřní kostěný průměr na předozadním RTG snímku plic ve výši bránice - ne na CT)
- Extranodální postižení (E)** - ohraničené postižení extralymfatické tkáně, způsobené přímým prorůstáním nádoru z postižené uzliny (těsný anatomický vztah)
- Vysoká FW** (≥ 50 mm/h při A-symptomech, ≥ 30 mm/h při B-symptomech)
- Postižení ≥ 3 regionů uzlin**

Pomocí **klinického stádia** (viz Ann – Arbor klasifikace III.4.1) a **rizikových faktorů** definuje GHSG tři terapeutické skupiny:

- Časná stádia
- Intermediární stádia
- Pokročilá stádia

Poznámka: Dle doporučení (Cheson JCO 2014⁸⁶) se na rozdíl od doporučení německé studijní skupiny GHSG za MMT považuje masa > 10 cm nebo masa, která přesahuje $1/3$ průměru hrudníku v jakékoliv výši hrudního obrátle.

Není vyžadován předozadní RTG snímek hrudníku (viz výše), CT vyšetření je dostačující, protože dobře koreluje s RTG vyšetřením.

KLS však přesto doporučuje provedení RTG snímku plic vstupně a po léčbě, protože dlouhodobě budou pacienti sledováni spíše pomocí RTG než CT.

III.5.10.2 EORTC definice rizikových faktorů

Příznivý	1 nebo 2 oblasti postižení uzlin <i>a</i> Nepřítomnost masivního postižení mediastina ($> 0,35$ rozsahu hrudníku na úrovni D5-6) <i>a</i> ESR < 30 při přítomnosti B příznaků <i>nebo</i> ESR < 50 při nepřítomnosti B příznaků
Nepříznivý	Přítomnost kteréhokoliv z výše uvedených rizikových faktorů

⁸³JERUSALEM G, BEGUIN Y, FASSOTTE MF et al. *Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease.* Haematologica 2001;86:266–273

⁸⁴BARRINGTON SF, MIKHAEEL NG, KOSTAKOGLU L et al. *Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group.* J Clin Oncol. 2014;32:1-17

⁸⁵DIEHL V, STEIN H, HUMMEL M et al. *Hodgkin's lymphoma: Biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease.* Hematology. (Am Soc Hematol Educ Program) 2003; 225–247

⁸⁶CHESON BD, FISHER RI, BARRINGTON SF et al. *Recommendation for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification.* J Clin Oncol. 2014;32: 3059-3067

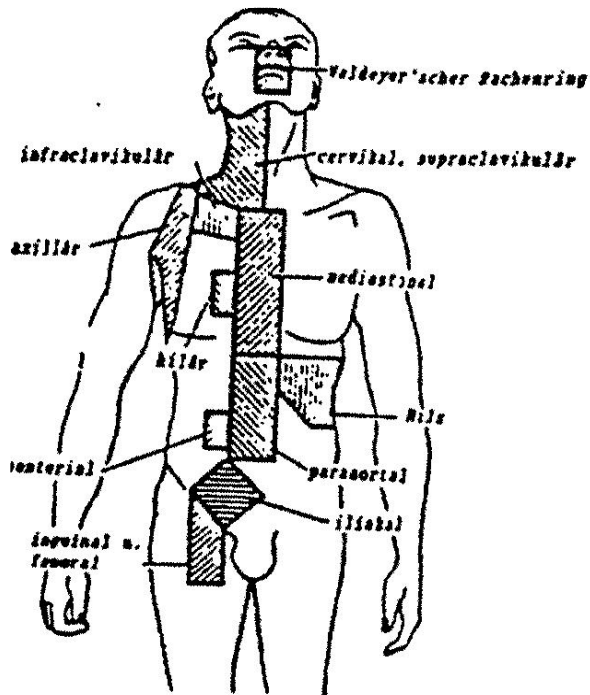
III.5.10.3 Určení stádia HL dle GHSG

Stádium je určováno podle Ann Arbor klasifikace, definované jsou **skupiny** (areály) **lymfatických uzlin**

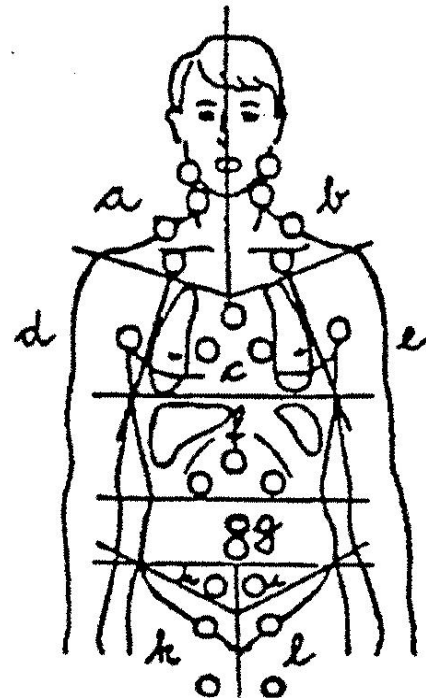
pro určení **rizikových faktorů** dle GHSG je důležité určení tzv. **regionů** lymfatických uzlin.

CAVE: skupiny (areály) dle Ann Arbor nejsou totožné s regiony (GHSG), uvádíme příklad rozdílu: podle Ann Arbor klasifikace je postižení plicních hilů samostatná skupina. Při současném postižení mediastina se jedná o dvě skupiny, tedy již o stádium II, ale při určení rizikových faktorů GHSG jeden region (viz obrázek níže).

Skupiny uzlin dle Ann Arbor



Regiony uzlin dle GHSG



Regiony lymfatických uzlin (podle GHSG)

- a: krční + infra/supra/klavikulární + nuchální uzliny vpravo
- b: krční + infra/supra/klavikulární + nuchální uzliny vlevo
- c: mediastinální + hilové (vpravo/vlevo) uzliny
- d: axilární uzliny vpravo
- e: levé axilární uzliny
- f: horní abdominální uzliny (coeliakální uzliny, hilus sleziny, jaterní hilus)
- g: dolní abdominální uzliny (paraaortální a mesenterální uzliny)
- h: pravé iliakální uzliny
- i: levé iliakální uzliny
- k: inguinální + femorální uzliny vpravo
- l: inguinální + femorální uzliny vpravo

Rizikové faktory (GHSg)	Stádium (Ann Arbor)			
	IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IV
žádný	Počáteční stádia		Pokročilá stádia	
≥ 3 regiony uzlin	Intermediární stádia			
vysoká FW				
MMT				
E - postižení				

III.5.10.4 IPS - International Prognostic System

Systém pro pokročilá stadia Hodgkinova lymfomu (Hasenclever) definuje 7 rizikových faktorů. Každý z nich při pětiletém sledování zhoršuje prognózu o 7 – 8 %.⁸⁷

- věk > 45 let
- mužské pohlaví
- stádium IV
- hladina albuminu < 40 g/l
- hladina hemoglobinu < 105 g/l
- leukocytóza > 15 x 10⁹/l
- lymfopenie méně než 0,6 x 10⁹/l nebo méně než 8 %

Pozn.: význam IPS se při použití intenzivní chemoterapie BEACOPP eskalovaný minimalizuje. Rovněž dosažení časně PET negativity při léčbě je klinicky významnější než IPS skóre.

⁸⁷HASENCLEVER D, DIEHL V A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 1998;339 (21): 1506-1514

III.5.10.5 Vstupní celkový metabolický objem nádoru - TMTV – (total metabolic tumor volume)⁸⁸ a PET/CT v průběhu léčby⁸⁹

Vstupní celkový metabolický objem nádoru hodnocený pomocí PET/CT při diagnóze (TMTV) představuje nový přístup ke kvantifikaci neaktivnější části tumoru u HL.

Objem tumoru při diagnóze a léčebná odpověď po 2 cyklech terapie jsou hlavními faktory určujícími hloubku dosažení léčebné odpovědi. TMTV je významným prognostickým markerem u HL, který se uplatňuje zatím pouze v rámci klinických hodnocení a zatím není standardní součástí běžné praxe. Interim PET/CT po 2. cyklu léčby je součástí běžné praxe a provádí se standardně u pokročilých a intermediárních stadií, kdy má vliv na eskalaci/deeskalaci léčby

III.5.10.6 Stanovení prognózy u NLPHL (nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí)^{90,91}

Rizikové faktory:

- histologický subtyp: typický A a/nebo B = 0
morfologické varianty C,D,E a/nebo F = 1 bod
- albumin: ≥ 40 g/l = 0
 < 40 g/l = 1 bod
- pohlaví: žena = 0
muž = 2 body

Riziková skupina	Celkové skóre	5leté PFS	5leté OS
Nízké riziko	0-1	95,2 %	98,7 %
Střední riziko	2	87,5 %	96,2 %
Vysoké riziko	3-4	68,7 %	88,3 %

Histologický subtyp:

- A: klasický, nodulární, na B–lymfocyty bohatý
- B: nodulární, „serpiginózní“ (propojené infiltráty)
- C: nodulární, s převahou lymfocytů a histiocytů (L&H) extranodulárně
- D: nodulární, na T–lymfocyty bohatý
- E: difúzní, s převahou T–lymfocytů na pozadí (TCR-BCL-like)
- F: difúzní, na B–lymfocyty bohatý

Pozn.: převaha T–lymfocytů na pozadí je nezávislým prediktorem relapsu.

⁸⁸ ROSSI C, JOUBERT MAC, FORTPIED C et al. *Stage IIb high risk Hodgkin Lymphoma treated in the HD10 and AHL2011 trials: Similar efficacy of both strategies and prognostic impact of baseline TMTV and PET2 response.* Blood 2019; 134 (1):128, Abstract 624

⁸⁹GALLAMINI A, HUTCHINGS M, RIGACCI L et al. *Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study.* J Clin Oncol 2007. 25:3746-3752

⁹⁰HARTMANN S, EICHNAUER DA, PLUTSCHOW A et al. *The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG).* Blood 2013;122(26):4246-4252

⁹¹FANALE M A *A novel prognostic scoring system for NLPHL.* Blood 2013;122(26)4154-4155

IV. Klasifikace léčebné odpovědi

KLS doporučuje pro hodnocení léčebné odpovědi používat revidovaná Chesonova kritéria (2014) založená u většiny lymfomů na použití PET/CT (viz níže). Vzhledem k tomu, že stále není možné PET/CT použít ve všech případech, a vzhledem k tomu, že je v současné době shromážděno velké množství dat u nemocných, kde pro hodnocení byla použita starší doporučení, doporučuje KLS při slovním hodnocení odpovědi použít jak hodnocení dle CT tak dle PET (Cheson 2014). (příklad: dle CT parciální remise, PET negativní, celkově tedy kompletní remise).

IV.1 Revidovaná Chesonova kritéria

- Nová kritéria vznikla s ohledem na široké použití PET/CT vyšetření užívané vstupně, v průběhu léčby (tzv. „interim PET/CT“) a po léčbě.
- Pro hodnocení rozsahu onemocnění a léčebné odpovědi se užívá PET/CT vyšetření u (^{18}F)FDG avidních lymfomů a samostatné CT vyšetření u (^{18}F)FDG neavidních nebo variabilně avidních lymfomů. Většina lymfomů je (^{18}F)FDG avidních (viz výše).
- Léčebná odpověď je hodnocena jak **v průběhu léčby**, tak i **na konci léčby**. Při hodnocení časné odpovědi na léčbu u Hodgkinova lymfomu je užíváno PET/CT vyšetření po 2 cyklech, v ostatních případech u NHL doporučujeme vyšetření cca v polovině léčby (tj. po 3-4 cyklech).
- Pacienti by měli být vyšetřeni při hodnocení léčebné odpovědi **stejnými diagnostickými metodami** jako v úvodu onemocnění.
- Musí být hodnocena **všechna místa původního postižení**.
- Pro hodnocení efektu léčby je u PET avidních lymfomů jako základní metoda PET; současně je ale doporučováno nadále měřit rozměry lymfomových lézí před a po léčbě.

IV.1.1 Doporučení pro použití PET nebo PET/CT^{92,93,94}

- Před léčbou se **doporučuje** provádět vyšetření u všech (¹⁸F)FDG avidních lymfomů.

(¹⁸F)FDG avidita lymfomů dle WHO klasifikace

Histologie	Počet pacientů	FDG avidita (%)
Hodgkinův lymfom	489	97-100
Difúzní velkobuněčný B-lymfom	446	97-100
Folikulární lymfom	622	91-100
Lymfom z plášťových buněk	83	97-100
Burkitův lymfom	24	100
Uzlinový lymfom z marginální zóny	14	100
B-lymfoblastový lymfom	6	100
Anaplastický velkobuněčný T-lymfom	37 (jen 27 % kožní postižení)	94-100
Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ	80	83-100
Angioimunoblastický T-lymfom	31	78-100
Periferní T-lymfom, blíže neurčený	93	86-98
Extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáň	227	54-81
Lymfom z malých lymfocytů	49	47-83
Enteropatický T-lymfom	20	67-100
Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny	13	53-67
MZL, nespecifický	12	67
Mycosis fungoides	24	83-100
Sézaryho syndrom	8 (jen 62 % kožní postižení)	100
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	14	40-60
Lymfomatoidní papulóza	2	50
Podkožní panikulitický T-lymfom	7	71
Kožní B-lymfom	2	0

⁹²ELSTROM R, GUAN L, BAKER G et al: *Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification*. Blood 101:3875-3876, 2003

⁹³TSUKAMOTO N, KOJIMA M, HASEGAWA M et al. *The usefulness of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG-PET) and a comparison of (18)F-FDG-pet with (67)gallium scintigraphy in the evaluation of lymphoma: Relation to histologic subtypes based on the World Health Organization classification*. Cancer 110:652-659, 2007

⁹⁴WEILER-SAGIE M, BUSHELEV O, EPELBAUM R et al. *(18)F-FDG avidity in lymphoma readdressed: A study of 766 patients*. J Nucl Med 51:25-30, 2010

IV.2 Definice léčebné odpovědi dle platných doporučení

IV.2.1 Kompletní remise (CR)

- úplné **vymizení všech detekovatelných** klinických známek nemoci a přidružených symptomů, pokud byly přítomny před léčbou
- **typicky (¹⁸F)FDG avidní lymfomy**
 1. Nemocní bez vstupního PET/CT vyšetření nebo s pozitivním PET/CT vyšetřením před léčbou mohou mít (¹⁸F)FDG PET negativní reziduální masy jakékoliv velikosti.
 2. Za (¹⁸F)FDG PET negativitu se považuje **kompletní metabolická odpověď** – skóre 1 a 2, 3 dle Deauvillských kritérií (5-PS).
 3. Nesmí být přítomna **nová léze a kostní dřev** musí být (¹⁸F)FDG PET negativní.
- **variabilně (¹⁸F)FDG avidní a (¹⁸F)FDG neavidní lymfomy**
 1. Bez (¹⁸F)FDG PET nebo s negativním (¹⁸F)FDG PET před léčbou musí všechny uzliny a uzlinové infiltráty regredovat na CT do normální velikosti, to je **≤ 1,5 cm** v nejdelší ose.
 2. **Játra a slezina** zvětšené před léčbou nesmí být hmatné a musí mít normální velikost při zobrazovacích vyšetřeních (**slezina < 13 cm**) se současným vymizením ložiskových změn souvisejících s lymfomem.
 3. Při postižení **kostní dřevě** před léčbou musí být po léčbě opakována biopsie dřevě. Vzorek musí být dostatečně velký (**> 2,5 cm při unilaterálním odběru**). Vzorek diagnosticky nejednoznačný morfoloogicky musí být imunohistochemicky negativní. **Negativní imunohistochemie s minimální klonální populací detekovanou průtokovou cytometrií je považována za CR.**
 4. Nesmí být přítomna **žádná nová léze**, neměřitelné léze musí úplně zregredovat.

IV.2.2 Parciální remise (PR)

- **typicky (¹⁸F)FDG avidní lymfomy:**
 - a. Musí být dosaženo **parciální metabolické odpovědi** – skóre 4 a 5 dle Deauvillských kritérií (5-PS) s tím, že došlo ke snížení akumulace (¹⁸F)FDG oproti vstupnímu vyšetření u **uzlinových infiltrátů a extranodálních lézí**. **V průběhu léčby skóre 4 a 5 znamená léčebnou odpověď, pokud došlo ke snížení akumulace (¹⁸F)FDG, na konci léčby signalizuje přítomnost perzistující viabilní tkáně.**
 - b. Nesmí být přítomna **nová léze**.
 - c. V **kostní dřeni** se musí snížit akumulace (¹⁸F)FDG oproti vstupnímu vyšetření. Pokud perzistují fokální změny ve dřeni ve srovnání s léčebnou odpovědí u uzlinových lézí, doporučuje se provést vyšetření MR či biopsie dřene nebo zopakovat PET/CT v čase.

- **variabilně (¹⁸F)FDG avidní a (¹⁸F)FDG neavidní lymfomy:**
 - a. Pro nemocné bez vstupního (¹⁸F)FDG PET nebo se vstupně negativním (¹⁸F)FDG PET musí být použita CT kriteria.
 - b. Musí dojít k **nejméně 50% zmenšení v SPD** („sum of products diameters“ = součet násobků dvou největších rozměrů **u 6 největších uzlin nebo uzlinových infiltrátů či extranodálních lézí**); výběr lokalizací k hodnocení: dvojrozměrně měřitelné, pokud možno z různých oblastí, do hodnocení vždy zahrnout **mediastinum a retroperitoneum**, jsou-li postiženy). Léze větší než 5x 5 mm, ale menší než normální velikosti se do kalkulace započítávají.
 - c. **Měřitelné léze** se nesmí zvětšit.
 - d. Nesmí se zvětšit jakákoliv nová uzlina, játra nebo slezina. **Slezina se musí zmenšit > 50 %** původního zvětšení v dlouhé ose. Za normu je přitom považována velikost 13 cm, tj. pokud vstupně byla slezina 15 cm, musí se zmenšit < 14 cm, byla-li úvodně 18 cm, musí se zmenšit < 15,5 cm atd.
 - e. Hodnocení **kostní dřene** je pro PR irelevantní, byla-li dřeň pozitivní před léčbou. Pokud je dřeň pozitivní, musí být specifikován typ buněk (např. velkobuněčný lymfom nebo malé neoplastické B-lymfocyty). Nemocní, kteří splnili kriteria CR, ale mají perzistující morfologické postižení dřene, nebo ti, kteří měli dřeň původně postiženou a po léčbě **nehodnocenou**, musí být hodnoceni jako PR.
 - f. V případě, že se původně celistvá masa po léčbě rozpadne na jednotlivé uzliny, je nutno při hodnocení použít součet SPD všech těchto uzlin.

IV.2.3 Stabilní choroba (SD)

- nespĺňuje kriteria CR, PR ani PD
- **typicky (¹⁸F)FDG avidní lymfomy:**
 - g. **Nebylo dosaženo metabolické odpovědi** – skóre 4 a 5 dle „Deauvillských kritérií“ – nedošlo k regresi akumulace (¹⁸F)FDG v uzlinách či extranodálních lézích v průběhu nebo na konci léčby oproti vstupnímu PET/CT. Zůstává pozitivita v původních lokalizacích a nikde jinde.
 - h. **Žádné nové léze** na PET/CT.
 - i. Akumulace v **kostní dřeni** je beze změn.
- **variabilně (¹⁸F)FDG avidní a (¹⁸F)FDG neavidní lymfomy:** Pro nemocné bez vstupního (¹⁸F)FDG PET nebo se vstupně negativním (¹⁸F)FDG PET je regrese postižení o < 50 %.

IV.2.4 Relaps / progresse choroby

- **typicky (¹⁸F)FDG avidní lymfomy:**
 - a. Došlo k **progresi akumulace (¹⁸F)FDG u uzlinových lézí/infiltrátů/extranodálních lézí** dle CT/PET oproti vstupnímu vyšetření – skóre 4 a 5 dle „Deauvillských kritérií“ a/nebo jsou přítomny nové extranodální léze související s lymfomem v průběhu léčby nebo po léčbě.
 - b. **Nové (¹⁸F)FDG avidní léze ve dřeni.**
 - c. **Nové (¹⁸F)FDG avidní léze** po vyloučení zánětu či jiné etiologie - při nejasnostech je na zvážení biopsie léze nebo kontrolní vyšetření v čase.
 - d. Zvýšení akumulace (¹⁸F)FDG v dosud nepostižených oblastech může být považováno za relaps nebo progresi po potvrzení dalšími vyšetřeními.
- **variabilně (¹⁸F)FDG avidní a (¹⁸F)FDG neavidní lymfomy:**
 - a. Musí být přítomna **abnormální uzlina/extranodální léze větší než 1,5 cm v jejím nejdelším příčném průměru**
 - b. **a současně musí dojít k 50% zvětšení násobku 2 na sebe kolmých nejdelších rozměrů uzliny/léze oproti nadiru** (nejmenší rozměr uzliny/léze v kterékoliv fázi léčby).
 - c. **a současně musí být splněna podmínka zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru uzliny/léze oproti nadiru o 0,5 cm pro léze ≤ 2 cm a o 1 cm pro léze > 2 cm.**
 - d. O progresi se jedná, pokud se objeví **nová uzlina >1,5 cm** v jakékoliv ose, **nová extranodální léze > 1cm** v jakékoliv ose. U extranodální léze měřící < 1 cm v jakékoliv ose je vhodné ověřit souvislost s lymfomem.
 - e. **Nové nebo rekurentní postižení kostní dřene.**
 - f. **Nová nebo jasná progresse velikosti neměřitelných lézí.**
 - g. Pokud dojde ke zvětšení délky dříve zvětšené **sleziny o > 50 %**, jedná se o progresi. Pokud **není splenomegalie** přítomna, musí dojít o nárůst délky **o > 2 cm.**

Příklad: Pokud je slezina dlouhá 15 cm, o progresi se bude jednat v případě, pokud se délka sleziny zvětší na 16 cm a více. (Původně zvětšená slezina o 2 cm (15 cm) oproti normální velikosti (13 cm), přesahuje tedy 2 cm normální velikost. Aby došlo ke zvětšení o > 50 %, musí se zvětšit minimálně o 1 cm (50 % ze 2cm)).

- h. Dojde-li ke splynutí původně několika jednotlivých uzlin do jedné tumorozní masy v progresi, násobek 2 na sebe kolmých největších rozměrů musí být porovnán se součtem násobků rozměrů (SPD) jednotlivých uzlin. Pokud dojde ke zvětšení masy o > 50 % ve srovnání s SPD jednotlivých uzlin masy, jedná se o progresi onemocnění.

Pozn.: pseudoprogrese - jedná se o nový vzor léčebné odpovědi, která se může objevit po imunoterapii (při blokádě kontrolních bodů imunitní reakce – např. anti PD-1 terapie u HL – nivolumab, pembrolizumab). Při imunoterapii se objevují nežádoucí autoimunitní reakce, které se mohou projevit zvýšenou (¹⁸F)FDG aktivitou, přetrváváním či kolísáním pozitivitu při PET vyšetření a současně může dojít ke změně velikosti menších mízních uzlin. Hodnocení CR, PR či především progrese se tak stává dle Luganské klasifikace 2014 problematičtější.

Po prvotním zvětšení lymfomové léze či objevení nových ložisek na podkladě imunologických reakcí (pseudoprogrese) může nastat následně léčebná odpověď nebo alespoň prodloužená stabilizace onemocnění. Tato unikátní odpověď dala vzniknout novému upravenému systému hodnocení léčebné odpovědi pro nemocné s HL – tzv. „imunokritériím LYRIC“ – viz IV.2.6.

IV.2.5 Léčebná odpověď zjednodušeně dle PET/CT a CT

Léčebná odpověď dle PET/CT dle "Deauvillských" kritérií (Cheson 2014)

5 PS	1,2	3	4,5
V průběhu léčby	CR	Dobrá léčebná odpověď	Pokles akumulace (¹⁸ F)FDG = PR Stejná akumulace (¹⁸ F)FDG = SD Zvýšení akumulace (¹⁸ F)FDG či nová léze = PD
Na konci léčby	CR	Sporná pozitivita (vs. CR)	Pokles akumulace (¹⁸ F)FDG = PR Stejná akumulace (¹⁸ F)FDG = SD Zvýšení akumulace (¹⁸ F)FDG či nová léze = PD

Léčebná odpověď	Charakteristika záchytu (¹⁸ F)FDG
CR	LU ≤ 1,5 cm, nepřítomné EN postižení, nepřítomna nová léze či neměřitelná léze, normální velikost jater a sleziny (slezina <13 cm), negativita dřene (imunohistochemie)
PR	≥ 50% redukce SPD u 6 LU/EN lézí, léze > 5x5 mm se započítávají do kalkulace Neměřitelná léze – nepřítomna/normální/v regresi, nepřítomna nová léze Slezina - regrese v délce >50 %; kostní dřev: irelevantní
SD	Nesplňuje kritéria CR, PR, PD
PD	Uzlina/léze > 1,5 cm v jakékoliv ose a ≥ 50% zvětšení nejdelšího rozměru uzliny/léze oproti nadiru a zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru oproti nadiru: 0,5cm pro léze ≤ 2 cm, 1 cm pro léze > 2 cm. Progrese měřitelné léze. Nové nebo rekurentní postižení dřene. Nová uzlina > 1,5 cm a/nebo nová EN léze > 1 cm. Zvětšení délky známé splenomegalie o > 50 % nebo zvětšení normální velikosti sleziny > 2 cm v délce

Legenda: LU – lymfatická uzlina, EN – extranodální, IHC – imunohistochemie, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, PD – progresivní choroba, S – slezina, SPD (sum of products diameters = součet násobků dvou na sebe kolmých největších rozměrů u 6 největších uzlin nebo infiltrátů/lézí).

IV.2.6 Hodnocení léčebné odpovědi pro nemocné s lymfomy u léků ovlivňujících imunitní systém

Tzv. LYRIC kritéria (Lymphoma Response to Immunomodulatory therapy Criteria)⁹⁵

Léčebná odpověď	Definice dle LYRIC kritérií
CR	Stejná definice jako v „Luganské klasifikaci 2014“
PR	Stejná definice jako v „Luganské klasifikaci 2014“
PD	Stejná definice jako v „Luganské klasifikaci 2014“ s následujícími výjimkami: IR1: zvětšení tumorózní masy $\geq 50\%$ ze 6 měřitelných lézí (SPD) v 1. 12 týdnech léčby bez zhoršení klinického stavu IR2: $< 50\%$ zvětšení (SPD) tumorózní masy s: a) novou lézí (lézemi), nebo b) $\geq 50\%$ zvětšením 1 nebo více lézí tumoru kdykoliv v průběhu léčby IR3: zvýšení vychytávání (¹⁸ F)FDG v 1 nebo více lézích bez zvýšení velikosti nebo počtu lézí

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, PD – progrese onemocnění, IR- indeterminated response = neurčitá odpověď

Obecné poznámky:

Je doporučeno zvážit rebiopsii každého nového nebo nejasného PET pozitivního ložiska – zásadní léčebná rozhodnutí nelze dělat pouze na základě PET vyšetření; pokud je možné, vždy nutno provést histologické vyšetření (riziko falešně pozitivního nálezu při PET). Velikost ložiska v tomto rozhodnutí nehraje roli.

V případě sporného PET nálezu po léčbě je alternativou i sledování nemocného s kontrolním PET vyšetřením za 2 až 3 měsíce k posouzení dynamiky procesu.

⁹⁵CHESON BD, ANSELL S, SCHWARTZ L et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. Blood 2016; 128(21): 2489-2496

IV.3 Klasifikace léčebná odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii^{96,97}

Léčebná odpověď	Kritéria
CR	Negativní imunofixace pro monoklonální IgM Normální hladina sérového IgM Vymizení lymfadenopatie/splenomegalie, pokud byly vstupně přítomny Normální morfologie aspirátu kostní dřeně a trepanobiopsie
VGPR	Monoklonální IgM: pokles hodnoty ≥ 90 % oproti hodnotě před léčbou Regrese lymfadenopatie/splenomegalie, pokud byly vstupně přítomny Bez nových známek aktivity onemocnění
PR	Monoklonální IgM: pokles hodnoty ≥ 50 %, ale < 90 % oproti hodnotě před léčbou Regrese lymfadenopatie/splenomegalie, pokud byly vstupně přítomny Bez nových známek aktivity onemocnění
MR	Monoklonální IgM: pokles hodnoty ≥ 25 %, ale < 50 % oproti hodnotě před léčbou Bez nových známek aktivity onemocnění
SD	Monoklonální IgM: pokles hodnoty < 25 %, < 25 % zvýšení hodnoty oproti hodnotě před léčbou Není progresse lymfadenopatie/splenomegalie Bez nových známek aktivity onemocnění
PD	Monoklonální IgM: ≥ 25 % vzestup hodnoty z nadír a/nebo progresse klinických známek onemocnění

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, VGPR – velmi dobrá parciální remise, PR – parciální remise, MR – minimální léčebná odpověď, SD – stabilní onemocnění, PD – progresse

⁹⁶BUSKE C, LEBLOND V *How to manage Waldenström's macroglobulinemia*. Leukemia 2013;27:762-772

⁹⁷OWEN RG, KYLE RA, STONE MJ et al. *Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop*. Br J Haematol 2013; 160: 171–176

IV.4 Klasifikace léčebné odpovědi pro Bing-Neel syndrom⁹⁸

Kompletní remise (CR)	<ul style="list-style-type: none"> • Normalizace všech reversibilních symptomů • Normalizace mozkomíšního moku • Normalizace obrazu magnetické rezonance <ul style="list-style-type: none"> ○ Minimální residuální abnormality v T2 váženém obraze nebo FLAIR zobrazení
Parciální remise (PR)	<ul style="list-style-type: none"> • Inkompletní zlepšení všech reversibilních symptomů nebo normalizace všech reversibilních symptomů s přetrvávajícími MRI abnormalitami s výjimkou minimálních residuálních abnormalit v T2 váženém obraze a FLAIR zobrazení • Normalizace mozkomíšního moku
Nedostatečná odpověď	<ul style="list-style-type: none"> • Přetrvávání nebo progresse neurologických, radiologických či likvorologických nálezů
Relaps	<ul style="list-style-type: none"> • Rekurence nových symptomů v rámci BNS nebo cytologicky a/nebo pomocí průtokové cytometrie, a/nebo molekulárně-geneticky potvrzený relaps BNS, nebo progresse či nový nález na MRI mozku a/nebo míchy

- hodnocení efektu léčby u BNS sestává z kombinace klinického hodnocení, vyšetření magnetickou rezonancí, a v případě leptomeningeální formy postižení, vyšetření mozkomíšního moku.
- vyšetření je nutné pravidelně opakovat, nejméně jednou v průběhu léčby a po ukončení léčby
- efekt kontinuální léčby se doporučuje monitorovat pravidelně ve 3–4měsíčních intervalech a později co 12 měsíců
- hodnocení efektu léčby BNS má probíhat nezávisle na hodnocení Waldenströmovy makroglobulinémie

⁹⁸MINNEMA MC, KIMBY E, D'SA S et al. *Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome.* Haematologica 2017;102(1)43-51

IV.5 Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL⁹⁹

Léčebná odpověď	Vyšetření mozku (magnetická rezonance)	Dávka kortikoidu	Oční vyšetření	Vyšetření likvoru (cytologie)
CR	Vymizení všech známek aktivity lymfomu	Žádná	V normě	Negativní
CRu	Vymizení všech známek aktivity lymfomu	Jakákoliv	V normě	Negativní
	Minimální abnormalita	Jakákoliv	Malá RPE abnormalita	Negativní
PR	> 50% zmenšení lymfomové léze	Irelevantní	Malá abnormalita RPE nebo v normě	Negativní
	Vymizení všech známek aktivity lymfomu	Irelevantní	Snížení buněk ve sklivci nebo zmenšení retinálních infiltrátů	Perzistující nebo suspektní
PD	≥ 25% zvětšení lymfomové léze nebo nová léze: CNS/systémově	Irelevantní	Rekurentní nebo nové oční postižení	Rekurentní nebo pozitivní

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, CRu – nejasná kompletní remise, PD – progrese, RPE – retinální pigmentový epitel.

Pozn: Pokud v úvodu nebylo postižení likvoru a/nebo očí, kontrolní oční vyšetření a vyšetření likvoru se neprovádí

⁹⁹ABREY LE, BATCHELOR TT, FERRERI AJ et al. *Report of an International Workshop to Standardize Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma.* J Clin Oncol. 2005;23(22):5034-43

IV.6 Klasifikace léčebné odpovědi pro CTCL^{100,101}

Odpovědi na kůži u MF a SS	
Kompletní odpověď	100% vyčištění od kožních lézí V případě nejasného kožního nálezu (pozánětlivé změny, suchá kůže, reziduální nemoc) nutno k verifikaci remise provést biopsii
Částečná odpověď	50-99% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu), bez nových tumorů u nemocných s T1, T2 a T4
Stabilní nemoc	< 25% nárůst a < 50% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu), bez nových tumorů u nemocných s T1, T2 a T4
Progresivní nemoc	≥ 25% nárůst kožní nemoci (od re/stagingu), nebo nové tumory (T3) u nemocných s T1, T2 a T4
Relaps	Jakékoliv projevy nemoci v kompletní odpovědi

Skóre celkové odpovědi u MF a SS		
celkově	T	N-M-B
CR	CR	Všechny kategorie CR/bez postižení
PR	CR	Všechny kategorie nemají CR/bez postižení a žádná kategorie PD
PR	PR	Žádná kategorie PD, je-li některá kategorie vstupně postižená, nejméně jedna dosahuje CR nebo PR
SD	PR	Žádná kategorie PD, je-li některá kategorie vstupně postižená, žádná nedosahuje CR nebo PR
SD	SD	Dosaženo CR, PR, SD, žádná kategorie PD
PD	PD v jakékoliv kategorii	
Relaps	Relaps v jakékoliv kategorii	

¹⁰⁰OLSEN E, WHITTAKER S, KIM Y et al. *Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer.* J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2598-607

¹⁰¹OLSEN EA, WHITTAKER S, WILLEMZE R et al. *Primary Cutaneous Lymphoma: Recommendations for Clinical Trial Design and Staging Update from the ISCL, USCLC, and EORTC.* Blood. Nov 10 2021

Odpovědi na kůži u LyP ¹⁰²	
CR	100% vyčištění od kožních lézí
PR	50-99% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu) bez nových větších (>2 cm) a perzistujících nodulů/tumorů (u nemocných pouze s papulami)
SD	< 50% nárůst a < 50% vyčištění od kožních lézí (od re/stagingu) bez nových větších (>2 cm) a perzistujících nodulů/tumorů (u nemocných pouze s papulami)
IDA	> 50% nárůst kožní nemoci bez nových větších (>2 cm) a perzistujících nodulů/tumorů (u nemocných pouze s papulonodulárními lézemi, <2 cm)
PD	1. Nové větší a perzistující noduly/tumory, pokud nebyly dříve 2. Mimokožní šíření
Relaps	Jakékoliv projevy nemoci, dříve v CR

Skóre celkové odpovědi u PCALCL			
Celkově	Definice	T	N-M
CR	Úplné vymizení klinických známek nemoci	CR	Obě kategorie CR/bez postižení
PR	Částečná odpověď měřitelné nemoci	CR PR	Obě kategorie nedosahují CR/bez postižení, žádná PD Žádná PD, pokud byla vstupně některá postižena alespoň jedna dosahuje CR nebo PR
SD	Selhání dosažení CR, PR	PR SD	Žádná PD, pokud byla vstupně některá postižena žádná nedosahuje CR nebo PR Dosaženo CR/bez postižení, PR nebo SD, žádná PD
PD	Progresivní nemoc		PD v jakékoliv kategorii
Relaps	Návrat nemoci z předchozí CR		Relaps v jakékoliv kategorii

¹⁰²KEMPF W, PFALTZ K, VERMEER M et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. Blood. 2011 Oct 13;118(15):4024-35

IV.7 Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy¹⁰³

OS – overall survival - celkové přežití:

doba od diagnózy lymfomu do úmrtí z jakékoliv příčiny

PFS – progression free survival – přežití bez progresu:

doba od zahájení léčby lymfomu do progresu onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny

EFS – event free survival – někdy udáváno jako TTTF – (time to treatment failure) – doba do události:

doba od zahájení léčby do jakéhokoli selhání léčby (progrese, úmrtí, ukončení terapie z důvodu toxicity, zahájení nové antilymfomové léčby)

DFS – disease free survival – období bez aktivity lymfomu:

doba od dosažení kompletní remise do progresu/relapsu lymfomu nebo úmrtí jako důsledku lymfomu nebo akutní toxicity

TTP – time to progression - doba do progresu:

období od zahájení léčby nebo sledování do progresu onemocnění nebo úmrtí na lymfom

DR – duration of response – trvání odpovědi:

období od stanovení odpovědi (PR nebo CR) do progresu onemocnění

LSS – lymphoma specific survival:

období od diagnózy (případně od zahájení léčby) do úmrtí z důvodu lymfomu

¹⁰³Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry; U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Oncology Center of Excellence; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) - December 2018 Clinical/Medical: 1-16

V. Indolentní lymfomy

V.1 Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- Do skupiny indolentních lymfomů patří:¹⁰⁴
 - folikulární lymfom (FL) grade 1, 2 a 3A
 - lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)
 - lymfoplazmocytární lymfom a nodální lymfomy z marginální zóny
 - splenický lymfom z buněk marginální zóny
- Folikulární lymfomy **grade 3** se dělí na grade 3A a 3B, přičemž FL grade 3B by měl být léčen dle pravidel pro difúzní B-velkobuněčný lymfom.
- **Pacienty mladší 65 let** (dle biologického stavu) v případě **relapsu** doporučujeme **konzultovat s klinickým centrem (CIHP)** s perspektivou možné autologní nebo alogenní transplantace.

Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v 1. linii

- U nemocných jak v léčbě 1. linie, tak v léčbě relapsů existuje řada **klinických studií**; před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center (CIHP či KOC), případně navštívit stránky www.lymphoma.cz pro získání informací o právě probíhajících klinických studiích pro daný typ lymfomu.
- U nemocných s indolentními lymfomy je mimo klinické studie doporučeno zejména v případě chybění známek aktivity či progresu onemocnění u pokročilých klinických stádií s malou nádorovou masou (GELF kritéria) nemocné jen sledovat a léčbu zahájit až při splnění některého z těchto kritérií. Alternativně je možné podání 4 dávek rituximabu po týdnu, případně s dalšími 4 dávkami po měsíci.¹⁰⁵
- K SLL se přistupuje diagnosticky i léčebně stejným způsobem jako k chronické lymfocytární leukémii (CLL).
- U nemocných s **lokalizovaným** onemocněním a nízkým rizikem je indikováno provedení **samotné radioterapie (RT) involved field (IF)**¹⁰⁶; **vhodnou a také účinnější alternativou dle novějších prací může být podání 4 cyklů rituximabu nebo 4 cyklů rituximabu v kombinaci s radioterapií s cílem dosáhnout co nejdelší remise.**¹⁰⁷

¹⁰⁴TSANG RW, GOSPODAROWICZ MK *Low-grade Non-Hodgkin Lymphomas*. Seminars in Radiation Oncology 2007; 17: 198-205

¹⁰⁵ *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

¹⁰⁶LOWRY L, SMITH P, QIAN W et al. *Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial* Radiother Oncol. 2011;100: 86-92

¹⁰⁷ARDESHNA KM, QIAN W, SMITH P et al. *Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):424-35.

- Základem systémové léčby je chemoterapie, u CD20 pozitivních lymfomů v kombinaci rituximabem nebo obinutuzumabem¹⁰⁸, a to jak v první linii, tak i v relapsu onemocnění. Kombinace obinutuzumabu + chemoterapie je hrazena pro nemocné s FL středního a vysokého rizika dle FLIPI v 1. linii léčby (FLIPI 2-5).
- V případě „bulky disease“ je na zvážení provedení **RT po ukončení chemoterapie** (zejména v případě PET pozitivního lokalizovaného rezidua).
- Věkovou hranici (60-65 let) pro intenzivnější léčbu je vždy nutno posuzovat individuálně s ohledem na **celkový biologický stav** nemocného.
- U nemocných s FL, kteří odpoví na terapii dosažením PR nebo CR, je indikována **udržovací léčba rituximabem**;^{109,110,111} podávána je standardní dávka 375 mg/m² po 2 - 3 měsících po dobu 2 let (tedy 8 - 12x) nebo do progrese, pokud nastane dříve. V případě, že byl v rámci indukční terapie podán obinutuzumab, je podávána **udržovací léčba obinutuzumabem (G)**, 1000 mg po 2 měsících po dobu 2 let.
- Léčbou volby v první linii je nejčastěji **(G)R-CHOP**, možnou alternativou je režim (G) R-bendamustin. U nemocných, u kterých nelze podat intenzivnější terapii, lze použít režim (G) R-COP nebo režim R-CEOP.¹¹²
- U splenického lymfomu možno využít terapeuticky **splenektomii**; jinak se léčba neliší od ostatních forem indolentních lymfomů.

Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v relapsu

- Důležitým faktorem pro terapeutické rozhodování je **histologická verifikace** relapsu – tedy vyloučení transformace do agresivního lymfomu (pokud to celkový stav nemocného umožňuje), ostatní **rizikové faktory, efekt předchozího režimu, délka trvání remise a biologický stav** nemocného.^{113,114}
- Nemocní s časným relapsem do 24 měsíců od zahájení léčby mají velmi špatnou prognózu (POD 24).¹¹⁵

¹⁰⁸SALLES G, BARRETT M, FOÀ R et al. *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience*. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2232-2273

¹⁰⁹SALLES G, SEYMOUR JF, OFFNER F et al. *Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial*. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):42-51

¹¹⁰JANIKOVA A, BORTLICEK Z, CAMPR V et al. *Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in first-line treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database*. *Leuk Lymphoma*. 2016 May;57(5):1094-10.

¹¹¹MILUNOVIĆ V, BOGELJIĆ PATEKAR M et al. *Rituximab Maintenance Strategy in Advanced Follicular Lymphoma: Facts and Controversies* *Acta Clin Croat*. 2017 Mar;56(1):143-156

¹¹²MOCCIA AA, SCHAFF K, HOSKINS et al. *R-CHOP with etoposide substituted doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in DLBCL for patients with a contraindication to antracyclines (British Columbia)*. Abstr 408. 2009 ASH Annual meeting

¹¹³SMITH SM, PITCHER BN, JUNG SH et al. *Safety and tolerability of idelalisib, lenalidomide, and rituximab in relapsed and refractory lymphoma: the Alliance for Clinical Trials in Oncology A051201 and A051202 phase 1 trials*. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e176-e182

¹¹⁴MacDONALD D, PRICA A, ASSOULINE S et al. *Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma*. *Curr Oncol*. 2016 Dec;23(6):407-41.

¹¹⁵CASULO C et al. *Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study*. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 10;33(23):2516-22

- V případě **časného relapsu** (≤ 12 měsíců od ukončení léčby) je indikována u **mladších pacientů (do 60 - 65 let) intenzivní léčba** s eventuální konsolidací autologní nebo alogenní transplantací.
- Nově je k dispozici u nemocných s časným relapsem nebo agresivním průběhem folikulárního lymfomu **CAR-T** terapie: tisacelem^{116,117} (v případě 3. a vyšší linie léčby) nebo axicelem (v případě 4. a vyšší linie léčby).^{118,119}
- Efektivitu v této indikaci prokazují i bispecifické protilátky, například **mosunetuzumab**.^{120,121}
- Indikace **alogenní transplantace** kostní dřeně u FL je vysoce individuální, pro kurativní potenciál ji zvažujeme u **pacientů mladších 60 let s prognosticky nepříznivým, časně nebo opakovaně relabujícím FL**.
- V případě progresu během léčby obsahující rituximab nebo v případě velmi časného relapsu do 6 měsíců od imunochemoterapie obsahující rituximab se jedná o „**rituximab refrakterního**“ nemocného¹²²; zvážit léčbu v rámci klinické studie, případně kombinaci obinutuzumab + bendamustin¹²³, případně idelalisib.^{124,125}
- Při **pozdním relapsu** je možné použít i **původní režim** s ohledem na kumulativní toxicitu a maximální celkovou dávku některých cytostatik, zejména antracyklinů ($< 450 \text{ mg/m}^2$).
- Při dosažení **minimálně parciální remise** po indukční terapii relapsu FL je indikována **udržovací terapie rituximabem** 375 mg/m^2 á 3 měsíce po dobu 2 let.^{126,127}

¹¹⁶FOWLER NH, DICKINSON M, DREYLING M et al. *Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial*. Nat Med. 2022 Feb;28(2):325-332

¹¹⁷ *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

¹¹⁸JACOBSON CA, CHAVEZ JC, SEHGAL AR et al. *Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):91-103

¹¹⁹ *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

¹²⁰BUDDE LE, SEHN LH, MATASAR M et al. *Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study*. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1055-1065

¹²¹ *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

¹²²SOLAL-CÉLIGNY P, LÉCONTE P, BARDET A *A retrospective study on the management of patients with rituximab refractory follicular lymphoma*. Br J Haematol. 2018 Jan;180(2):217-223

¹²³SEHN LH et al. *Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1081-1093

¹²⁴GOPAL AK, KAHL BS, DE VOS S et al *PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma*. N Engl J Med. 2014 Mar 13;370(11):1008-18

¹²⁵ *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

¹²⁶VAN OERS et al. *Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III trial*. Blood 2006, 108:3295-3301

¹²⁷FORSTPOINTNER R, UNTERHALT M, DREYLING M et al. *Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)*. Blood. 2006 Dec 15

V.2 Folikulární lymfom¹²⁸

Kategorie folikulárního lymfomu zahrnuje aktuálně: Folikulární lymfom (gr 1-3B), dále jednotky s poněkud odlišným morfoloogickým nálezem a biologickým chováním: in situ FL, pediatrický typ FL, duodenální typ FL a primárně kožní FL.

Grading FL - je definován podle **zastoupení centroblastů v zorném poli**, rozlišují se 3 prognosticky odlišné podskupiny (grade 1 s 0-5 centroblasty, grade 2 s 6-15 a grade 3 nad 15 centroblastů). V rámci gradu 3 se rozlišují klinicky významné grade 3A s přítomnými centrocyty a grade 3B s plošnými infiltráty centroblastů. Grade 1-3A je považován za indolentní FL, dle nové WHO klasifikace 2022 již není přesný grading striktně vyžadován.

Určení prognózy a rizika FL – viz kapitola III.5.4

V.2.1 Klinické stádium I a II – léčba 1. Linie

V.2.1.1 Klinické stádium I a II s nízkým rizikem

- radioterapie „involved site“ (24-30Gy) ± rituximab¹²⁹ s následným sledováním.
 - při volbě postupu zhodnotit vždy i riziko radioterapie v dané lokalitě
 - u klinického stádia II je tento postup vhodný pouze při postižení dvou bezprostředně sousedících uzlinových lokalit. V ostatních případech je preferována systémová terapie dle pravidel pro pokročilá onemocnění
- u vybraných nemocných (úplná excise ložiska, významné riziko toxicity radioterapie, krátké očekávané přežití) je možné zvážit přístup sledování (Watch & Wait)^{130,131}

Pozn.: doporučené definice „involved site“ RT (IS RT) viz kapitola XIV

¹²⁸DREYLING M, GHIELMINI M, RULE S et al. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2021; 32 (3): 298-308

¹²⁹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

¹³⁰ADVANI R, ROSENBERG SA, HORNING SJ *Stage I and II Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Follow-Up of No Initial Therapy.* J Clin Oncol. 2004 22:8, 1454-1459

¹³¹FRIEDBERG JW, BYRTEK M, LINK BK et al. *Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study.* J Clin Oncol. 2012; 30: 3368-3375

V.2.2 Klinické stádium II (nevhodní k lokální léčbě) – IV, léčba 1. linie

Léčbu nemocných v pokročilém stadiu není třeba zahajovat u asymptomatických nemocných.

Indikací k zahájení léčby je alespoň jeden z následujících bodů:

- Přítomnost B symptomů
- Postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- Klinicky významná splenomegalie (> 16 cm dle CT)
- Cytopenie z útlaku kostní dřeně (hemoglobin < 100 g/l, neutrofilů < 1,5x 10⁹/l, trombocyty < 100x 10⁹/l)
- Zjevná progresse choroby
- Bulky choroba > 7 cm
- Přítomnost klinicky významného výpotku indukovaného lymfomem
- Poškození orgánu nebo systému lymfomem
- Přítomnost cirkulujících nádorových buněk aspoň 5x 10⁹/l

V.2.3 Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s malou nádorovou masou

- Standardním přístupem je nadále sledování (watch & wait).
- Alternativou je podání 4 dávek rituximabu¹³², případně s následným podáním 4 dávek rituximabu po 1 měsíci.^{133,134}

¹³²nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

¹³³HAINSWORTH JD et al. *Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol 2002, 20:4261-4267

¹³⁴LUKENS JN, NASTA SD et al. *Outcomes after involved-field radiation therapy (IFRT) with or without rituximab in patients with early-stage low-grade non-Hodgkin lymphoma (NHL) staged with CT and PET*. Am J Clin Oncol. 2014 Feb;37(1):35-40

V.2.4 Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s velkou nádorovou masou dle GELF

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s FL v 1. linii	
<p>6-8 cyklů chemoterapie (CHOP, bendamustin, CEOP, COP, sekvenční protokol-PACEBO/IVAM^{#135}) + 6-8x obinutuzumab**/rituximab</p> <p>Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)</p>	
Při dosažení CR nebo PR	<p>Udržovací léčba obinutuzumabem po 2 měsících** <i>nebo</i> rituximabem po 2-3 měsících po dobu 2 let nebo do progresu (pokud nastane dříve)</p> <p>U pacientů v PR lze zvážit i další léčbu (viz níže)</p>
Další možnosti terapie při nedosažení CR	<p>Možnosti 2. linie léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BR* • Konsolidační RT • rituximab + lenalidomid* • bendamustine + obinutuzumab (u rituximab refrakterních) • salvage terapie (platinový režim) + autologní či alogenní transplantace (u pacientů schopných podstoupit transplantaci) • u pacientů se závažnými komorbiditami: paliativní léčba chlorambucil, CF, low dose RT 2x2 Gy apod.
<p>* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</p> <p>** úhrada jen pro pacienty s FLIPI 1 skóre 2-5</p> <p># ve vysoce individuálních případech: sekvenční protokol-PACEBO/IVAM</p>	

¹³⁵PROCHÁZKA V, PAPAŽÍK T, JANÍKOVÁ A et al. Frontline intensive chemotherapy improves outcome in young, high-risk patients with follicular lymphoma: pair-matched analysis from the Czech Lymphoma Study Group Database. Leuk Lymphoma. 2017 Mar;58(3):601-613

V.2.5 Léčba relapsu FL

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem FL	
Symptomatický pacient Léčba dle následujícího schématu (viz níže)	Asymptomatický pacient Sledování do progrese vyžadující léčbu
<ul style="list-style-type: none"> • R-CHOP, R-bendamustin*(opačná volba dle režimu užitého v 1. linii) • R² (rituximab + lenalidomid*) • R-ESAP, R-DHAP, R-ICE, R-GDP • CAR-T terapie tisacelem* (pro 3+ linii) nebo axicelem* (pro 4+ linii) • Mosunetuzumab* (pro 3+ linii) • Bendamustin + obinutuzumab (u rituximab refrakterních pacientů) • idelalisib*(u rituximab refrakterních pacientů) • Vždy zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP) • V případě závažných komorbidit: paliativní terapie (low dose RT 2x2 Gy, chlorambucil, CF atd.) 	
Při dosažení CR/PR	<ul style="list-style-type: none"> • Zvážit udržovací léčbu rituximabem po 3 měsících podobu 2 let či do progrese nebo obinuzumabem po 2 měsících po dobu 2 let (u rituximab refrakterních po indukčním režimu BG) • vhodná konzultace s CIHP – zvážení autologní či alogenní transplantace u pacientů schopných podstoupit • RT na izolované PET pozitivní reziduum
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.	

V.3 Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfocytární leukémie (SLL/CLL)

Charakteristika jednotky^{136,137}

- Dle WHO klasifikace lymfoidních malignit tvoří SLL **společnou jednotku s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)**. SLL se liší od CLL pouze kritériem B-lymfocytózy $> 5 \times 10^9/l$ v periferní krvi u CLL.¹³⁸
- Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie způsobená infiltrací kostní dřeně, mělo by onemocnění být podle posledních doporučení IWCLL 2018 považováno za CLL bez ohledu na počet lymfocytů v periferní krvi.¹²⁹
- SLL představuje **3 až 10 % NHL**. Věkový medián je kolem 65 let. Zhruba 75 % nemocných má postiženou kostní dřeň v době diagnózy. Častá bývá také generalizovaná lymfadenopatie a splenomegalie.¹³⁹
- Diagnóza je stanovena na základě **typické histologie a imunohistochemie v mízní uzlině či imunofenotypu v kostní dřeni**, ev. periferní krvi. Nádorové lymfocyty exprimují typickou kombinaci antigenů **CD5, CD19 a CD23**.^{140,141}
- Vzhledem k poměrně častému výskytu **autoimunitní hemolytické anémie** u SLL/CLL je vhodné během úvodních vyšetření provést Coombsův test a stanovit ukazatele hemolýzy (bilirubin, haptoglobin, LDH).
- Před každou linií léčby je doporučováno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména delecí 17p a analýzu mutací *TP53*. V případě, že není přítomen cirkulující klon v periferní krvi, lze toto vyšetření provést z aspirátu kostní dřeně, případně z biopsie lymfatické uzliny.

¹³⁶MORRISON WH, HOPPE RT, WEISS LM et al. *Small lymphocytic lymphoma*. J Clin Oncol. 1989;7(5):598-606

¹³⁷ZELENETZ AD, GORDON LI, WIERDA WG et al. *Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 1.2015*. J Natl Compr Canc Netw. 2015; 13(3):326-62

¹³⁸TSIMBERIDOU AM, WEN S, O'BRIEN S et al. *Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center*. J Clin Oncol. 2007;25(29):4648-56

¹³⁹A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project*. Blood. 1997;89(11):3909-18

¹⁴⁰HALLEK M, CHESON BD, CATOVSKY D et al. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018; 131(25):2745-2760

¹⁴¹SMOLEJ L, ŠPAČEK M, POSPÍŠILOVÁ Š et al. *Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie 2021*. Transf Hematol dnes 2021;27(1):91-106

V.3.1 SLL/CLL - terapie

Nejprve je nutno zvážit, zda je vůbec léčba indikována. Významnou část nemocných se SLL lze sledovat bez léčby (postup „*watch & wait*“).

K indikacím pro zahájení léčby je možno využít *kritéria International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)* z roku 2018. Léčba je indikována, pokud je onemocnění klinicky aktivní a je tedy splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

- **progredující či masivní lymfadenopatie**
- **progredující či masivní splenomegalie**
- **rozvoj či zhoršení anémie/trombocytopenie**
- **autoimunitní hemolytická anémie či trombocytopenie nereagující na kortikoterapii či jinou standardní léčbu**
- **systémové příznaky:**
 - neinfekční horečky > 38 °C trvající déle než 2 týdny
 - noční pocení trvající déle než 1 měsíc
 - jinak nevysvětlené hubnutí (o více než 10 % hmotnosti za 6 měsíců)
 - výrazná únava znemožňující vykonávat zaměstnání či běžné činnosti

Před zahájením léčby je nejdůležitějším aspektem stanovení cílů léčby, na základě kterých je zvolena intenzita léčby a posléze konkrétní léčebný postup.

Při rozhodování o intenzitě léčby je vhodné přihlídnout k následujícím zásadním faktorům:

- **faktory týkající se nemocného:** biologický věk, celkový stav nemocného a přidružená onemocnění - hodnotíme dle výkonnostního stavu dle ECOG, počtu a závažnosti komorbidit, případně s použitím některých skórovacích systémů (např. *Cumulative Illness Rating Score – CIRS*).¹⁴² Funkci ledvin je vhodné posoudit pomocí vypočtené clearance kreatininu, např. dle Cockcroft-Gaultovy rovnice
- **faktory sevztahem k SLL:** rozsah, přítomnost masivní lymfadenopatie, přítomnost autoimunitních komplikací (autoimunitní hemolytická anémie, autoimunitní trombocytopenie)

¹⁴²SALVI F, Miller MD, Grilli A et al. *A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients.* J Am Geriatr Soc. 2008;56(10):1926-31

V.2.1.1. Léčba 1. linie u mladších nemocných bez významných komorbidit

- Principy léčby jsou **shodné pro SLL i CLL**.
- V současné době je **režimem volby chemoimunoterapie FCR** (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), a to zejména u nemocných s mutovaným stavem IGHV. Dávka rituximabu v režimu FCR je od 2. cyklu 500 mg/m².¹⁴³
- V případě delece 17p/mutace *TP53* a je možno použít **akalabrutinib** nebo **ibrutinib**.
- Kombinaci **idelalisib + rituximab** je možno použít při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby.
- Další možnosti léčby:
 - **bendamustin**¹⁴⁴ + **rituximab** (BR)¹⁴⁵ jako alternativa k režimu FCR u nemocných ≥ 65 let věku.
 - **RCD** (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (zejména pokud je progresa CLL spojena s autoimunitní hemolytickou anémií či imunitní trombocytopenií)
 - **Ibrutinib + venetoklax**¹⁴⁶

¹⁴³HALLEK M, FISCHER K, FINGERLE-ROWSON G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164-74

¹⁴⁴použití rituximabu a bendamustinu se řídí pravidly pro CLL, pokud přesto panuje nejistota, je vhodné kontaktovat příslušnou zdravotní pojišťovnu

¹⁴⁵EICHHORST B, FINK AM, BAHLO J et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):928-942

¹⁴⁶nutně schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

V.2.1.2. Léčba 1. linie u starších či komorbidních nemocných

- U nemocných s významnými komorbiditami či clearancí kreatininu < 70 ml/min., kteří tedy nemohou být léčeni plnodávkovaným protokolem FCR, je možné použít kombinaci **venetoklax + obinutuzumab**.¹⁴⁷ Dále lze použít chemoimunoterapii, zejména **chlorambucil + obinutuzumab**¹⁴⁸, a to především u pacientů s mutovaným stavem IGHV.
- V případě delece 17p/mutace TP53 je možno použít **akalabrutinib**¹⁴⁹ nebo **ibrutinib**¹⁵⁰ nebo **venetoklax + obinutuzumab** či při nevhodnosti jakékoli jiné léčby kombinaci **idelalisib + rituximab**.

Další možnosti léčby:

BR (bendamustin¹⁵¹ + rituximab)

FCR se sníženými dávkami chemoterapie (low-dose FCR)¹⁵²

Chlorambucil + rituximab¹⁵³

RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy.

akalabrutinib ± obinutuzumab¹⁵⁴

Ibrutinib + venetoklax¹⁵⁵

U velmi těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby paliace symptomů s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či kortikoterapii.

¹⁴⁷AL-SAWAF O, ZHANG C, TANDON M et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1188–1200

¹⁴⁸GOEDE V, FISCHER K, BUSCH R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110

¹⁴⁹SHARMAN JP, EGYED M, JURCZAK W et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1278–1291.

¹⁵⁰BYRD JC, FURMAN RR, COUTRE SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42

¹⁵¹použití rituximabu a bendamustinu se řídí pravidly pro CLL, pokud přesto panuje nejasnost, je vhodné kontaktovat příslušnou zdravotní pojišťovnu

¹⁵²SMOLEJ L, BRYCHTOVÁ Y, CMUNT E et al. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab in the first-line treatment of elderly/comorbid patients with chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): long-term results of project Q-lite by the Czech CLL Study Group. *Br J Haematol.* 2021;193(4):769-778

¹⁵³LAURENTI L, VANNATA B et al. Chlorambucil plus Rituximab as Front-Line Therapy in Elderly/Unfit Patients Affected by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Single-Centre Experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013 May 2;5(1):e2013031.

¹⁵⁴SHARMAN JP, EGYED M, JURCZAK W et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395:1278–1291

¹⁵⁵nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

V.2.2. Principy léčby relapsu SLL/CLL

- Pokud trvala **léčebná odpověď na chemoimunoterapii minimálně 36 měsíců**, je možno zvážit **zopakování léčby 1. linie**.
- V ostatních případech (refrakterní onemocnění nebo časný relaps/progrese nebo získání nepříznivých cytogenetických změn) je doporučena změna léčby.
- Hlavní léčebné možnosti představují (dle abecedy): akalabrutinib¹⁵⁶, **ibrutinib**¹⁵⁷, **idelalisib + rituximab**¹⁵⁸, **venetoklax + rituximab**^{159,160} zasahující do signalizace B-buněčného receptoru (BCR) nebo inhibující antiapoptotický protein Bcl-2.

V.3.1.1 Léčebné možnosti pro nemocné bez významných komorbidit (dle abecedy)

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab
- Venetoklax + rituximab
- Venetoklax¹⁶¹

Další možnosti léčby relapsu (v případě pozdního relapsu nebo pokud nelze použít cílené inhibitory)

- BR¹⁶²
- FCR
- RCD či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy
- záchranné platinové režimy (R-DHAP, R-ESAP, R-ICE)
- Nemocní se SLL s **nepříznivým klinickým průběhem ve věku do 65 let** a v dobrém celkovém stavu by měli být vždy **zvažováni k provedení alogenní transplantace**, která představuje v současné době jedinou kurativní metodu u SLL/CLL.

¹⁵⁶GHIA P et al. *ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia* J Clin Oncol 2020 Sep 1;38(25):2849-2861

¹⁵⁷BYRD JC, BROWN JR, O'BRIEN S et al. *Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia*. N Engl J Med 2014;371:213-223

¹⁵⁸FURMAN RR, SHARMAN JP, COUTRE SE et al. *Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med 2014;370:997-1007

¹⁵⁹STILGENBAUER S, EICHHORST B, SCHEDELIG J et al. *Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study*. Lancet Oncol 2016;17(6):768-7

¹⁶⁰SEYMOUR JF, KIPPS TJ, EICHHORST B et al. *Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*. New Engl J Med. 2018;378(12):1107-20

¹⁶¹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

¹⁶²FISCHER K, CRAMER P, BUSCH R et al. *Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/ or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group*. J Clin Oncol 2009; 29:3559-3666

- Autologní transplantace nemá v léčbě SLL opodstatnění. Výjimkou je léčba Richterovy transformace (Richterův syndrom - RS) do DLBCL či Hodgkinova lymfomu, kde je možno autologní transplantaci zvažovat v rámci léčby RS.

V.3.1.2 Léčebné možnosti pro komorbidní nemocné (dle abecedy)

- Akalabrutinib
- Ibrutinib
- Idelalisib + rituximab
- Venetoklax + rituximab
- Venetoklax¹⁶³

Další možnosti léčby

- BR
- Low-dose FCR
- RCD či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy

V.3.1.3 Léčebné možnosti pro těžce komorbidní nemocné

- Symptomatická/paliativní léčba: nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii, nízkodávkované kortikoidy

¹⁶³ nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

V.4 Lymfomy z marginální zóny

Charakteristika jednotky

Tato skupina obsahuje několik dalších podjednotek:^{164,165}

- MALT lymfomy asociované se slizniční tkání (viz kapitola extranodální lymfomy XI)
- Nodální B-lymfom z marginální zóny – diagnostika a léčba se prakticky shoduje s folikulárními lymfomy
- Splenický lymfom z marginální zóny
- Klonální B-lymfocytóza z buněk marginální zóny (izolovaná klonální lymfocytóza fenotypu MZL bez jiného orgánového postižení, není cut-off počtu lymfocytů pro odlišení od lymfomu, jen minorita – do 20 % - přechází v MZL)¹⁶⁶
- Nové verze WHO klasifikace (WHO HAEM-5) zařazuje nově jednotku splenický B-lymfom/leukémie s prominujícími jádérky, kam spadá část případů dříve popisovaných jako B-prolymfocytární leukémie
- Diagnóza by měla být uzavřena na základě dostatečné biopsie a IHC zahrnující minimálně CD20(+), CD5(-), CD10(-), CD23(-/+), cyklin D1(-). Doporučeno je vyšetření mutace MYD88 a v případě gastrických MZL provedení FISH vyšetření k průkazu t(11;18)(p21;p21)

V.4.1 Splenický difúzní B-lymfom z malých buněk (splenický lymfom z marginální zóny - SMZL)

Charakteristika jednotky:

- Splenický MZL představuje < 1 % NHL a asi 20 % všech MZL. Jde o prozatímní (**provizorní**) jednotku, která vyžaduje další (především molekulární) studie, aby mohly být zřetelně definovány diagnostické parametry.^{167,168}
- Splenický lymfom zůstává **obvykle indolentní** a pacienti léta nevyžadují léčbu. Asi u třetiny pacientů se lymfom vyvíjí agresivně a pacienti mohou zemřít do 4 let od stanovení diagnózy.¹⁶⁹
- 5leté přežití se pohybuje kolem 80 %, jako negativní prognostické faktory byly identifikovány anémie, hypoalbuminémie a zvýšená hladina LDH.¹⁷⁰

¹⁶⁴PIRIS MA, ISAACSON PI, SWERDLOW SH et al. *Splenic marginal zone lymphoma*. In: SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017:223e225

¹⁶⁵CAMPO E, PILERI SA, JAFFE ES et al. *Nodal marginal zone B-cell lymphoma*. In: SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2017:263e265

¹⁶⁶XOCHELLI A, KALPADAKIS C, GARDINER A et al. *Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a marginal zone origin: is this a distinct entity?* Blood. 2014

¹⁶⁷SABARISH A., BASEM M. WILLIAM *Marginal Zone Lymphoma: Clinicopathologic Variations and Approaches to Therapy*, Current Oncology Reports, April 2018, 20:33

¹⁶⁸SANTOS T et al. *Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges*. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 39.2: 146-154.

¹⁶⁹CHACÓN JI, MOLLEJO M, MUÑOZ E et al. *Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients*. Blood 2002; 100: 1648-1654

¹⁷⁰MATUTES E, OSCIER D, MONTALBAN C et al.: *Splenic marginal zone lymphoma proposals for revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria*. Leukemia 2008; 22: 487-495

- Některé případy splenického lymfomu mohou být asociovány s infekcí HCV – přítomnost infekce HCV by měla být při diagnóze splenického lymfomu podpořena **titry protilátek antiHCV a průkazem HCV RNA. V případě prokázané HCV infekce je primárně indikována antivirová terapie.**¹⁷¹

V.4.1.1 Principy léčby splenického MZL

Primární léčba.^{172,173,174,175}

- **Rituximab**¹⁷⁶ v dávce 375 mg/m²/týden 6-8 dávek^{177,178,179,180,181,182,183}
- **Rituximab s chemoterapií** - R-CHOP, R-COP¹⁸⁴, FCR, RB¹⁸⁵, RCD - nutno vždy ale zohlednit, věk, celkový stav nemocného, přidružená onemocnění atd.^{186,187,188}
- **Splenektomie** - po zvážení benefitu a případných rizik
- Při prokázané infekci **HCV** (PCR, serologie), která je považována za kauzální příčinu MZL, je indikována léčba **interferonem a ribavirinem.**¹⁸⁹ Léčebnou odpověď lze v těchto případech očekávat již po antivirové léčbě interferonem a ribavirinem.
- **Radioterapie na oblast sleziny 4-8 Gy** - zvážit u pacientů **kontraindikovaných k splenektomii či nevhodných k systémové léčbě**

¹⁷¹HERMINE O, LEFRERE F, THIEBLEMONT C et al. *Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of Hepatitis C virus infection.* N Engl J Med 2002; 347: 89-94

¹⁷²CERVETTI G et al. *How to treat splenic marginal zone lymphoma (SMZL) in patients unfit for surgery or more aggressive therapies: experience in 30 cases.* Journal of Chemotherapy 29.2: 126-129.

¹⁷³ORTEGA JL, CABANILLAS F, RIVERA et al. *Results of Upfront Therapy for Marginal Zone Lymphoma.* Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017 Dec;17(12):879-883

¹⁷⁴PERRONE S, D'ELIA GM et al. *Splenic marginal zone lymphoma: Prognostic factors, role of watch and wait policy, and other therapeutic approaches in the rituximab era.* Leuk Res. 2016 May;44:53-60

¹⁷⁵KALPADAKIS C et al. *Current and emerging treatment approaches for splenic marginal zone lymphoma.* Expert Opinion on Orphan Drugs 4.9: 897-905.

¹⁷⁶nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

¹⁷⁷BENNETT M, SCHECHTER GP *Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab.* Seminars in Hematology 2010; 47: 143-147

¹⁷⁸KALPADAKIS C, PANGALIS GA, DIMOPOULOU MN et al. *Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma.* Hematol Oncol. 2007; 25: 127-131

¹⁷⁹KALPADAKIS C, PANGALIS GA *Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma?* Best Pract Res Clin Haematol. 2018 Mar;31(1):65-72

¹⁸⁰KALPADAKIS C et al. *Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) treated with rituximab (R) monotherapy: A long term follow-up study on 104 patients.* Haematologica, suppl. Supplement 2 102 : 147.

¹⁸¹STARR AG, CAIMI PF et al. *Splenic marginal zone lymphoma: excellent outcomes in 64 patients treated in the rituximab era.* Hematology. 2017 Aug;22(7):405-411

¹⁸²CASTELLI R, GIDARO A, DELLIERS GL. *Bendamustine and Rituximab, as First Line Treatment, in Intermediate, High Risk Splenic Marginal Zone Lymphomas of Elderly Patients.* Mediterr J Hematol Infect Dis. 2016 Jul 1;8(1)

¹⁸³FAN F et al. *Efficacy and safety of rituximab in marginal zone lymphoma: A meta-analysis of 13 studies.* International Journal of Clinical and Experimental Medicine 9.8: 17001-17010.

¹⁸⁴OH S et al. *Phase II trial of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced stage marginal zone lymphoma-consortium for improving survival of lymphoma (CISL) study.* Blood 128.22 American Society of Hematology

¹⁸⁵CASTELLI R et al. *Bendamustine and rituximab, as first line treatment, in intermediate, high risk splenic marginal zone lymphomas of elderly patients.* Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 8.1

¹⁸⁶TSIMBERIDOU AM, KATOVSKY D, SCHLETTE E et al. *Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone.* Cancer 2006; 107: 125-135

¹⁸⁷CENCINI E, FABBRI A: *Long-term efficacy and toxicity of rituximab plus fludarabine and mitoxantrone (R-FM) for gastric marginal zone lymphoma: a single-center experience and literature review.* Ann Hematol. 2018 May;97(5):821-829

¹⁸⁸CASTELLI R, BERGAMASCHINI L, DELLIERS GL *First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenic marginal zone lymphomas.* Med Oncol. 2017 Dec 29;35(2):15

¹⁸⁹VALLISA D, BERNUZZI P, ARCAINI L et al. *Role of anti-hepatitis C virus (HCV) treatment in HCV-related, low-grade, B-cell, non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter Italian experience* J Clin Oncol 2005; 23: 468-473

V.5 Waldenströмова makroglobulinémie/ lymfoplazmocytní lymfom

Charakteristika jednotky:

- Nádor z malých B-lymfocytů, plazmocytoïdních lymfocytů a plazmatických buněk, který nesplňuje kritéria jiného lymfomu z malých lymfocytů s plazmacytickou diferenciací.
- Waldenströмова makroglobulinemie (WM) je definována jako LPL s infiltrací kostní dřeně patologickými buňkami a IgM monoklonální gammapatií jakékoliv koncentrace.
- WM představuje asi 1,5 % NHL s incidencí 3,8/milion obyvatel za rok.
- Klinický průběh je typicky indolentní, medián přežití je mezi 5 a 10 lety.¹⁹⁰
- Typickým molekulárně genetickým znakem je průkaz mutace MYD 88^{L265P}.
- Kromě nespecifických B-symptomů, lymfadenopatie, organomegalie a cytopenie se MW může manifestovat i s IgM asociovanými projevy jako jsou: hyperviskozita, kryoglobulinémie, autoimunní hemolytická anémie, neuropatie a AL amyloidóza.
- Pokud je to klinicky indikováno, je doporučeno vyšetřit: kryoglobulin, viskozitu plazmy, vyloučit získanou von Willebrandovu nemoc, vyšetřit proteinurii za 24 hodin, hladinu sérových volných lehkých řetězců, hladinu NTproBNP a troponinu, provést EMG a vyšetření anti-MAG/anti-GM1 protilátek.¹⁹¹

V.5.1 WM – principy léčby

U asymptomatických nemocných nesplňujících některé z níže uvedených indikačních kritérií se doporučuje pouze sledování.¹⁹²

Mezi hlavní indikace k zahájení terapie patří:

- příznaky hyperviskozity (krvácení do kůže a sliznic, poruchy vizu a sluchu, závratě, bolesti hlavy, zmatenost) a/nebo pro hyperviskozitu charakteristické změny na očním pozadí (mikrokrvácení, změny vinutí retinálních cév); bývají vyjádřeny obvykle u IgM ≥ 30 g/l
- symptomatická či velká („bulky“ > 5cm) lymfadenopatie
- symptomatická hepato- a/nebo splenomegalienebo infiltrace tkání a orgánů včetně symptomatické infiltrace CNS v rámci Bing-Neel syndromu
- symptomatická kryoglobulinémie, případně autoimunitní projevy
- nemoc chladových aglutininů (chladová hemolytická anémie), autoimunitní hemolytická anémie, imunitní trombocytopenie

¹⁹⁰BUSKE C, SADULLAH S, KASTRITIS E et al. *Treatment and outcome patterns in European patients with Waldenström's macroglobulinaemia: a large, observational, retrospective chart review.* Lancet Haematol. 2018 Jul;5(7):e299-e309

¹⁹¹KASTRITIS E, LEBLOND V, DIMOPOULOS MA et al. *Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv41-iv50

¹⁹²KAPOOR P, ANSELL SM, FONSECA R et al. *Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016.* JAMA Oncol. 2017 Sep 1;3(9):1257-126

- s WM asociovaná amyloidóza
- s WM asociovaná nefropatie
- symptomatická a progredující periferní neuropatie v souvislosti s WM
- cytopenie (Hb < 100 g/l, trombocyty < 100x 10⁹/l)
- febrilie, noční pocení, necílený úbytek hmotnosti > 10 % za 6M, patologická únava (B symptomy)

V.5.1.1 WM - léčba 1. linie

- V případě symptomatické hyperviskozity je indikována v první řadě terapeutická **plazmaferéza** před zahájením systémové léčby. U pacientů s celkovým IgM > 40 g/l léčených rituximabem (s výjimkou kombinace rituximab, ibrutinib) se zvýšeným rizikem IgM „flare“ s rozvojem symptomatické hyperviskozity je vhodná plazmaferéza před zahájením systémové léčby nebo přidání rituximabu do kombinace po 1-2 cyklech. Dalšími možnými indikacemi plazmaferézy jsou kryoglobulinémie a nemoc chladových aglutininů.
- Základem systémové léčby je **rituximab**¹⁹³ v monoterapii, případně v kombinaci s chemoterapií - například režimy dexamethason-rituximab-cyklofosfamid (DRC)¹⁹⁴ nebo rituximab-cyklofosfamid-prednison (RCP), bortezomib-dexamethason-rituximab (BDR)¹⁹⁵, event. režim bendamustin-rituximab (BR).^{196,197}
- V případě závažných infuzních reakcí a/nebo u pacientů netolerujících léčbu rituximabem lze zvážit léčbu **obinutuzumabem** nebo **subkutánním rituximabem**.^{198,199,200,201}
- U pacientů, u kterých není vhodná imunochemoterapie, je možno zvážit **ibrutinib**.²⁰² Další možností je kombinovaná léčba **ibrutinib + rituximab**.²⁰³
- Úvodní terapie by měla být volena dle převažující symptomatologie: v případě hyperviskozity/asociované amyloidózy volíme bortezomibový režim, u bulky disease

¹⁹³nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

¹⁹⁴PALUDO J, ABEYKOON JP, KUMAR S et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. Br J Haematol. 2017 Oct;179(1):98-105

¹⁹⁵GAVRIATOPOULOU M, GARCÍA-SANZ R et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. Blood. 2017 Jan 26;129(4):456-459

¹⁹⁶RUMMEL MJ, NIEDERLE N, MASCHMEYER G et al. Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 noninferiority trial. Lancet. 2013; 381(9873):1203–1210

¹⁹⁷PALUDO J, ABEYKOON JP et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. Ann Hematol. 2018 Apr 3.

¹⁹⁸KERSTEN MJ, AMAADOR K, MINNEMA MC et al. Combining Ixazomib With Subcutaneous Rituximab and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis of the Phase I/II HOVON124/ECWM-R2 Study. J Clin Oncol. 2021 Aug 13;JCO2100105

¹⁹⁹TOMOWIAK C, POULAIN S, HERBAUX C et al. on behalf of the FILO Group: Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. Blood Adv 2021; 5 (9): 2438–2446

²⁰⁰ADAM Z et al. Obinutuzumab in the treatment of a patient with Waldenström macroglobulinemia and rituximab intolerance – a case report, Transfuzie Hematol. dnes, 27, 2021, No. 2, p. 160-165

²⁰¹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁰²nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁰³DIMOPOULOS MA, TEDESCHI A, TROTMAN J et al. iNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-2410

BR, v případě cytopenie/neuropatie režim DRC/RCP. U pacientů s WM asociovanou amyloidózou je vhodné zvážit konsolidaci vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací.²⁰⁴ U těchto pacientů není vhodná léčba inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy.²⁰⁵

- U pacientů, u kterých není vhodná imunochemoterapie, je možno zvážit **ibrutinib**.²⁰⁶
- Vždy zvážit zařazení nemocného do klinické studie.

V.5.1.2 Léčba relapsu

- Léčba se zahajuje opět pouze u **symptomatických** pacientů
- Při léčebné odpovědi trávající déle než 3-4 roky a v případě léčby režimem s fixním trváním lze zopakovat původní režim.
- Obecně lze využít režimy jako v 1. linii: Rituximab v monoterapii, DRC, BR.
- **Ibrutinib, ibrutinib-rituximab, zanubrutinib**^{207,208,209}
- V případě absence neuropatie lze použít i režimy s **bortezomibem**^{210,211}
- U rituximab refrakterních pacientů je vhodná léčba ibrutinibem či zanubrutinibem
- Režimy obsahují **fludarabin** (FR – fludarabin, rituximab; FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) nejsou preferovány pro 1. relaps z důvodu vyššího rizika sekundárních malignit.²¹²
- U mladších pacientů s chemosenzitivním relapsem a po selhání předchozí léčby inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy lze zvážit podání vysokodávkované terapie s **autologní transplantací** krvetvorných buněk, u mladších nemocných event. i alogenní transplantaci.

²⁰⁴SIDIQI MH, BUADI FK, DISPENZIERI A et al. *Autologous Stem Cell Transplant for IgM-Associated Amyloid Light-Chain Amyloidosis*. Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Mar; 25(3):e108-e111

²⁰⁵PIKA T, HEGENBART U, FLODROVA P et al. *First report of ibrutinib in IgM-related amyloidosis: few responses, poor tolerability, and short survival*. Blood. 2018 Jan 18; 131(3):368-371

²⁰⁶nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb

²⁰⁷DIMOPOULOS MA, TROTMAN J, TEDESCHI A et al. *Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2017 Feb;18(2):241-250

²⁰⁸DIMOPOULOS MA, TEDESCHI A, TROTMAN J et al. *iNOVATE Study Group and the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia*. N Engl J Med. 2018;378(25):2399-2410

²⁰⁹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb

²¹⁰TEDESCHI A, PICARDI P, FERRERO S et al. *Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia*. Leuk Lymphoma. 2015; 56(9): 2637–2642

²¹¹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb

²¹²SOUCHE T L, LEVY V, OUZEGDOUH M *Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenström's macroglobulinemia*. Am J Hematol. 2016 Aug;91(8):782-6

V.5.2 Bing-Neel syndrom^{213,214,215}

Charakteristika jednotky:

- Bing-Neel syndrom (BNS) je způsoben **nádorovou infiltrací centrálního nebo periferního nervového systému** buňkami lymfoplasmocytárního lymfomu jako vzácný projev WM, typicky se vyskytující v období relapsu. U BNS může být jak leptomeningeální, tak intraparenchymatózní infiltrace CNS, nebo jejich kombinace.
- U pacientů s WM vzniká podezření na BNS zejména při centrálních neurologických deficitech, záchvatech, kvantitativních či kvalitativních poruchách vědomí, kognitivních a psychiatrických změnách, ale i v případě atypické senzorické neuropatie.
- Klinický průběh je velice variabilní a u části pacientů trvá více než rok od prvních neurologických projevů ke stanovení diagnózy.
- Pro stanovení diagnózy je nutná **bioptická verifikace**. V případě rizikově lokalizované léze nebo nebioptovatelném nálezů je doporučeno vyšetření mozkomíšního moku s adekvátním cytologickým, imunofenotypizačním a/nebo molekulárně genetickým vyšetřením (průkaz klonality a/nebo mutace MYD88^{L265P}).
- Pro stanovení rozsahu a lokalizace postižení je indikována **magnetická rezonance (NMRI) s kontrastní látkou**. Pro výběr anatomických oblastí a vhodných sekvencí je doporučena předchozí domluva s radiologem a neurologem. Vyšetření NMRI má předcházet vyšetření mozkomíšního moku pro riziko falešného zobrazení sycení leptomening²¹⁶.
- Nejčastějším nálezem na NMRI je difuzní leptomeningeální a perivaskulární infiltrace nebo obvykle izolovaný intraparenchymatózní tumor.

²¹³CASTILLO JJ, D'SA S, LUNN MP et al. *Central nervous system involvement by Waldenström macroglobulinaemia (Bing-Neel syndrome): a multi-institutional retrospective study*. Br J Haematol 2016;172(5):709–715

²¹⁴SIMON L, FITSIORI A, LEMAL R et al. *Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO)*. Haematologica 2015;100(12):1587–1594

²¹⁵MINNEMA MC, KIMBY E, D'SA S et al. *Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome*. Haematologica 2017;102(1):43–51

²¹⁶KIM HJ, SUH S, KIM JH et al. *Brain magnetic resonance imaging to diagnose Bing-Neel syndrome*. J Korean Neurosurg Soc 2009;46:588–591

V.5.2.1 Bing-Neel syndrom – léčba^{217, 218,219, 220,221}

- Asymptomatické pacienty je možné jenom pečlivě sledovat s pravidelnou kontrolou co 2 měsíce v 1. roce sledování, posléze pokračuje sledování v intervalu 3 až 6 měsíců.
- Při čistě leptomeningeálním postižení lze individuálně zvážit samotnou **intrathekální chemoterapii**. Nevede ale k dlouhodobé kontrole a je vhodné ji kombinovat s léčbou systémovou.
- Obvykle je preferována **systémová léčba** s cytostatiky s dobrým průnikem hematoencefalickou bariérou jako je vysokodávkovaný methotrexát nebo cytosinarabinosid. Další možností je léčba bendamustinem ve standardních dávkách.²²²
- U pacientů s lokalizovanou intraparenchymatózni lézí lze využít i **stereotaktickou radioterapii** v dávkách 30-40 Gy.
- **Intenzivní chemoterapie s konsolidací autologní transplantací** by měla být vždy zvažována u mladších pacientů. Preferovaným přípravným režimem je BCNU/thiotepa.
- **Ibrutinib** v dávce 420-580 mg/den je podle některých expertů preferovanou léčebnou možností.^{223,224}

²¹⁷MINNEMA MC, KIMBY E, D'SA S et al. *Guideline for the diagnosis, treatment and response criteria for Bing-Neel syndrome*. Haematologica 2017;102(1):43–51

²¹⁸SIMON L, FITSIORI A, LEMAL R et al. *Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO)*. Haematologica 2015;100(12):1587–1594

²¹⁹CASTILLO JJ, TREON SP *How we manage Bing-Neel syndrome*. Br J Haematol, 2019,187: 277-285

²²⁰ABBI KKS, MUZAFFAR M, GAUDIN D et al. *Primary CNS lymphoplasmacytic lymphoma: a case report and review of literature*. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2013;6(2):76–78

²²¹HOANG-XUAN K, BESSELL E, BROMBERG J et al. *Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients: guidelines from the European Association for Neuro-Oncology*. Lancet Oncol 2015;16(7):e322–e332

²²²VARETTONI M, MARCHIONI E, BONFICHI M et al. *Successful treatment with rituximab and bendamustine in a patient with newly diagnosed Waldenström's macroglobulinemia complicated by Bing-Neel syndrome*. Am J Hematol 2015;90(8):e152–e153

²²³CASTILLO JJ, ITCHAKI G., PALUDO J et al. *Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study*. 2019. Blood, 133, 299–305

²²⁴nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VI. Agresivní lymfomy

Zahrnují tyto formy:

- **difúzní B-velkobuněčný lymfom a příbuzné entity** (viz níže)
- **periferní T-lymfomy** (periferní T-lymfom blíže neurčený, PTCL-NOS a anaplastický velkobuněčný B-lymfom, ALCL, ALK+ a ALCL, ALK-, angioimunoblastický lymfoma některé vzácnější klinické entity).

VI.1 Difúzní velkobuněčný B-lymfom a příbuzné entity

Zahrnuje tyto formy:

- **difúzní B-velkobuněčný lymfom blíže nespecifikovaný (DLBCL, NOS)**
- **ostatní lymfomy z velkých buněk** (např. primární mediastinální thymický velkobuněčný B-lymfom, primární DLBCL CNS)
- **Vysoce maligní B-lymfom s *MYC* a *BCL2* a/nebo *BCL6* přestavbou**, dříve zařazován mezi difúzní velkobuněčné B-lymfomy
- **Vysoce maligní B-lymfom blíže neurčený (NOS)** – dříve vysoce maligní B-lymfom s rysy intermediárními mezi Burkittovým lymfomem a DLBCL, ještě předtím část pacientů vedena jako DLBCL, část jako Burkitt-like lymfom
- **Neklasifikovatelný B-lymfom s rysy intermediárními mezi difúzním velkobuněčným B-lymfomem a klasickým Hodgkinovým lymfomem – zejména tzv. lymfom šedé zóny**

Tyto lymfomy byly zahrnovány do starších studií pro DLBCL, včetně registračních studií s rituximabem.

VI.1.1 Principy léčby 1. linie

- **Obecné pravidlo:** zejména u rizikových pacientů (IPI 3-5 a/nebo riziková histologie: double-expressor lymfomy (DLBCL s expresí c-myc, bcl2 a/nebo bcl6 – vysoce maligní Blymfomy s *MYC* a *BCL2* a/nebo *BCL6* přestavbou, vysoce maligní Blymfomy blíže neurčené, lymfomy šedé zóny, double-hit lymfomy, double-expressor lymfomy) doporučujeme zkonzultovat spolupracující CIHP či KOC s dotazem na možnost zařazení do aktuálních klinických studií ev. léčby intenzifikovaným režimem (viz dále).²²⁵
- **Stratifikace** dle IPI, aaIPI, R-IPI, eventuálně ABE-3 u starších pacientů, CNS-IPI pro CNS profylaxi.
- **Rituximab 8x** v kombinaci s **antracyklinovými režimy** (CHOP nebo „CHOP-like“), v intervalu 21 nebo 14 dní - 6 cyklů^{226,227}
- Nově prokázána superiorita režimu **Pola-R-CHP** oproti R-CHOP u pacientů s DLBCL a IPI 2-5²²⁸
- U mladších, velmi nízké rizikových pacientů (< 60 let, aaIPI = 0, max. rozměr tumoru < 7,5 cm) možno zvážit **redukci cyklů** léčby (4x R-CHOP + 2x R).
- **Intenzifikovaná terapie** (např. R-hyperCVAD/R-MTX-AraC či R-CHOEP-14 nebo DA-EPOCH-R) - možno zvážit pro rizikové nemocné mladší než 50-60 let.
- Redukovaná terapie R-miniCHOP pro nemocné > 80 let.²²⁹
- Limitujícím faktorem pro použití antracyklinů není věk, ale vždy klinický stav nemocného.
- **Vysokodávkovaná terapie s ASCT** u pacientů v PET-negativní kompletní remisi po ukončení léčby obecně není doporučována; může být zvážena jako konsolidace intenzifikované léčby u vysoce rizikových pacientů.
- U mladších nemocných s jakoukoli odpovědí horší než CR je indikována **CAR-T** terapie axicelem nebo **záchranná terapie s HDT a ASCT**.
- Léčebním cílem je dosažení kompletní remise. Nedosažení PET-negativní kompletní remise na konci léčby 1. linie je indikací k pokračování léčby.

²²⁵PETRICH AM, GANDHI M, JOVANOVIĆ B et al. *Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis*. Blood. 2014 Oct 9;124(15):2354-61

²²⁶COIFFIER 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

²²⁷PFREUNDSCHUH M, SCHUBERT J, ZIEPERT M et al.: *Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)*. Lancet Oncol. 2008 Feb;9(2):105-16

²²⁸ *nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.*

²²⁹PEYRADE F, JARDIN F, THIEBLEMONT C et al. *Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):460-8

- Indikace radioterapie:²³⁰
 1. u lokalizovaného PET+ reziduua, které je možno pojmout do jednoho ozařovacího pole
 2. u reziduálního postižení při pochybnosti o viabilitě rezidua dle PET
 3. zvážit na oblast úvodního bulku > 7,5 cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory)²³¹
 4. Zvážit RT na místa původního skeletálního postižení²³²
 5. na druhostranné varle jako součást konsolidační RT u pacientů s primárním lymfomem varlat
 6. zvážit konsolidační RT po ukončení systémové léčby u ostatních extranodálních limitovaných stadií DLBCL (primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyerova mízního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type) – zejména v případě nejasného PET nálezu po imunochemoterapii
 7. krania jako součást konsolidační léčby u pacientů s primárním CNS lymfomem (viz kapitola XI.2)

²³⁰MOSER EC, KLUIN-NELEMANS HC, CARDE P et al. *Impact of involved field radiotherapy in partial response after doxorubicin-based chemotherapy for advanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov 15;66(4):1168-77

²³¹HELD G, MURAWSKI N, ZIEPERT M et al. *Role of radiotherapy to bulky disease in elderly patients with aggressive B-cell lymphoma.* J Clin Oncol. 2014 Apr 10;32(11):1112-8

²³²HELD G, ZEYNALOVA S, MURAWSKI N et al. *Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement.* J Clin Oncol. 2013 Nov 10;31(32):4115-22

Profylaxe CNS nemoci

- V současné době není jasné, zda CNS profylaxe vede ke snížení rizika CNS relapsu u DLBCL.^{233,234,235}
- Vzhledem k tomu, že CNS relaps u DLBCL je asociován s velmi nepříznivou prognózou (medián přežívání pacientů s CNS relapsem v rozmezí 3-7 měsíců), podání CNS profylaxe lze zvážit u pacientů s DLBCL s vysokým rizikem CNS relapsu (viz kapitola III.5.1.4).
- K CNS profylaxi je používána řada režimů, např.:
 1. intrathékální Methotrexát
 2. intravenózní vysokodávkovaný Methotrexát (HD-MTX, optimálně v jednotlivé dávce 3g/m²) podaný:
 - a. v průběhu imunochemoterapie R-CHOP (tzv. interkalovaný HD-MTX, lze podat v různých schématech)
 - b. po dokončení imunochemoterapie R-CHOP (zpravidla 2 cykly HD-MTX)^{236,237}
- Podání HD-MTX může být asociováno s toxicitou (např. hematologická toxicita, hepatotoxicita, nefrotoxicita, mukozitida). V případě podání HD-MTX v průběhu imunochemoterapie R-CHOP (interkalovaný HD-MTX) může tato toxicita vést k nežádoucímu oddálení následujícího cyklu R-CHOP.²³⁸ Rozhodnutí zda podat CNS profylaxi u DLBCL a zvolený režim CNS profylaxe by mělo být individuální pro každého pacienta po pečlivém zvážení rizik vs benefitu CNS profylaxe. Důraz by měl být kladen zejména na kontrolu systémového onemocnění, tj. bezodkladné podání systémové terapie R-CHOP.
- **Pacienti s konkomitantním postižením CNS při diagnóze:** Léčba na bázi HD-MTX ± ASCT u transplantovatelných nemocných.²³⁹

²³³LEWIS KL et al. *High-Dose Methotrexate Is Not Associated with Reduction in CNS Relapse in Patients with Aggressive B-Cell Lymphoma: An International Retrospective Study of 2300 High-Risk Patients* ASH 2021

²³⁴PUCKRIN R et al: *Ineffectiveness of high-dose methotrexate for prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma* Am J Hematol 2021 Jul 1;96(7):764-77.

²³⁵BOBILLO S et al: *Prophylaxis with intrathecal or high-dose methotrexate in diffuse large B-cell lymphoma and high risk of CNS relapse* Blood Cancer J 2021 Jun 16;11(6):113

²³⁶WILSON MR et al. *Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients* Blood 2022 Apr 21;139(16):2499-2511

²³⁷FLEMING M et al. *Feasibility of high-dose methotrexate administered on day 1 of (R)CHOP in aggressive non-Hodgkin lymphomas* Blood Adv 2022 Jan 25;6(2):460-472

²³⁸WILSON MR et al. *Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients* Blood 2022 Apr 21;139(16):2499-2511; FLEMING M et al. *Feasibility of high-dose methotrexate administered on day 1 of (R)CHOP in aggressive non-Hodgkin lymphomas* Blood Adv 2022 Jan 25;6(2):460-472

²³⁹PEÑALVER FJ, SANCHO JM, DE LA FUENTE A et al. *Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO)*. Haematologica. 2017; 102: 235-245

VI.1.2 Obecné principy léčby relabujících/refrakterních nemocných:

- Doporučujeme kontrolovat stránky www.lymphoma.cz, eventálně kontaktovat spolupracující CIHP či KOC s dotazem na možnost zařazení do **aktuálních klinických studií**.
- Aktuálně je indikace k léčbě 2. linie ovlivněna **dobou do relapsu lymfomu**; u nemocných s relapsem **do 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie**, kteří jsou **schopni podstoupit CAR-T terapii**, je indikováno podání **axicelu**.²⁴⁰
- U nemocných s **relapsem déle než 12 měsíců od ukončení léčby 1. linie** je v případě vhodnosti k podání vysokodávkované terapie indikováno podání záchranné terapie založené na **platinových derivátech** (např. ICE, DHAP, ESAP). U **mladších nemocných** (do 65 let, v případě dobrého klinického stavu do 70 let) kteří dosáhnou alespoň parciální remise, následnou **autologní transplantaci**.
- U mladších nemocných je v případě rezistence na léčbu 2. linie a dobrého celkového stavu indikována ještě **třetí linie** záchranné terapie s následnou ASCT při dosažení alespoň parciální remise.²⁴¹
- U nemocných, kteří nejsou indikováni k intenzivní léčbě, je možno zvážit kombinaci **tafasitamab + lenalidomid**.^{242,243}
- **U nemocných s relapsem po autologní transplantaci:**
 - individuálně zvážit léčbu CAR-T lymfocyty (pokud již nebyly podány)
 - individuálně zvážit možnost alogenní transplantace v případě odpovědi na záchrannou léčbu další linie
 - zvážit zařazení nemocného do klinické studie
- **U nemocných s relapsem po CAR-T terapii:**
 - vždy zvážit zařazení nemocného do klinické studie
 - zvážit léčbu imunochemoterapií (např. Pola-BR) či lenalidomidem²⁴⁴
 - individuálně zvážit možnost alogenní transplantace v případě odpovědi na záchrannou léčbu další linie

²⁴⁰LOCKE FL, MIKLOS DB, JACOBSON CA et al. *Axicabtagene Ciloleucef as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):640-654

²⁴¹VAN DEN NESTE E, SCHMITZ N, MOUNIER N et al.: *Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study*. Bone Marrow Transplant. 2016 Jan;51(1):51-7

²⁴²SALLES G, DUELL J, GONZÁLEZ BARCA E et al.: *Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol 2020 Jul;21(7):978-988

²⁴³nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁴⁴nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

U starších nemocných neschopných intenzivní záchranné léčby nebo relapsu po ASCT u pacientů nevhodných k alogenní transplantaci:

- individuálně je možno zvážit léčbu CAR-T lymfocyty (pokud nebyla podána v rámci léčby 2. linie)^{245,246}
 - imunochemoterapie (Pola-BR, R-GEMOx, atd), event. lenalidomid²⁴⁷
 - tafasitamab + lenalidomid²⁴⁸
 - paliativní chemoterapie (viz níže), paliativní léčba kortikoidy, případně best supportive care.
- **Postavení RT v léčbě relapsů:**
 - a. indikována na oblast lokalizovaného PET pozitivního rezidua
 - b. zvážit RT na místo původního bulk postižení
 - c. zvážit jako bridge před CAR-T terapií (zejména v případě bulky masy)
 - **Pacienti s CNS relapsem či kombinovaným CNS a systémovým relapsem: Léčba na bázi HD-MTX**

²⁴⁵SCHUSTER SJ, BISHOP MR, TAM CS et al.: *Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56

²⁴⁶NEELAPU SS, LOCKE FL, BARTLETT NL et al.: *Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544

²⁴⁷nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁴⁸pro oba léčivé přípravky je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VI.1.3 DLBCL - léčba 1. linie

VI.1.3.1 Mladší pacienti s velmi nízkým rizikem

Charakteristika populace:

- Věk do 60 let
- IPI = 0
- Maximální rozměr tumoru < 7,5 cm

Léčebný postup

- 4x R-CHOP-21 + 2x R²⁴⁹
- RT eventuálně u PET pozitivního rezidua

VI.1.3.2 Mladší pacienti s nízkým rizikem

Charakteristika populace

- Věk do 65 let
- nesplňují kritéria mladších pacientů s velmi nízkým rizikem

Léčebný postup

- 6x R-CHOP-21²⁵⁰
- RT doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua; RT zvážit v případě „bulky“ masy v úvodu, případně u PET rezidua nejasné biologické povahy.

Pozn.: U pacientů ve věku 60-65 let, kteří by jinak splňovali kritéria mladších pacientů s velmi nízkým rizikem, doporučujeme postupovat individuálně, včetně zahrnutí preferencí pacienta

²⁴⁹POESCHEL V, HELD G, ZIEPERT M et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2020; 394(10216):2271-2281

²⁵⁰PFREUNDSCHUH M, TRÜMPER L, ÖSTERBORG 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: 379-91

VI.1.3.3 Mladší pacienti s vyšším rizikem

Charakteristika populace

- Věk do 65 let
- IPI 3-5

Léčebný postup

- Standardní léčbou je **8x rituximab + 6-8x CHOP-21** ± 2x HD-MTX (případně i.th. profylaxe)
- Zvážit použití **intenzifikovaných režimů** (R-HyperCVAD/R-MTX-HDAraC, R-CHOEP-14, DA-EPOCH-R).²⁵¹
- **6x Pola-R-CHP** (u pacientů s DLBCL a IPI 2-5)²⁵²
- **RT** doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ mase v úvodu > 7,5 cm, eventálně u PET rezidua nejasné biologické povahy; zvážit na místa původního skeletálního postižení.
- Při jakékoli odpovědi horší než CR a u pacientů nevhodných k radioterapii je **indikována podání CAR-T terapie nebo záchranná terapie s HDT a ASCT** (indikace dle biologického věku nemocného a doby do relapsu, viz výše).
- **Axigel** určen k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který je refrakterní na chemoimunoterapii první linie a k selhání došlo do 12 měsíců od skončení léčby 1. linie.²⁵³

VI.1.3.4 Starší pacienti (> 65 let věku)

Léčebný postup

- **8x rituximab + 6x CHOP 21** ± HD-Methotrexát nebo i.th.profylaxe ± RT IF
- **6x Pola-R-CHP** (u pacientů s DLBCL a IPI 2-5)²⁵⁴
- **RT** vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ mase
- U nemocných ve špatném celkovém stavu (ECOG ≥2) či u nemocných s masivním postižením zvážit v úvodu **podání „prefáze“**: Prednison 50 mg/m² 1-7 dní ± vincristin 1 mg jednorázově 1. den, až poté zahájit vlastní kúru.

²⁵¹SCHMITZ N, NICKELSEN M, ZIEPERT M et al. *Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1)*. Lancet Oncol. 2012 Dec;13(12):1250-9

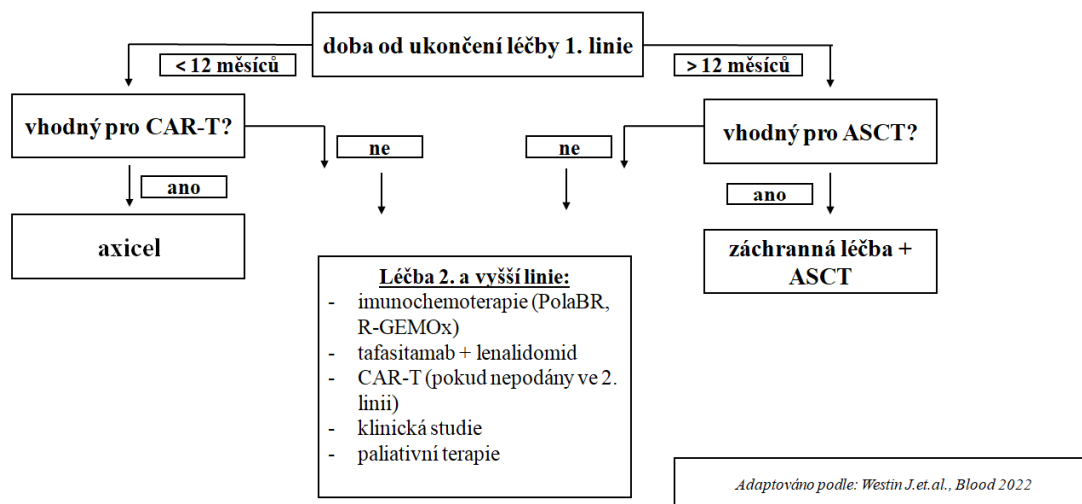
²⁵²nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁵³LOCKE FL, MIKLOS DB, JACOBSON CA et al. *Axicabtagene Ciloleuceel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):640-654

²⁵⁴nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VI.1.4 Léčba nemocných s relapsem DLBCL

Algoritmus léčby relapsu DLBCL



VI.1.4.1 Léčba nemocných s relapsem do 12 měsíců od léčby 1. linie

Mělo by být konzultováno centrum disponující možností CAR-T terapii.

Relaps do 12 měsíců od úvodní terapie u pacientů schopných podstoupit CAR-T	
Axicel	
Při selhání axicelu (dosažení PR, SD, PD)	<ul style="list-style-type: none"> • vždy zvážit účast v klinické studii • zvážit možnost alogenní transplantace • imunochemoterapie (např. Pola-BR) • lenalidomid + tafasitamab* • lenalidomid*
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.	

- V dalších liniích je možné na použít režim **polatuzumab vedotin + BR, gemcitabinové režimy** (např. R-GEMOx), **tafasitamab + lenalidomid**, případně **lenalidomid**.²⁵⁵
- U nemocných s chemosenzitivním relapsem po CAR-T nebo po autoSCT lze zvážit **alogenní transplantaci**.
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu po nejméně 2 liniích léčby je možné zvážení terapie **pembrolizumabem**²⁵⁶, případně CAR-T terapie **axicelem** (pokud již nebyla použita ve 2. linii).²⁵⁷

VI.1.4.2 Léčba nemocných s relapsem déle než 12 měsíců od léčby 1. linie

Relaps déle než 12 měsíců od léčby 1. linie
<ul style="list-style-type: none"> • Pokud je pacient schopen HD terapie, pak podání salvage chemoterapie (např. R-ICE, R-ESAP, R-GDP, R-DHAP) s následnou ASCT (jen u nemocných s dosažením CR/PR po salvage terapii) • Pokud pacient není schopen HD terapie, pak imunochemoterapie: Pola-BR^{258*}, R-GEMOx, redukovaný režim R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP • Po selhání alespoň 2 linií léčby u vhodných pacientů možno uvažovat o CAR-T terapii axicelem nebo tisacelem (pokud nebyl podán axicel ve 2. linii).²⁵⁹ • V případě špatného celkového stavu a nemožnosti indikace ke CAR-T terapii: R-gemcitabin, případně v kombinaci s dexamethasonem (R-GD), R-CEOP, event. paliativní terapie • Vždy zvážit účast v klinické studii
<p><i>*nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb</i></p>

- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu je možné zvážení terapie **pembrolizumabem**²⁶⁰ nebo CAR-T terapie **axicelem** (pokud nebyl podán ve 2. linii).²⁶¹

²⁵⁵pro posledně uvedené režimy je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁵⁶ARMAND P, RODIG S, MELNICHENKO V et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 Dec 1;37(34):3291-3299

²⁵⁷nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁵⁸SEHN LH, HERRERA AF, FLOWERS CR et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol. 2020 Jan 10;38(2):155-165

²⁵⁹v obou případech nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁶⁰ARMAND P et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2019 Dec 1;37(34):3291-3299

²⁶¹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VI.2 Lymfomatoidní granulomatóza (LyG)^{262,263,264}

Charakteristika jednotky

- vzácné angiocentrické a angiodestruktivní multisystémové B-lymfoproliferativní onemocnění - primární B-lymfoproliferace asociovaná s virovou infekcí Epstein-Barrové (EB)
- Při vzniku LyG se uplatňuje nepřiměřená reakce na virovou infekci EB v důsledku snížené imunitní kontroly T-lymfocyty (deficit CD4 pozitivních pomocných lymfocytů, CD8 pozitivních cytotoxických lymfocytů) a podobá se vzniku lymfoproliferativních chorob spojených s poruchami imunity (např. PTLD).
- „granulomatóza“ – v lymfoidních uzlech se vyskytují nekrózy, nejedná se o klasické granulomy, LyG je klasický „misnomer“ na podkladě obdobného zobrazovacího nálezu LyG a klasických granulomatózních lézí (vaskulitidy atp.) v plicích
- Predisponujícím faktorem vzniku LyG je přítomnost primárního či sekundárního imunodeficitního stavu, obvykle se ale diagnostikuje při absenci známého imunodeficitu.
- Častěji se vyskytuje v západních zemích než v Asii.
- Postihuje nemocné nejčastěji ve středním věku (40 – 60 let), častěji u mužů (2:1).

Histologické subtypy

Onemocnění se rozděluje do 3 subtypů na podkladě přítomnosti, počtu a hustoty atypických EBV+ B buněk a nekroz.

- **LyG grade 1** – polyklonální/oligoklonální B–buněčné infiltráty bez morfologických atypií. EBV+ velké B buňky jsou vzácně přítomné (mohou i chybět), ojedinělá přítomnost nekroz, nápadné zánětlivé pozadí, závislost na imunitě
- **LyG grade 2** – polyklonální/oligoklonální B–buněčné infiltráty s již přítomnými četnějšími velkými EBV+ B-lymfocyty (větší atypie), častější přítomnost nekroz
- **LyG grade 3** – výrazná buněčná atypie EBV+ B – lymfocytů, rozsáhlé nekrózy, minimální reaktivní infiltrát, obraz odpovídá velkobuněčnému lymfomu (dif. dg. EBV+ DLBCL), nezávislost na imunitě

Laboratorní změny

- charakteristické laboratorní ukazatele nejsou přítomny, kvantita imunoglobulinů je většinou v normě
- řada pacientů má dysfunkční subpopulaci T-lymfocytů (CD4 pozitivních a CD8 pozitivních T-lymfocytů)

²⁶²MELANI CH, JAFFE ES, WILSON WH *Pathobiology and treatment of lymphomatoid granulomatosis, a rare EBV-driven disorder*, Blood, Volume 135, Issue 16, 202

²⁶³SÝKOROVÁ A, CAMPR V, KAŠPAROVÁ P et al. *Lymfomatoidní granulomatóza – minulost a současnost*. Vnitř Lék 2014; 60(3): 225–238

²⁶⁴CAMPO E, JAFFE ES, COOK JR et al. *The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee*. Blood (2022) 140 (11): 1229–1253

- FW, LDH, CRP či hodnota β 2-mikroglobulinu mohou být v normě či zvýšeny
- testy na autoimunitu (revmatoidní faktor, antinukleární faktor) jsou obvykle negativní, výsledky sérologie pro EBV nejsou spolehlivé, ale pozitivita může být přítomna

Klinické rysy

- typické dominantní **extranodální** postižení; nodální postižení a postižení kostní dřeně je vzácné
- **nejčastěji postižené orgány: plíce** (100 %), poměrně často jsou postiženy kůže (34 %), CNS (40 %), ledviny (19 %), játra (17 %), méně často jiné extranodální orgány (oči, GIT, močový systém)

Prognóza

O prognóze rozhoduje především grade onemocnění.

- **LyG grade 1** - v některých případech lze dosáhnout dlouhodobé trvající spontánní remise, nicméně i zde je riziko progresu do vyššího grade a transformace do EBV+ DLBCL, diseminace onemocnění je spojena s nepříznivou prognózou
- **LyG grade 2** - častěji progreduje a transformuje se do agresivního velkobuněčného B-lymfomu
- **LyG grade 3** - primárně odpovídá obrazem i chováním agresivnímu velkobuněčnému B – lymfomu (DLBCL) - onemocnění relativně dobře odpovídá na indukční terapii, pokud se terapie včas zahájí a adekvátně zvolí; objevuje se ale častá rekurence onemocnění se špatnou prognózou

Transformace se objevuje u 1/3 případů grade 1 a u 2/3 případů grade 2. Riziko jejího vzniku a progresu onemocnění jsou přímo úměrné délce trvání onemocnění. Prognóza je pak velmi nepříznivá. V případě relapsu je vždy nutné proces histologicky verifikovat (riziko transformace do vyššího grade, ale i opačně).

Principy léčby

- LyG je raritní diagnózou, proto léčba není standardizována
- Typ léčby by měl být zvolen na základě typu přítomné event. imunosuprese (iatrogenní, genetické, získané), přítomnosti a závažnosti symptomů, rozsahu mimoplicního postižení a histopatologického stupně léze (grade).

VI.2.1 Low grade LyG (1-2)

- individuálně přístup „watch & wait“ u malého rozsahu
- u onemocnění spojeného s imunosupresivní terapií: snížení/vysazení imunosuprese, pokud je to možné + možná strategie „watch & wait“ u grade 1-2 s následnou kontrolou zobrazovacími metodami
- všeobecně je doporučována imunomodulační terapie – INFalfa 2b (preference u nemocných s imunodeficitem)
- systémová terapie glukokortikody
- antiCD20 terapie (rituximab)

- u **relapsu, progresu nebo transformace** je indikována terapie jako u LyG 3, individuálně lze zvážit autologní transplantaci krvinek; pro prodloužení remise je vhodné podávat udržovací terapii – INFalfa 2b nebo rituximab

VI.2.2 High grade LyG (grade 3 a některé případy grade 2)

- Imunochemoterapie (jako u EBV+ DLBCL) - R-CHOP, DA-R-EPOCH
- U refrakterního onemocnění, relapsu či progresu je indikována vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvinek, u opakovaného relapsu/progresu experimentálně alogenní transplantace (pouze kazuistická sdělení)

VI.3 Zralé T/NK lymfomy²⁶⁵

Nejčastější histologické subtypy:

- Periferní T lymfom blíže neurčený (PTCL, NOS)
- Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) – ALK pozitivní nebo negativní
- Nodální lymfom z pomahačských T-folikulárních lymfocytů (= Nodal T-follicular helper (TFH) cell lymphoma)
 - Typ AITL
 - Typ folikulární
 - Typ NOS

Charakteristika skupiny

- **Potenciálně kurabilní** onemocnění, někteří nemocní jsou kurabilní ve vysokém procentu (ALK pozitivní ALCL s nízkým IPI); u některých je prognóza stále nepříliš dobrá (PTCL NOS, ALCL ALK negativní, ALK pozitivní ALCL s IPI 2 - 5).
- Vzácné podjednotky – např. hepatosplenický $\gamma\delta$ lymfom a další – vždy konzultovat s CIHP.
- Důležitá je **přesná histologická diagnostika**. Vždy **nutné druhé čtení** na hematopatologickém pracovišti disponujícím i molekulárně biologickými technikami.
- Rozdělení dle věku pro jednotlivé léčebné postupy je nutné brát orientačně – vždy záleží na **biologickém stavu nemocného**.
- Důležité je vyšetření **exprese CD30** u všech T-lymfomů v souvislosti s možnou terapií brentuximab vedotinem.
- **vyšetření přestavby DUSP22/IRF4** - při přítomnosti dané přestavby je lepší prognóza (OS) než u ALCL ALK negativní skupiny

Principy terapie

- Před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center (CIHP či KOC), případně navštívit stránky www.lymphoma.cz, zvážit účast v klinické studii.
- U **mladších nemocných s histologicky nepříznivým typem** (PTCL-NOS, ALCL, ALK-negativní, AITL) standardní nebo **intenzivnější chemoterapie** (při CD30+ preferenčně BV+CHP nebo BV+CHEP) + **zvážit konsolidaci** vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT.
- U nemocných s CD30+ PTCL je indikována a má úhradu kombinace **brentuximab vedotin + chemoterapie CHP**.²⁶⁶

²⁶⁵YAMAGUCHI M, OGUCHI M, SUZUKI R. *Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies*. Best Pract Res Clin Haematol. 2018 Sep;31(3):315-321

- U **nemocných v dobrém biologickém stavu zvážit denšní dávkování chemoterapie či přidání etoposidu** (tj. BV-CHEP u CD30 pozitivních; CHOEP-21 nebo CHOP-14 u CD30 negat.).
- **Postavení RT v léčbě zralých T/NK lymfomů:**
 - **individuální zvážení u:**
 - lokalizovaného PET+ rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě
 - zvážit RT na oblast úvodního bulku (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory např. klinicky nižší význam pozdní a velmi pozdní toxicity RT u starších nemocných)
- **Specifika pro NK/T lymfom, nasální typ:**
- Léčba: protokoly založené na L-asparagináze (Aspa/Met/Dex, GELOX, SMILE, DDGP) nebo ifosfamidu s platinovým derivátem (2/3 DeVIC, VIPD), 4-6 cyklů
- Intenzivní radioterapie u lokalizovaných onemocnění je zcela nezbytnou součástí léčby.
- Léčbu monitorujeme kromě zobrazovacích metod též pomocí kvantitativní PCR na EBV v plazmě.

Principy léčby relapsů

- Vždy kontaktovat CIHP, zvážit zařazení do klinické studie.
- U mladších pacientů: záchranná chemoterapie založená na **gemcitabinu a/nebo platinových derivátech** (GDP, GIFOX, DHAP, ICE, ESHAP)
- U mladších nemocných v dobrém celkovém stavu včetně těch, kteří měli autologní transplantaci v 1. kompletní remisi, zvážit **alogenní transplantaci**.
- U mladších pacientů, kteří neměli autologní transplantaci v léčbě 1. linie a nemají vhodného dárce nebo nejsou vhodní k alloSCT: záchranná chemoterapie + autologní transplantace.
- U CD30+ lymfomů **brentuximab vedotin**^{267,268,269}
- U ALK+ALCL lze zvážit podání ALK inhibitorů (crizotinib, alectinib).²⁷⁰
- U starších pacientů paliativní léčba (gemcitabin v monoterapii, kortikoidy).

²⁶⁶HORWITZ S, O'CONNOR OA, PRO B et al. *Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial.* Lancet 2019; 393: 229-240

²⁶⁷nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁶⁸PRO B, ADVANI R, BRICE P et al. *Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study.* J Clin Oncol. 2012; 30: 2190-6

²⁶⁹HORWITZ SM, ADVANI RH, BARTLETT NL et al. *Objective responses in relapsed T-cell lymphomas with single-agent brentuximab vedotin.* Blood. 2014 May 15;123(20):3095-100

²⁷⁰nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VI.3.1 Léčba periferních T lymfomů v 1. linii²⁷¹

Prognosticky nepříznivé podtypy periferních T lymfomů – léčba 1. Linie (PTCL-NOS, ALK-negativní ALCL, ALK-pozitivní ALCL s IPI ≥ 2, AITL a další) Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Mladší pacienti (do 60 - 65 let věku)	Starší pacienti (nad 60 - 65 let věku)
6x BV + CHP (event. BV + CHEP) 6x CHOEP-14 nebo CHOEP-21 ± RT úvodního bulku či rezidua ↓ zvážit HD terapii (BEAM/TEAM) +ASCT	6x BV + CHP (event. CEP) 6-8x COEP-14 nebo COEP-21 ± RT úvodního bulku či rezidua* (dle věku a biologického stavu) u pacientů starších 80 let: 6x miniCHOP či 6-8x COP ± RT úvodního bulku či rezidua
* Doporučená dávka 40 Gy	

- Při nedosažení CR léčbou 1. linie je možno podat **konsolidační terapii brentuximab vedotinem**, buď jako monoterapii nebo jako bridge k další terapii (např. autoSCT, allo SCT)²⁷²

²⁷¹ ALLEN PB, PRO B Therapy of Peripheral T Cell Lymphoma: Focus on Nodal Subtypes. Curr Oncol Rep. 2020 Apr 16;22(5):44.

²⁷² nutně schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VI.3.2 Léčba relapsů periferních T-lymfomů

Léčba relapsu PTCL u mladších pacientů Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
chemoterapie platinovým režimem (např. ICE, DHAP, GDP) u ALCL brentuximab vedotin*	
u nemocných s dárce ↓ alogenní transplantace	u nemocných bez dárce a bez prodělané autologní SCT ↓ vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací
<i>* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</i>	

Léčba relapsu PTCL u starších pacientů bez možnosti intenzivní terapie Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
nemocní v dobrém biologickém stavu	nemocní s komorbiditami bez možnosti intenzivnější chemoterapie
GDP, GIFOX, ESHAP, DHAP, ICE bendamustin* eventuálně lenalidomid* u relapsu ALCL brentuximab vedotin*	u relapsu ALCL brentuximab vedotin*; jinak paliativní léčba (gemcitabin, bendamustin*, kortikoidy, best supportive care)
<i>* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</i>	

VII. Lymfom z pláštěvých buněk – mantle cell lymphoma (MCL)

Charakteristika skupiny

- Morfologické **varianty MCL**: klasická, pleomorfní a blastická varianta
- Představuje **6 až 7 %** všech NHL, postihuje nemocné okolo 60 let věku, má sklon k **extranodálnímu šíření** včetně postižení kostní dřevě a gastrointestinálního traktu (někdy až do obrazu lymfomatoidní polypózy).
- Histopatologický obraz může vést k mylné diagnóze jiného low-grade lymfomu. Diagnóza se opírá o typický imunofenotyp (vysoká exprese CD20, obvyklá exprese CD5, absence exprese CD200) a patognomonickou cytogenetickou aberaci: translokaci t(11;14)(q13;q32) vedoucí ke **zvýšené expresi cyklinu D1**. Prognostický význam mají i cytogenetické aberace, zejména **delece TP53 a delece CDKN2A**, nově se objevují data o prognostickém významu některých rekurentních somatických mutací (zejména TP53).
- Základním prognostickým vodítkem zůstává výpočet **prognostického indexu dle MIPI**^{273,274} (věk, index klinické výkonnosti dle ECOG, LDH, počet leukocytů), který rozdělí pacienty do 3 kategorií dle prognózy (nízké, střední a vysoké riziko) – viz kapitola prognostické indexy III.5.5 nebo viz kalkulátor na internetových stránkách European MCL Network: http://www.european-mcl.net/de/clinical_mipi.php. Cenným prognostickým ukazatelem zůstává i nadále určení stupně **proliferace nádorových buněk (tzv. Ki-67)**, kdy pacienti s vysokým proliferacním indexem ($Ki-67 \geq 30\%$) mají horší prognózu²⁷⁵. Kombinací MIPI a Ki-67 získáme tzv. MIPIc (kombinované MIPI) s ještě přesnějším prognostickým rozdělením pacientů při diagnóze.²⁷⁶ Zde je nutné připomenout, že Ki-67 lze stanovit pouze z biopsie uzliny či extramedulární tkáně, nikoli z trepanobiosie. Výpočet MIPIc je extrémně jednoduchý, neboť k riziku dle MIPI (1, 2 nebo 3) připočítáme buď 1 (pokud $Ki-67 \geq 30\%$) nebo 0 (pokud $Ki-67 < 30\%$). MIPIc následně rozdělí pacienty do 4 prognosticky významných kategorií (1, 2, 3, 4).
- Publikované výsledky ukazují významný prognostický vliv **mutací tumor supresorového genu TP53**.^{277,278} Ukazuje se, že vysoké procentuální zastoupení

²⁷³HOSTER E, DREYLING M, KLAPPER W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;111(2):558-565

²⁷⁴HOSTER E, KLAPPER W, HERMINE O et al. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. *J Clin. Oncol.* 2014;32(13):1338-1346

²⁷⁵HOSTER E, ROSENWALD A, BERGER F et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin. Oncol.* 2016;34(12):1386-1394

²⁷⁶SALEK D, VESELA P, BOUDOVA L et al. Retrospective analysis of 235 unselected patients with mantle cell lymphoma confirms prognostic relevance of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index and Ki-67 in the era of rituximab: long-term data from the Czech Lymphoma Project Database. *Leukemia & Lymphoma*. 2014;55(4):802-810

²⁷⁷ESKELUND CW, DAHL C, HANSEN JW et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903-1910

²⁷⁸OBR A, PROCHAZKA V, JIRKUNOVA A et al. TP53 Mutation and Complex Karyotype Portends a Dismal Prognosis in Patients With Mantle Cell Lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18, 762–768

mutované alely genu *TP53* významně koreluje s chemorezistencí, celkovým přežitím a přežitím bez progresu.²⁷⁹

- Data ukazují extrémně špatnou prognózu pacientů se současnou aberací *TP53*, *CDKN2A* a hyperproliferativním fenotypem (Ki-67 \geq 30 %).^{280,281}
- Specifickou podskupinu tvoří **pacienti s infiltrací CNS**. Šíření do CNS je popisováno u cca 4 % pacientů. V době diagnózy je to pak jenom kolem 1 % případů. Predisponujícími faktory jsou blastická cytomorfologická varianta, přítomnost B-symptomů, serová koncentrace LDH nad normu, pokročilé stádium dle Ann Arbor a vysoké skóre dle MIPI.²⁸² Recentně publikovaná studie ukazuje, že ibrutinib významně snižuje riziko relapsu v CNS.²⁸³
- Volba jednotlivých linií léčby závisí kromě dostupnosti vhodných klinických studií též na standardech a zvyklostech jednotlivých center. Posouzení, která z léčebných možností je pro pacienta optimální, závisí na řadě faktorů: věk a komorbidity pacienta, rozsah a biologické faktory nemoci, schopnost spolupráce a možnosti absolvovat léčbu ambulantně, rychlost nástupu relapsu a jeho klinická agresivita, typ předchozí terapie, tolerance předchozí terapie. V samostatné kapitole se pak budeme věnovat pacientům s infiltrací CNS.

Pozn.: následující popis léčebných možností se týká pacientů s MCL bez postižení CNS v kterékoli fázi léčby, tj. primoterapie či léčby relapsů/progresí.

²⁷⁹DELFAU-LARUE MH, KLAPPER W, BERGER F et al. *High-dose cytarabine does not overcome the adverse prognostic value of CDKN2A and TP53 deletions in mantle cell lymphoma*. Blood. 2015;126(5):604-611

²⁸⁰SHUHUA YI et al. *Genomic and transcriptomic profiling reveals distinct molecular subsets associated with outcomes in mantle cell lymphoma*. J Clin Invest 2022 Feb 1;132(3):e153283

²⁸¹MALARIKOVA D et al. *Concurrent TP53 and CDKN2A Gene Aberrations in Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Correlate with Chemoresistance and Call for Innovative Upfront Therapy*. Cancers (Basel) 2020 Jul 31;12(8):2120

²⁸²CHEAH CY et al. *Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network*. Ann Oncol 2013 Aug;24(8):2119-2.

²⁸³RUSCONI Ch et al: *Ibrutinib improves survival compared with chemotherapy in mantle cell lymphoma with central nervous system relapse*. Blood 2022 Oct 27;140(17):1907-1916

VII.1 MCL - Léčba 1. linie

Obecné poznámky

- Před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center (CIHP či KOC), event. navštívit stránky www.lymphoma.cz pro získání informací o právě probíhajících **klinických studiích**.
- Obvyklým postupem bývá u pacientů s nově diagnostikovaným MCL zahájení **systémové léčby**.
- V případě **indolentních forem** (2 až 3 % všech případů MCL, asymptomatických, často pod obrazem CLL-like MCL s dominující leukocytozou, lymfocytozou, s žádnou nebo jen nevelkou lymfadenopatií, většinou s normální hodnotou LDH a nízkou proliferační frakcí) lze pacienty individuálně sledovat do symptomatické progresy (strategie **watch & wait**).

VII.1.1 Pacienti schopní vysokodávkované terapie (do 65 let)

Obvykle pacienti do 65 let, výjimečně do 70 let bez limitujících komorbidit

VII.1.1.1 Indukce

- intenzifikované režimy založené na **anthracyklinech** s implementací **vysokodávkovaného cytarabinu**²⁸⁴ (v některých případech i methotrexátu či platinových derivátů), vždy v kombinaci s **rituximabem**^{285,286,287,288}
- nově byl prokázán benefit přidání **ibrutinibu** k imunochemoterapii 1. linie a v rámci udržovací léčby²⁸⁹

Možnosti léčby intenzivní chemoterapie

- R-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C = **Nordický protokol**²⁹⁰
- R-maxi-CHOP/R-DHAOX
- **R-CHOP / R-DHAP = protokol European MCL Network**²⁹¹
- R-CHOP + ibrutinib/R-DHAP + rituximab maintenance + ibrutinib maintenance²⁹²

²⁸⁴HERMINE O, HOSTER E, WALEWSKI J et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016;388(10044):565-575

²⁸⁵LE GOUILL S, THIEBLEMONT C, OBERIC L et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-1260

²⁸⁶KLENER P, SALEK D, PYTLIK R et al. Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation. *American journal of hematology*. 2019;94(2):E50-e53

²⁸⁷GRAF SA, STEVENSON PA, HOLMBERG LA, et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Annals of oncology* Vol 26, Issue 11, November 2015, Pages 2323-2328

²⁸⁸BURKI TK Maintenance rituximab in mantle-cell lymphoma. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):e647

²⁸⁹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁹⁰GEISLER CH, KOLSTAD A, LAURELL A et al. Nordic MCL2 trial update: six-year follow-up after intensive immunochemotherapy for untreated mantle cell lymphoma followed by BEAM or BEAC + autologous stem-cell support: still very long survival but late relapses do occur. *British Journal of Haematology*. 2012;158(3):355-362

²⁹¹DELARUE R, HAIOUN C, RIBRAG V et al. CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2013;121(1):48-53

- R-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C = MD Anderson Cancer Centre protokol

VII.1.1.2 Konsolidace

Pouze v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi – CR, PR

- vysokodávkovaná terapie (např. BEAM) následovaná autologní transplantací kostní dřeně (ASCT)

VII.1.1.3 Udržovací léčba

- **rituximab**, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let^{293,294,295,296}

VII.1.2 Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like)

Obvykle pacienti do 75 - 80 let bez limitujících komorbidit či mladší pacienti s limitujícími komorbiditami.²⁹⁷

VII.1.2.1 Indukce a udržovací léčba

- režimy založené na **anthracyklinech** (samotné či s implementací vysokodávkovaného cytarabinu, HDAC) nebo režimy založené na **bendamustinu**²⁹⁸, vždy v kombinaci s **rituximabem**²⁹⁹
- udržovací léčba rituximabem po 2-3M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech po dosažení CR/PR³⁰⁰

²⁹²DREYLING M et al. *Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 1–3

²⁹³LE GOUILL S, THIEBLEMONT C, OBERIC L et al. *Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2017;377(13):1250-1260

²⁹⁴KLENER P, SALEK D, PYTLIK R et al. *Rituximab maintenance significantly prolongs progression-free survival of patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma treated with the Nordic MCL2 protocol and autologous stem cell transplantation*. American Journal of Hematology. 2019;94(2):E50-e53

²⁹⁵GRAF SA, STEVENSON PA, HOLMBERG LA et al. *Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma*. Annals of oncology Vol 26, Issue 11, November 2015, Pages 2323-2328

²⁹⁶BURKI TK *Maintenance rituximab in mantle-cell lymphoma*. The Lancet Oncology. 2017;18(11):e647

²⁹⁷KLUIN-NELEMANS HC, HOSTER E, HERMINE O et al. *Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma*. N Engl J Med. 2012;367(6):520-531

²⁹⁸nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

²⁹⁹GERSON JN, HANDORF E, VILLA D et al. *Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era*. J Clin Oncol. 2019;37(6):471-480

³⁰⁰OBR A, PROHAZKA V, PAPAŽIK T et al. *Maintenance rituximab in newly diagnosed mantle cell lymphoma patients: a real world analysis from the Czech lymphoma study group registry*. Leukemia & Lymphoma. 2019;60(3):748-755

Režimy:

- alternace **R-CHOP a R-HD-AraC** (cytarabin 2 g/m² D1 + D2, 3+3 cykly)³⁰¹
- alternace **R-CHOP a R-DHAOX - elderly** (cytarabin 2 g/m²)
- **6x R-CHOP či R-COEP** (v případě kardiální komorbidity) (6-8 cyklů terapie)
- **6x R-bendamustin** (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)^{302,303}
- **R-Bendamustin + ibrutinib + rituximab maintenance + ibrutinib maintenance**³⁰⁴
- **6x R-BAC500** (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bendamustinu)^{305,306}
- **6-8x VR-CAP** (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady bortezomibu)³⁰⁷

VII.1.3 Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like)

Obvykle pacienti nad 75 - 80 let či mladší pacienti v případě výrazných komorbidit.

VII.1.3.1 Indukce a udržovací léčba

- režimy založené na **alkylačních látkách** v kombinaci s **rituximabem**, ve vybraných případech monoterapie **inhibitorem Brutonovy tyrozin-kinázy**
- **udržovací léčba rituximabem** po 2 až 3 měsících po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech při dosažení CR/PR

Režimy:

- R-COP
- R-chlorambucil
- Ibrutinib³⁰⁸
- R-bendamustin²³² (s redukcí bendamustinu na 50-70 mg/m²)

³⁰¹KLENER P, FRONKOVA E, BELADA D et al. *Alternating R-CHOP and R-cytarabine is a safe and effective regimen for transplant-ineligible patients with a newly diagnosed mantle cell lymphoma*. Hematological oncology. 2017

³⁰²RUMMEL MJ, NIEDERLE N, MASCHMEYER G et al. *Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet (2013;381(9873):1203-1210

³⁰³RUMMEL M, KAISER U, BALSER C et al. *Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial*. Lancet Oncol. 2016;17(1):57-66

³⁰⁴WANG LM, et al. *Ibrutinib plus Bendamustine and Rituximab in Untreated Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med 2022 Jun 30;386(26):2482-2494

³⁰⁵VISCO C, CHIAPPELLA A, NASSI L et al. *Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi*. The Lancet Haematology. 2017;4(1):e15-e23

³⁰⁶VISCO C, FINOTTO S, ZAMBELLO R et al. *Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation*. J Clin Onc: 2013;31(11):1442-1449

³⁰⁷ROBAK T et al: *Frontline bortezomib, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (VR-CAP) versus rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in transplantation-ineligible patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma: final overall survival results of a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet Oncol. 2018 Nov;19(11):1449-1458

³⁰⁸nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VII.1.4 Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Z důvodu vysokého věku či závažných komorbidit

Režimy:

- Rituximab v monoterapii či v kombinaci s kortikoidy (dexamethazon)
- Ibrutinib²³²
- monoterapie kortikoidy (dexamethazon)
- lokální radioterapie 30 - 40 Gy

VII.2 Léčba relapsu/progrese onemocnění

VII.2.1 Pacienti schopní intenzifikované terapie

Význam alogenní transplantace kostní dřeně v éře dostupnosti vysoce účinné adoptivní imunoterapie pomocí CAR T-cells (brexucel) zůstává nejasný. Pacienti únosní **alogenní transplantace kostní dřeně** jsou obvykle pacienti mladší 60 let, bez významných komorbidit, kteří mají vhodného dárce, tj. HLA-identického sourozence či HLA-kompatibilního dárce štěpu z registru dárců kostní dřeně. K alogenní transplantaci kostní dřeně lze pacienta indikovat již v prvním relapsu choroby a k přemostění lze v indikovaných případech použít ibrutinib.

Naproti tomu spektrum pacientů vhodných k léčbě pomocí **adoptivní imunoterapie CAR T-lymfocyty (brexucel)** není omezen věkem, ale pouze celkovým stavem a komorbiditami. Léčba pomocí CAR T-lymfocytů však podléhá schválení pojišťovnou a je indikována pouze pro pacienty po selhání minimálně dvou linií terapie, z nichž alespoň jedna musí obsahovat inhibitor Brutonovy tyrozin-kinázy (tj. ibrutinib, acalabrutinib či jiný). V rámci re-indukce pacientů indikovaných k léčbě CAR T-lymfocyty však nejsou vhodné bendamustinové režimy, které významně snižují šanci na úspěšný sběr viabilních autologních T-lymfocytů a následnou expanzi a produkci CAR T-lymfocytů.^{309, 310, 311}

Terapie pacientů s relapsem MCL je tudíž přísně individuální a měla by být vedena v součinnosti s některým z komplexních center hematologické péče, a to i z důvodu dostupnosti vhodných klinických studií.

³⁰⁹WANG M et al. *KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2020 Apr 2; 382(14): 1331–1342

³¹⁰IACOBONI M et al. *Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma* Blood Adv. 2022 Jun 28;6(12):3606-3610

³¹¹WANG M et al. *Three-Year Follow-Up of KTE-X19 in Patients With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Including High-Risk Subgroups, in the ZUMA-2 Study* J Clin Oncol. 2022 Jun 4

VII.2.1.1 Možnost terapie relapsu/progrese MCL

- obvykle **vysokodávkovaná terapie** založená na **platinových** derivátech nebo bendamustinu, téměř vždy v kombinaci s **rituximabem** (imunoterapie není indikována pouze v případech prokázané CD20-negativity lymfomu z rebiopsie).
- Jako přemostění k alogenní transplantaci kostní dřeně lze v indikovaných případech použít ibrutinib.³¹² Ibrutinib má úhradu jen při relapsu/progresi < 24 měsíců od ukončení léčby 1. linie u nemocných, kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace.

Režimy:

- Ibrutinib
- R-DHAP, R-DHAOX
- R-ESHAP, R-ICE
- R-BAC (bendamustin²³³ 70 mg/m² D1-D2, cytarabin 900 mg/m² D1-D3)

VII.2.1.2 Konsolidace

Pouze v případě chemosenzitivního onemocnění (tj. v případě dosažení kompletní či alespoň parciální remise)

- myeloablativní či RIC terapie následovaná **alogenní transplantací** kostní dřeně (graft-versus-lymphoma efekt)

³¹²nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

VII.2.2 Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii

Důvodem je vysoký věk či limitující komorbidity

- Za standardní léčbu u pacientů s prvním selháním léčby (1. relaps, 1. progresse na primoterapii) je nutné považovat terapii inhibitory Brutonovy tyrozin-kinázy **ibrutinibem**. Aktuálně je ibrutinib hrazen u všech pacientů, kteří absolvují alespoň jednu linii terapie a **zrelabují do 2 let od dosažení léčebné odpovědi** a zároveň nejsou kandidáty vysokodávkované léčby a alogenní transplantace kostní dřeně (u nemocných s pozdním relapsem MCL > 24M tedy hrazen není). Terapie ibrutinibem probíhá do progresse či intolerance léčby.^{313,314,315,316,317,318}
- V případě selhání 2 linií terapie včetně BTKi a při odpovídajícím stavu nemocného je na indikována terapie CAR-T **brexucelem**.
- U všech relapsů však obecně platí, že by maximum pacientů mělo být zařazováno do klinických studií.
- V případě nemožnosti zařadit pacienta do klinické studie či podávat ibrutinib (např. z důvodů závažné kardiální komorbidity či nutnosti plné antikoagulace) lze zvážit inhibitory **BTK nové generace** s výrazně menšími nežádoucími (*off-target*) účinky (acalabrutinib³¹⁹, zanubrutinib).³²⁰
- Kromě inhibitorů BTK³²¹ je k dispozici několik dalších velice účinných linií léčby - viz seznam.

³¹³RULE S, DREYLING M, GOY A et al. *Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow up from a pooled analysis*. Haematologica. 2019;104(5):e211-e214

³¹⁴DREYLING M, JURCZAK W, JERKEMAN M et al. *Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet. 2016;387(10020):770-778

³¹⁵WANG ML, RULE S, MARTIN P et al. *Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma*. N Engl J Med. 2013;369(6):507-516

³¹⁶CHEAH CY, CHIHARA D, ROMAGUERA JE et al. *Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes*. Ann Oncol. 2015;26(6):1175-1179

³¹⁷JAIN P, KANAGAL-SHAMANNA R, ZHANG S et al. *Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib*. British journal of haematology. 2018;183(4):578-587

³¹⁸OBR A, BENESOVA K, JANIKOVA A et al. *Ibrutinib in mantle cell lymphoma: a real-world retrospective multi-center analysis of 77 patients treated in the Czech Republic* Ann Hematol. 2022 Nov 11.

³¹⁹WANG M, RULE S, ZINZANI PL et al. *Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. Lancet. 2017

³²⁰nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

³²¹OWEN C, BERINSTEIN NL, CHRISTOFIDES A, SEHN LH *Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma*. Current oncology. 2019;26(2):e233-e240

Režimy:³²²

- **Ibrutinib**
- R-bendamustin, R-bendamustin-cytarabin (R-BAC)³²³
- Akalabrutinib, zanubrutinib (monoterapie do progresu onemocnění)
- Lenalidomid³²⁴ nebo R-lenalidomid³²⁵
- Venetoclax³²⁶
- R-fludarabin-cyklofosfamid (R-FC), event. v kombinaci s mitoxantronem (R-FCM)
- R-bortezomib, R-bendamustin-bortezomib (RBB)
- R-bortezomib-dexamethason

VII.2.3 Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Důvodem je vysoký věk či závažné komorbidity

- **Ibrutinib**
- kortikoidy (např. dexamethazon)
- lokální paliativní radioterapie

VII.3 Léčba pacientů s postižením CNS

- Postižení CNS bývá častější u pacientů v období relapsu. S ohledem k této poměrně vzácné komplikaci nejsou ustanovena jednoznačná léčebná doporučení. Zvolený typ terapie by se měl odvíjet od aktuální kondice, věku a komorbidity nemocného. V podstatě se neliší od jiných lymfomů se sekundární infiltrací CNS.³²⁷
- Základem je kombinovaná indukční imunochemoterapie s **rituximabem** a cytostatiky s průnikem do CNS jako jsou **metothrexát** ($\geq 3 \text{ g/m}^2$ anebo $\geq 2 \text{ g/m}^2$ u starších 60 let) a **vysokodávkovaný cytarabin** ($\geq 3 \text{ g/m}^2$). Dle kondice pacienta by měla následovat **konsolidační ASCT** s přípravným režimem TEAM.
- Při léčbě relapsu pak **alogenní transplantace** kmenových buněk. Dle literárních dat existují příznivé zprávy o efektivitě **ibrutinibu**. U starších komorbidních pacientů je vhodnou léčebnou metodou **celomozková radioterapie** (WBRT). V paliativním přístupu pak kortikoidy.

³²²U většiny uvedených režimů je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

³²³MCCULLOCH R, VISCO C, EYRE TA et al. *Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy*. British journal of haematology. 2020;33

³²⁴TRNENY M, LAMY T, WALEWSKI J et al. *Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial*. Lancet Oncol. 2016;17(3):319-331

³²⁵WANG M, FAYAD L, WAGNER-BARTAK N et al. *Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial*. Lancet Oncol. 2012;13(7):716-723

³²⁶DAVIDS MS, ROBERTS AW, SEYMOUR JF et al. *Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma*. J Clin Oncol. 2017;35(8):826-833

³²⁷CHEAH CY, GEORGE A, GINÉ E et al. *Central nervous system involvement in mantle cell lymphoma: clinical features, prognostic factors and outcomes from the European Mantle Cell Lymphoma Network*. Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2119-23

VIII. Vysoce agresivní lymfomy

VIII.1 Prekurzorové lymfoidní neoplázie

Lymfoblastová leukémie/lymfom z B-buněk

- B-lymfoblastová leukémie/lymfom, blíže nespecifikovaný
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s vysokou hyperdiploidií
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s hypodiploidií
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s iAMP21
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s fúzí *BCR::ABL1*
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s *BCR::ABL1*-like znaky
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s přestavbou *KMT2A (MLL)*
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s fúzí *ETV6::RUNX1 (TEL-AML1)*
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s *ETV6::RUNX1*-like znaky
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s fúzí *TCF3::PBX (E2A-PBX1)*
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s fúzí *IGH::IL3*
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s fúzí *TCF3::HLF*
- B-lymfoblastová leukémie/lymfom s jinými definovanými genetickými abnormalitami

Lymfoblastová leukémie/lymfom z T-buněk

- T-lymfoblastová leukémie/lymfom, blíže nespecifikovaný
- Časná prekurzorová T-lymfoblastová leukémie/lymfom

Charakteristika skupiny

- Vrchol **incidence** ve věku 1-5 let: 7,7/100000, v dospělosti: 1,2/100000.
- ALL/LBL v **dospělosti** mají rizikovější cytogenetický a molekulárně genetický profil, horší odpověď na léčbu a jsou častěji indikovány k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk
- Jako **leukémie** se označují prekurzorové lymfoidní neoplázie s infiltrací kostní dřeně **lymfoblasty větším než 20 %**.
- Místa možného **extramedulárního postižení** zahrnují CNS, mediastinum, játra, slezinu, lymfatické uzliny a varlata.
- Jako **lymfom** se většinou (cca 80 %) prezentuje T-ALL/LBL, obvyklé je u něj bulky postižení mediastina.
- Diagnostika spočívá primárně na **imunofenotypizačním vyšetření** kostní dřeně/lymfatické uzliny.
- Součástí **vstupního stagingového vyšetření** ALL/LBL je aspirace kostní dřeně, vyšetření mozkomíšního moku, u T-ALL/LBL i CT trupu.

Principy léčby

- Léčba probíhá podle **protokolů pro akutní lymfoblastové leukémie** na CIHP. U mladších pacientů je preferována léčba v režimech inspirovaných pediatrickými protokoly (např. ALL CELL 2012 Junior, GMALL 07/2003).³²⁸
- V případě lymfoblastového lymfomu lze použít např. R-HyperCVAD-HD/MTX nebo Magrathův protokol (R-CODOX-M/R-IVAC).³²⁹
- U pacientů léčených s kurativním záměrem je standardem sledování **minimální reziduální nemoci** (MRN) pomocí specifických přestaveb v genech pro imunoglobuliny nebo T-buněčné receptory (Ig/TCR), kvantifikace transkriptu *BCR::ABL1* a/nebo metodami multiparametrové průtokové cytometrie.³³⁰
- Alternativou pediatrických protokolů, zejména při nedostupnosti akreditované metodiky pro sledování MRN, jsou méně intenzivní polychemoterapeutické režimy, např. Hyper-CVAD.
- **Starší pacienti** schopní intenzivní léčby zpravidla profitují z léčby v klinických studiích s novými léky. Při jejich nedostupnosti jsou voleny chemoterapeutické režimy s redukovanými dávkami cytostatik (např. EWALL Elderly, mini-hyper-CVAD), případně kombinační léčba TKI plus kortikosteroidy u *BCR::ABL1*-pozitivní ALL.³³¹

³²⁸RAM R, WOLACH O, VIDAL L et al. *Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis.* Am J Hematol. 2012 May;87(5):472-8

³²⁹BARNES JA, LACASCE AS, FENG Y et al. *Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis.* Ann Oncol 2011;22:1859-1864

³³⁰BASSAN R, SPINELLI O, OLDANI E et al. *Different molecular levels of post-induction minimal residual disease may predict hematopoietic stem cell transplantation outcome in adult Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia.* Blood Cancer J. 2014 Jul 11;4:e225

³³¹VIGNETTI M, FAZI P, CIMINO G et al. *Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol.* Blood. 2007 May 1;109(9):3676-8

VIII.1.1 Léčba první linie

- Terapie je zahájena **kortikoidní prefází** (prednison, dexamethason). Prefáze redukuje nádorovou masu před zahájením intenzivní chemoterapie a skýtá čas pro upřesnění diagnózy (přítomnost fúzního genu *BCR::ABL1*).
- Cílem **indukční terapie** je dosažení kompletní remise. Standardem je podání 2 indukčních polychemoterapeutických cyklů zahrnujících glukokortikoidy, antracyklin, vinkristin, cytosin arabinosid, event. metotrexát a asparaginázu.
- Standardní součástí indukční a konsolidační léčby pacientů s ALL a expresí CD20 je **rituximab**.^{332,333,334} Jeho přidání vedlo k rychlejšímu dosažení molekulární remise a delšímu přežití bez relapsu.^{335,336,337,338}
- U pacientů s *BCR::ABL1*-pozitivní ALL je indikována léčba TKI.³³⁹ V první linii je podáván **imatinib** v dávce 400-800 mg/den^{340,341}, při jeho selhání nebo refrakterně pak TKI 2. generace (dasatinib, nilotinib).³⁴²
- Integrovanou součástí protokolů je léčba a/nebo **profylaxe leukemického postižení CNS**. Sestává z opakovaných aplikací methotrexátu, cytosinu arabinosidu a dexamethasonu intrathékálně. **Radioterapie CNS** je vždy indikována u pacientů se vstupní leukemickou infiltrací CNS, v některých protokolech je indikována také profylakticky. Radioterapie je aplikována frakcionovaně do cílové dávky 12-24 Gy.
- U pacientů se vstupním bulky postižením mediastina je v případě reziduálního tumoru po skončení indukční léčby indikována **radioterapie mediastina** dávkou 24-36 Gy.
- Principem **konsolidační léčby** je intenzivní sled 6-8 chemoterapeutických bloků. Uplatňuje se methotrexát, cytosin arabinosid, asparagináza, cyklofosfamid, etoposid,

³³²MAURY S, CHEVRET S et al. *Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic Leukemia*. N Eng J Med 375.11: 1044-1053. (Sep 15, 2016)

³³³THOMAS X. *Updates in adult acute lymphoblastic leukemia-Current status of antigen targeted treatments and immunotherapy*. European Oncology and Haematology 13.2: 92-99. Touch Briefings. (2017)

³³⁴WENDLING P. *Rituximab add-on therapy 'new standard' in BCP-ALL*. *Oncology Report 12.1: 16-17*. Elsevier Oncology. (Jan 2016)

³³⁵NAM J et al. *Economic evaluation of rituximab in addition to standard of care chemotherapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia*. Journal of Medical Economics : 1-13. (Sep 15, 2017)

³³⁶RIBRAG V et al. *Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial*. Lancet 387.10036: 2402-2411

³³⁷SALLES G et al. *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience*. Advances in Therapy 34.10: 2232-2273

³³⁸ZHU KY, SONG KW, CONNORS JM et al. *Population-based survival outcomes in adult patients with burkitt lymphoma (BL) treated with cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, high-dose methotrexate (CODOXM)/ ifosfamide, etoposide and high-dose cytarabine (IVAC) plus or minus rituximab (R) in British Columbia (BC), Canada*. Blood 128.22 American Society of Hematology. (Dec 2, 2016)

³³⁹GIEBEL S, CZYZ A, OTTMANN O et al. *Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation*. Cancer. 2016 Oct;122(19):2941-51

³⁴⁰FIELDING AK, ROWE JM, BUCK G et al. *UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia*. Blood. 2014 Feb 6;123(6):843-50

³⁴¹RIBERA JM, ORIOL A, GONZALEZ M et al. *Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial*. Haematologica. 2010 Jan;95(1):87-95

³⁴²BENJAMINI O, DUMLAO TL, KANTARJIAN H et al. *Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia*. Am J Hematol. 2014 Mar;89(3):282-7

glukokortikoidy, merkaptopurin. V jejím průběhu pokračuje profylaktická aplikace cytostatik do CNS.

- Skupina s **vysokým rizikem** je definována vstupními parametry (leukocytózou, imunofenotypem, cytogenetickými a molekulárně genetickými abnormalitami) a perzistencí MRN.^{343,344} Za rizikovou je považována ALL/LBL s t(9;22) a/nebo fúzním genem *BCR::ABL1*, s t(4;11) a/nebo fúzním genem *KMT2A::AFF1 (MLL::AF4)* a s přetrvávající pozitivitou MRN po 3-4 měsících léčby (3 cyklech intenzivní chemoterapie).
- Součástí konsolidační léčby ALL/LBL s vysokým rizikem je **alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk** (alo-HSCT).
- **Autologní transplantace** je považována za alternativu konsolidační chemoterapie nebo alo-HSCT u pacientů s negativitou MRN při nenalezení vhodného dárce.
- Na konsolidační terapii pacientů standardního rizika navazuje **udržovací léčba** v délce 1-2 roky. Sestává z pravidelného podávání methotrexatu a merkaptopurinu. Možné jsou pravidelné intenzifikace vinkristinem, prednisonem, asparaginázou nebo antracykliny. U pacientů s LBL bez dřevňového postižení může být vynechána.

VIII.1.2 Léčba relapsu a refrakterního onemocnění

- **Relabující ALL/LBL** jsou považovány za **chemorezistentní onemocnění**, cílem léčby je dosažení druhé (a další) kompletní remise následované **alo-HSCT**.
- Za **refrakterní onemocnění** je označena ALL/LBL, kdy se podáním 2 cyklů intenzivní chemoterapie nepodařilo dosáhnout hematologické remise.
- **Molekulární relaps** je vysoce prediktivní pro relaps hematologický. Medián doby od molekulárního do hematologického relapsu činí 4 měsíce. Molekulární relaps, který je ověřen z nezávislého odběru, potvrzen a kvantifikován v referenční laboratoři, je indikací k léčbě stejně jako relaps hematologický.
- **Standardní chemoterapeutické režimy** pro léčbu relapsu ALL/LBL jsou:
 - **Hyper-CVAD** (liché cykly: 6x cyklofosfamid 300 mg/m², 2x vincristin 2 mg, 1x doxorubicin 50 mg/m², 8 dní dexamethason 40 mg; sudé cykly: 1x methotrexat 1 mg/m², 4x cytosin arabinosid 3 mg/m²);
 - **FLAG ± antracyklin** (idarubicin 10 mg/m² dny 1+3+5, fludarabin 30 mg/m² dny 1-5, cytosin arabinosid 2 g/m² dny 1-5), u pacientů >60 let je doporučena redukce dávek idarubicinu na 5 mg/m² a cytosinu arabinosidu na 1 g/m²), alternativa: FLAM s mitoxantronem 10 mg/m² s amsacrinem nebo FLAMSA s amsacrinem 100 mg/m²;

³⁴³BERRY DA, ZHOU S, HIGLEY H et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017 Jul 13;3(7):e170580

³⁴⁴ŠÁLEK C, FOLBER F, FROŇKOVÁ E et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. Eur J Haematol. 2015 May 21

- režimy na bázi HiDAC (cytosin arabinosid v dávce 1 g/m² a vyšší) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (mitoxantronem, etoposidem, asparaginázou, antracyklinem, kortikosteroidy);
- režimy na bázi HD-MTX (methotrexat 500-3000 mg/m²) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (etoposidem, asparaginázou, vincristinem, kortikosteroidy);
- monoterapie **clofarabinem** v dávce >20 mg/m²/den po dobu 5 dnů.³⁴⁵
- V léčbě relabující a refrakterní BCR::ABL1–negativní B-ALL je preferována cílená léčba³⁴⁶ před standardní chemoterapií, která má prokázanou vyšší účinnost než standardní chemoterapie.^{347,348}
 - při expresi znaku CD22: **inotuzumab ozogamicin** (1,8 mg/m² v 1. cyklu, 1,5 mg/m² v dalších cyklech); hrazen u pacientů předléčených 1-2 liniemi chemoterapie, u kterých je plánována následná HSCT, nutno vyloučit t(4;11), maximálně hrazeno 6 cyklů.³⁴⁹
 - při expresi znaku CD19: **blinatumomab** (kontinuální infuze 9 µg/den prvních 7 dní 1. cyklu, dále 28 µg/den); v indikaci hematologického relapsu aktuálně nemá v ČR stanovenou úhradu.^{350,351,352,353,354,355}
- U pediatrických pacientů a mladých dospělých do 25 let včetně s refrakterní B-ALL nebo v relapsu po transplantaci nebo ve 2. a pozdějším relapsu je metodou volby anti-CD19 CAR-T (**tisacel**).³⁵⁶
- Pro léčbu refrakterní nebo relabované B-ALL dospělých, a to již od prvního relapsu, je registrován anti-CD19 CAR-T **brexucel**.

³⁴⁵HUGUET F, LEGUAY T, RAFFOUX E et al. Clofarabine for the treatment of adult acute lymphoid leukemia: the Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia intergroup. *Leuk Lymphoma*. 2015 Apr;56(4):847-57

³⁴⁶VALECHA G et al. Emerging role of immunotherapy in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Review of Hematology* 10.9: 783-799. (Sep 2, 2017)

³⁴⁷GÖKBUGET N, KNEBA M, RAFF T et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1868-76

³⁴⁸HUGUET F et al. Emerging biological therapies to treat acute lymphoblastic leukemia Expert Opinion on Emerging Drugs 22.1: 107-121. (Jan 2, 2017)

³⁴⁹KANTARJIAN HM, DEANGELO DJ, STELLJES M et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):740-53

³⁵⁰GÖKBUGET N, DOMBRET H, BONIFACIO M et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018 Jan 22

³⁵¹KANTARJIAN H, STEIN A, GÖKBUGET N et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 2;376(9):836-847

³⁵²MARTINELLI G, BOISSEL N, CHEVALLIER P et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(16): 1795-1802

³⁵³TOPP MS, GÖKBUGET N, STEIN AS et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):57-66

³⁵⁴TOPP MS, GÖKBUGET N, ZUGMAIER G et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 20;32(36):4134-40

³⁵⁵KANTARJIAN HM, DEANGELO DJ, STELLJES M et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):740-53

³⁵⁶MAUDE SL, LAETSCH TW, BUECHNER J et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439-448

- V léčbě relapsu *BCR::ABL1*-pozitivní ALL se uplatňují **TKI 2. a vyšší generace** v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií. Volba konkrétního TKI je uskutečněna na základě znalosti výsledku vyšetření mutací v kinázové doméně *BCR::ABL1* a vyšetření mozkomíšního moku (při postižení CNS je preferován **dasatinib**³⁵⁷ v dávce 140 mg/den).
- U pacientů s T-ALL/LBL: monoterapie **nelarabinem**³⁵⁸ 1500 mg/m² dny 1+3+5.³⁵⁹
- V terapii **molekulárního relapsu** nebo **perzistence MRN** $\geq 10^{-3}$ po podání alespoň 3 bloků chemoterapie je u pacientů s *BCR::ABL1*-negativní B-ALL v první kompletní remisi indikováno podání **blinatumomabu**. Podává se formou kontinuální infuze 28 μ g/den po dobu 28 dnů. Hrazeny jsou maximálně 2 cykly.

³⁵⁷nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

³⁵⁸nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

³⁵⁹GÖKBUGET N, BASARA N, BAURMANN H et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. Blood. 2011 Sep 29;118(13):3504-11

VIII.2 Burkittův lymfom (BL)

Pro předpověď prognózy BL se pacienti obvykle stratifikují do skupin s vysokým a nízkým rizikem podle hladiny LDH a rozsahu onemocnění. Definice pro nízké riziko se však v jednotlivých studiích liší^{360,361,362,363}, takže 80 až 90 % pacientů zůstává ve velké a heterogenní skupině "vysokého rizika". Pro upřesnění individuální prognózy pacientů byl vyvinut **mezinárodní prognostický index pro BL (BL-IPI)**(kapitola III.5.7.2)

Charakteristika skupiny

- Jedná se o **rychle proliferující agresivní** zralé B lymfoproliferativní onemocnění s charakteristickou translokací onkogenu *c-MYC*, silnou expresí znaku CD20 a průkazem povrchového imunoglobulinu.
- Obvykle přítomna **velká masa** tumoru (bulky disease) s nebo bez leukemizace.
- Časté je **extranodální postižení**, zejména GIT, CNS, lymfatické uzliny, mléčné žlázy.
- **Klinické varianty:**
 - endemická forma asociovaná s EBV
 - sporadická forma
 - s imunodeficitem asociovaný BL
- Vyžaduje **rychlé zahájení intenzivní léčby**.
- Základními principy léčby BL jsou:
 - přefáze kortikoidy;
 - prevence a léčba syndromu nádorového rozpadu
 - krátké bloky **vysokodávkované chemoterapie** podávané **v těsné časové souslednosti**
 - kombinace alkylačních látek s antimetabolity (methotrexat, cytosin arabinosid)
 - zařazení dalších chemoterapeutik, zejména etoposidu
 - kombinace chemoterapeutických cyklů s cílenou léčbou **rituximabem**^{364,365}
 - **profylaxe a/nebo léčba CNS postižení**.
- **Radioterapie** má v léčbě první linie minoritní význam. Je indikována jako součást záchranné léčby při perzistujícím CNS postižení. Doporučená dávka je 24 Gy ve 12-13 frakcích. Radioterapie je cílena i na případný reziduální tumor v jiné lokalitě.

³⁶⁰MAGRATH I, ADDE M, SHAD A et al. *Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen*. J Clin Oncol. 1996 Mar;14:925–34

³⁶¹LACASCE A, HOWARD O, LIB S et al. *Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphomas: preserved efficacy with decreased toxicity*. Leuk Lymphoma. 2004 Apr;45:761–7

³⁶²MEAD GM, SYDES MR, WALEWSKI J et al. *An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study*. Ann Oncol. 2002 Aug;13:1264–74

³⁶³MEAD GM, BARRANS SL, QIAN W et al. *A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial)*. Blood. 2008 Sep 15;112:2248–60

³⁶⁴HOELZER D, WALEWSKI J, DOHNER H et al. *Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial*. Blood. 2014 Dec 18;124(26):3870–9

³⁶⁵JABBOUR E et al. *Chemoimmunotherapy as a new standard of care for Burkitt leukaemia/lymphoma*. Lancet 387.10036: 2360-2361

VIII.2.1 Léčba první linie³⁶⁶

- 4 cykly alternující R-CODOX-M a R-IVAC
- U nemocných s nízkým rizikem: 3x R-CODOX-M
- R-HyperCVAD/HD-MTX (MD Anderson protokol)
- GMALL B-ALL/NHL 2002 protokol: 6 krátkých 5denních cyklů alternujících MTX 1500 mg/m², ifosfamid 800 mg/m², nízké dávky ARA-C, DEX a VCR s frakcionovaným cyklofosfamidem, MTX, DEX, VCR a doxorubicinem, v poslední verzi protokolu byla terapie posílena o teniposid, RIT 375 mg/m² je podáván před každým cyklem + 2 udržovací dávky (celkem 8 dávek), léčba cílená do CNS ve formě triple profylaxe, u pacientů se vstupní infiltrací CNS kombinovaná s radioterapií 24 Gy.

Alternativní protokoly pro starší a/nebo komorbidní nemocné:

- 6x DA EPOCH R + i.t. profylaxe MTX.

VIII.2.2 Léčba relapsu

Záchranný **platinový režim** (ESHAP, DHAP, ICE) + **rituximab**³⁶⁷ s následným zvážení provedení autologní, eventuálně alogenní transplantace u pacientů mladších 65 let.³⁶⁸

³⁶⁶OOSTEN LEM, CHAMULEAU MED *Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens.* Ann Hematol. 2018 Feb;97(2):255-266

³⁶⁷nutně schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

³⁶⁸SHORT NJ, KANTARJIAN HM *Outcomes of adults with relapsed or refractory Burkitt and high-grade B-cell leukemia/lymphoma.* Am J Hematol. 2017 Jun;92(6):E114-E117

IX. Castelmanova choroba

Charakteristika jednotky

- heterogenní skupina vzácných lymfoproliferativních onemocnění s charakteristickými histologickými znaky

Histologické subtypy

Onemocnění se rozděluje do 3 základních subtypů na podkladě počtu postižených oblastí a přítomnosti/absence infekce HHV-8.

- a) **Unicentrická varianta (UCD)** postihuje jednu nebo více mízních uzlin v jedné oblasti; podle histologického subtypu se může jednat o variantu hyalinne-vaskulární, plazmatickou a smíšenou
- b) **Multicentrická varianta (MCD)**, která postihuje mnohočetné oblasti uzlin, podle histologického subtypu se může jednat o variantu hyalinne-vaskulární, plazmatickou a smíšenou. Tito nemocní mívají systémovou zánětlivou odpověď s generalizovaným uzlinovým syndromem, hepatosplenomegalií, cytopenií a orgánovým postižením díky výrazné sekreci interleukinu 6 (IL-6).

MCD je dále klasifikována dle asociace s infekcí HHV-8 na subtypy:

- **HHV-8 asociovaná MCD**: cca polovina případů (často u HIV pozitivních pacientů)
- **HHV-8 negativní (idiopatická) MCD**: etiologie je zde nejasná

Castelmanova nemoc může být asociována s celou řadou maligních onemocnění, včetně NHL, Hodgkinova lymfomu a POEMS syndromu.

Klinická charakteristika:

- onemocnění je zpočátku často **asymptomatické**, často bývá v úvodu přítomen jen uzlinový syndrom, který postupně může způsobit útlak
- v pokročilé fázi se onemocnění prezentuje **systémovými příznaky**:
 - B symptomy (teploty, pocení, hubnutí)
 - hepato/splenomegalie
 - výpotky (pleurální, ascites, otoky)
 - kožní změny
 - intersticiální pneumonitida

Laboratorní změny:

- u nemocných s UCD jsou minimální odchylky
- u pacientů s MCD bývá:
 - elevace CRP (> 10mg/l)
 - trombocytopenie < 150 tis. nebo naopak trombocytémie > 450 tis.
 - anémie < 115 g/l
 - hypoalbuminémie < 35 g/l
 - renální insuficience (GF < 60 ml/min.)
 - polyklonální hypergamaglobulinémie IgG > 17 g/l

Diagnostika:

- a) je založena na histologickém vyšetření mízní uzliny s průkazem varianty hyalinně-vaskulární, plazmatické nebo smíšené
- b) v rámci stagingu se provádí CT nebo CT/PET vyšetření (event. MRI)

IX.1 Léčba Castelmanovy choroby

Castelmanova nemoc je raritní diagnózou, proto léčba není standardizována a je založena na malých souborech a studiích^{369, 370, 371}

IX.1.1 Unicentrická varianta

- nemocní bez klinických symptomů mohou být pouze sledováni

Typ léčby by měl být zvolen na základě **resekovatelnosti mízní uzliny**

- v případě resekovatelné uzliny je metodou volby **chirurgický výkon** a poté sledování
- u neresekovatelné léze v případě syndromu komprese je indikován **rituximab**, event. radioterapie nebo embolizace
- u neresekovatelné léze v případě systémových příznaků je indikována anti IL-6 terapie **siltuximabem nebo tocilizumabem**, event. v kombinaci s RT
- po redukci nádorové masy vždy opět zvážit možnost chirurgické resekce

IX.1.2 Multicentrická varianta

- u HHV-8 pozitivních nemocných je doporučena **antiCD20 terapie** (rituximab); při nedostatečném efektu v kombinaci s etoposidem nebo antracyklinovými cytostatiky
- u POEMS asociované MCD je léčba shodná s **antimyelomovou** terapií
- u iCMD je základem léčby anti IL-6 terapie **siltuximabem**, event. v kombinaci s kortikoidy
- pokud je léčba anti IL-6 nedostačující, nutno zvážit podání **imunochemoterapie** (R-COP, R-CHOP); po zmírnění symptomů je na zvážení udržovací léčba siltuximabem

³⁶⁹LOMAS OC, STREETLY M, PRATT G et al. *The management of Castleman disease. British Society for Haematology (BSH) Committee. Br J Haematol.* 2021 Nov;195(3):328-337

³⁷⁰VAN RHEE F, VOORHEES P, DISPENZIERI A et al. *International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. Blood.* 2018 Nov 15;132(20):2115-2124

³⁷¹VAN RHEE F, OKSENHENDLER E, SRKALOVIC G et al. *International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. Blood Adv.* 2020 Dec 8;4(23):6039-6050

X. Lymfomy u imunokompromitovaných nemocných

X.1 B-NHL spojené s AIDS

Charakteristika skupiny:

- řadí se k vysoce agresivním lymfomům
- nutné vyšetření absolutního počtu CD4+ lymfocytů
- vyšetření virové nálože HIV
- vyšetření HBsAg, HBcAg, HbeAg, HBV DNA
- indikovaná antiretrovirová léčba (HAART)³⁷²
- vždy aplikovat G-CSF
- pacienti na HAART s trvale nízkým počtem CD4+ lymfocytů <100 mají špatnou prognózu a vyšší riziko infekce spojené s přidáním rituximabu

Burkittův lymfom spojený s AIDS - léčba

- modifikovaný CODOX-M/IVAC ± rituximab^{373,374}
- CHOP + HD metotrexát (nepodávat dávky MTX >3g/m²) ± rituximab
- DA-EPOCH-R
- Modifikovaný zkrácený DA-EPOCH-R pro HIV pozitivní pacienty³⁷⁵

DLBCL spojený s AIDS

- R-CHOP + intrathékální profylaxe
- DA-EPOCH-R

Plasmoblastový lymfom spojený s AIDS

- CODOX-M/IVAC
- DA-EPOCH-R

Primární CNS lymfom spojený s AIDS

- Léčba na bázi HD metotrexátu ± radioterapie
- antiretrovirová léčba

³⁷²RATNER L et al. *Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy.* J Clin Oncol. 2001;19: 2171-2178

³⁷³nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

³⁷⁴WANG ES et al. *Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, eteoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma.* Cancer 2003;98:1196-1205

³⁷⁵DUNLEAVY et al. *Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma* N Engl J Med. 2013 November 14; 369(20): 1915–1925

X.2 Posttransplantační lymfoproliferativní stavy (PTLD)

Charakteristika skupiny³⁷⁶:

- Heterogenní skupina lymfoidních lézí sahající od polyklonálních lymfoproliferací až po agresivní lymfomy
- Výskyt: zejména po hematopoetických a orgánových transplantacích
- Riziko pro vznik: virové infekce, imunosuprese, typ štěpu
- Častěji B-původu
- Cca 2/3 jsou spojeny s infekcí EBV
- Rozdělení dle WHO: časné léze, polymorfní a monomorfní PTLD

Léčba PTLD

- Redukce imunosupresivní léčby
- V případě CD20 pozitivity je standardní terapií rituximab, eventuálně v kombinaci s chemoterapií dle příslušného subtypu lymfomu.³⁷⁷

³⁷⁶AL-MANSOUR Z, NELSON BP, EVENS AM et al. *Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies*. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Sep;8(3):173-83

³⁷⁷TRAPPE R, OERTEL S, LEBLOND V *Sequential treatment with rituximab followed by CHOP chemotherapy in adult B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD): the prospective international multicentre phase 2 PTL D-1 trial*. *Lancet Oncol*. 2012 Feb;13(2):196-206

XI. Primární extranodální lymfomy

Poznámky k úvodnímu vyšetření a stagingu^{378,379}

- Primární EN lymfomy zahrnují **různé histologické** podtypy lymfomů.
- V oblasti hlavy a krku, resp. při postižení měkkých tkání a páteře je v některých případech vhodné místo PET-CT **použít MRI**.³⁸⁰
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení resp. relapsu v CNS nutno provést **diagnostickou lumbální punkci** (např. při postižení oka, varlete).
- U lymfomů v oblasti Waldeyerova okruhu bývá častější postižení i dalších částí zažívacího traktu a je možné do stagingu zahrnout **gastroskopii**.
- Non-gastrické MALT lymfomy vznikají často na podkladě autoimunitního procesu příslušného orgánu, případně jsou asociovány s chronickou infekcí.

Poznámky k léčbě

- Základem léčebné strategie je ta, která odpovídá stejnému histologickému typu a klinickému stadiu u lymfomu primárně nodálního.
- **Chirurgický zákrok** má význam převážně diagnostický, u některých typů však může vést k dobré lokální kontrole (např. lymfomy varlat, kožní B lymfomy). U většiny případů **nejsou radikální chirurgické výkony** (např. amputace při primárně extranodální lymfomu kosti nebo ablaci prsu při lymfomovém postižení apod.) **indikovány** kromě zcela výjimečných případů. Obecně vždy, kde lze použít jinou léčebnou modalitu – (imuno)chemoterapie, radioterapie – jsou tyto výkony kontraindikovány.
- nemocní s t(11;18)+ lymfomem mají menší citlivost k alkylačním cytostatikům
- Základem léčby u indolentních B-lymfomů ve **stadiu IE** je snaha o co nejlepší lokální kontrolu, tedy **radioterapie** v dostatečné dávce, prováděná na pracovišti zkušeném v definování IF.
- V léčbě lokalizovaných lymfomů **agresivního histologického typu** (nejčastěji DLBCL a MCL) je **základem léčby kombinace chemoterapie** (s rituximabem při CD20 pozitivitě) **± radioterapie**.
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení zahájit **profylaxi CNS postižení**, při pozitivním nálezu v likvoru nutno aplikovat režim se **systémovou a lokální léčbou CNS**.

³⁷⁸MATYSIAK-BUDNIK T, FABIANI B, HENNEQUIN C et al. *Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up* Dig Liver Dis. 2018 Feb;50(2):124-131

³⁷⁹ZUCCA E, ARCAINI L, BUSKE C et al. *Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2020 Jan;31(1):17-2

³⁸⁰TREGLIA G, ZUCCA E, SADEGHI R et al. *Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with margine zonelymphoma of MALT type: a meta-analysis*. Hematol Oncol. 2015 Sep;33(3):113-24

XI.1 Primární GIT lymfomy

Charakteristika skupiny

- **Indolentní lymfomy** (50 %): lymfom marginální zóny MALT typu (varianta imunoproliferativní choroba tenkého střeva, IPSID), folikulární lymfom (raritně).
- **Agresivní lymfomy** (50 %): difúzní B-velkobuněčný lymfom (DLBCL) s low-grade komponentou MALT lymfomu, DLBCL bez low-grade komponenty, mantle cell lymfom (MCL), periferní T-lymfomy (PTCL).
- Nejčastěji postiženým místem je **žaludek** (MALT, DLBCL), PTCL častěji postihují **střevo** (lymfomatoidní polypóza), případně může být postižena současně horní i dolní část GIT.
- Chirurgický výkon je vyhrazen pro případy s obstrukcí GIT nebo s nezvladatelným krvácením.
- Zlatým diagnostickým standardem je **gastro-duodenoskopie/kolonoskopie s biopsií** doplněná o endosonografii (EUS), eventuálně dvojbalónová endoskopie či kapslová enteroskopie k posouzení tenkého střeva; přínos EUS pro sledování po léčbě je limitovaný, povinné je vyšetření na přítomnost **Helicobacter pylori (HP)**, případně **Campylobacter jejuni**.
- V případě dg. MALT lymfomu je vhodné doplnění ORL vyšetření.
- V případě agresivních lymfomů s vysokým rizikem postižení CNS (vysoké proliferační aktivitě, invazivitě a vysoké hladině LDH) doporučujeme **diagnostickou lumbální punkci**, případně CNS profylaxi.
- PET/CT vyšetření je doporučeno u dg. DLBCL, MCL, PTCL a agresivních forem MALT
- Stádium lymfomu klasifikováno pomocí **Blackledge klasifikace**, při použití EUS je vhodné popsat hloubku invaze:
 - stadium I₁ - postižení sliznice a submukózy
 - stadium I₂ - pronikání submukózou

XI.1.1 Indolentní lymfomy GIT (MALT):

XI.1.1.1 MALT lymfom, časně stádium (I, II₁)

- **Eradikace HP:** amoxicilin 2x 1g + klaritromycin 2x 500 mg + omeprazol 2x 20 mg (10-14 dnů) bez ohledu na výsledek vyšetření na HP. Eradikační ATB léčba je účinnější u nižšího stádia a u nemocných bez t(11;18). Efektivita terapie by měla být ověřena ureázovým testem nebo průkazem antigenu ve stolici nejméně 6 týdnů po ukončení léčby.
- V případě MALT lymfomu tenkého střeva zvážit eradikaci *Campylobacter jejuni*: tetracyklin (6 měsíců), případně metronidazol + ampicilin.
- **Endoskopie s biopsií za 6 měsíců po skončení eradikační léčby**, sledování po 6 měsících po 2 roky, poté 1 x ročně.
- V případě perzistence choroby/parciální remise je metodou volby **radioterapie 24-30 Gy** s ozářením perigastrických uzlin.
- Lze zvážit postup watch & wait (minimální zbytková choroba), monochemoterapii (cyklofosfamid, chlorambucil) nebo léčbu polychemoterapií COP, případně jiné kombinované režimy (R-chlorambucil³⁸¹), v případě použití chemoterapie je při léčbě CD20+ lymfomu indikována i imunoterapie rituximabem.

XI.1.1.2 HP negativní MALT lymfom a pokročilá stádia HP pozitivního MALT lymfomu (II₂-IV)

- Léčba stádia IIE-IV je založena na **imunochemoterapii** (např. R-COP, R-CHOP, R-bendamustin, R-chlorambucil)
- V případě biotické negativity HP doporučujeme **verifikovat negativitu** vyšetřením antigenu ve stolici, případně serologií anti-HP protilátek. Zvážit vyloučení infekce jiným druhem *Helicobacter* (*H. heilmannii*, *H. felis*)
- metodou volby u stádia I, II₁ je **radioterapie** s ozářením perigastrických uzlin, v případě II₂ RT EF s ozářením i paraaortálních a parakaválních uzlin
- v případě rezistentních forem nemoci je možné zvážit podání **ibrutinibu**^{382,383} či **lenalidomidu**^{384,385}

³⁸¹ZUCCA E, CONCONI A, MARTINELLI G et al. *Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy*. J Clin Oncol. 2017 Jun 10;35(17):1905-1912

³⁸²NOY A, DE VOS S, THIEBLEMONT C et al. *Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma*. Blood. 2017 Apr 20;129(16):2224-2232

³⁸³nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

³⁸⁴ZINZANI PL, BROCCOLI A *Possible novel agents in marginal zone lymphoma*. Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Mar - Jun;30(1-2):149-157

³⁸⁵nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XI.1.2 Agresivní lymfomy GIT (DLBCL, MCL, PTCL)

- Terapie je **stratifikována dle prognostických indexů u příslušných systémových lymfomů** a řídí se dle postupů používaných u **nodálních protějšků** agresivních lymfomů.
- U nemocných s DLBCL s low-grade komponentou MALT lymfomu a HP pozitivitou doporučena navíc ATB **eradikace HP**.
- Při prokázaném limitovaném stádiu (I, II₁) lze zvážit **4 cykly CHOP** (s rituximabem³⁸⁶ v případě CD20 positivity) s následnou **RT IF**.
- Stadia II₂-IV léčíme příslušnými protokoly pro daný typ nodálního lymfomu (většinou R-CHOP-like).
- Léčebnou odpověď u pokročilých stádií (II₂-IV) se doporučuje hodnotit pomocí PET/CT.
- Kontrolní endoskopie je doporučována po léčbě
- Endoskopie s biopsií v rámci sledování individuálně

³⁸⁶nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

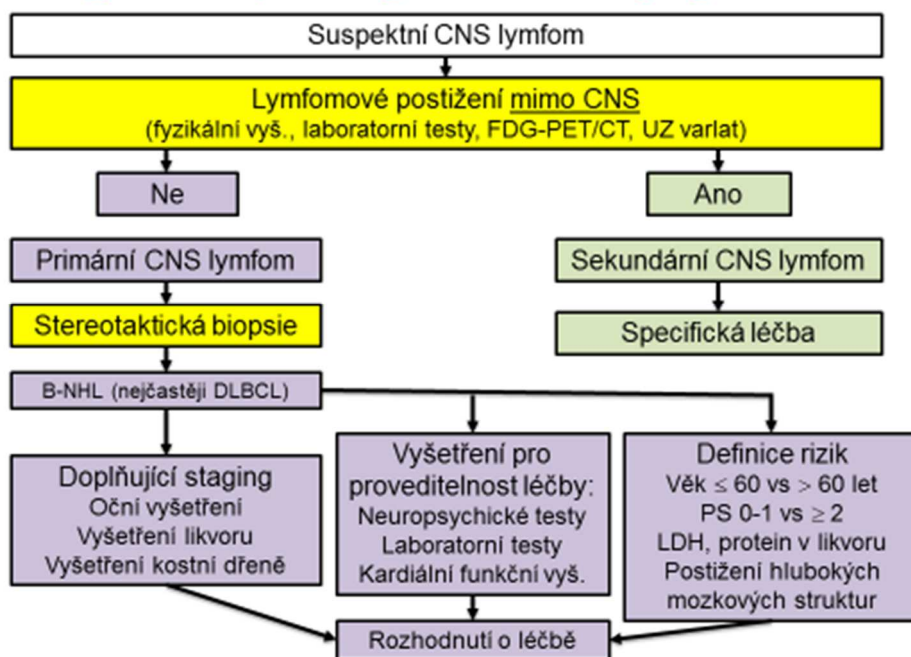
XI.2 Primární lymfomy CNS

Primární lymfomy centrální nervové soustavy (PCNSL) - ve WHO klasifikaci je zařazena samostatná jednotka **primární difúzní velkobuněčný lymfom CNS**.

Charakteristika skupiny

- Lymfom vznikající **primárně v mozku a míše** včetně leptomening nebo **v oku**
Postižení oka = postižení **sklivce, sítnice, očního nervu**.
- Mezi PCNSL **nepatří** lymfomy postihující **dura mater, očníci, oční adnexa**.
- Zůstávají limitované na CNS, bez systémového šíření.
- Přibližně 5 % všech intrakraniálních tumorů a 1 - 2 % všech NHL.
- Histologie: nejčastěji se jedná o **difúzní B-velkobuněčný lymfom, častěji non GC**.
- Prognóza: medián OS 2 - 6 let v závislosti na vstupním riziku
- Onemocnění je přes celkově nepříznivou prognózu u části nemocných, obzvláště mladších 60 let, **potenciálně kurabilní**.
- Neurochirurgický zákrok by měl být omezen **jen na odběr biopsie**. Metodou volby pro histologickou verifikaci je stereotaktická biopsie. Resekce ložiskového postižení není přínosem.

Algoritmus pro diagnostiku a staging PCNSL

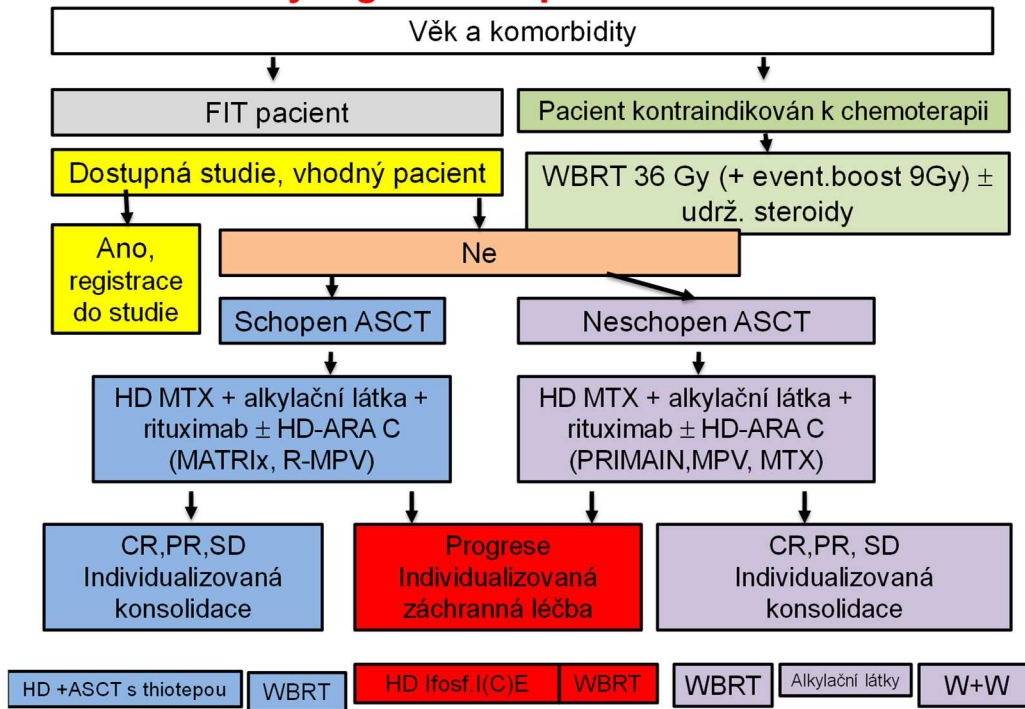


- Součástí standardního stagingu je **vyloučení systémového postižení**. Používá CT hrudníku, břicha a pánve také CT (alternativně PET/CT případně lze použít ultrasonografii).
- Ke **zjištění rozsahu CNS** postižení je indikována MR mozku (MR páteře a páteřního kanálu při postižení mozkomíšního moku), kompletní oftalmologické vyšetření včetně vyšetření šterbinovou lampou, vyšetření likvoru (cytologicky, průtokovou cytometrií,

event. vyšetření klonality lehkých řetězců a rearanžování genů), neurologické vyšetření k objektivizaci vstupního stavu a alespoň bazální vyšetření kognitivních funkcí (Minimal Mental State, MMS – viz kapitola III.3.4).

- K doplňujícím vyšetřením patří vyšetření kostní dřeně (histologické případně cytologické, event. CT/PET) a UZ varlat.

Možný algoritmus pro léčbu PCNSL



vysvětlivky: WBRT – ozáření CNS; ASCT – vysokodávkovaná terapie;

Obecné poznámky k terapii:

- Moderní léčba PCNSL zahrnuje **indukci** režimem s obsahem vysokých dávek MTX³⁸⁷ v kombinaci s rituximabem^{388,389,390,391} a **konsolidaci** – dle věku a komorbidit pomocí ASCT³⁹², případně WBRT.³⁹³
- U pacientů ve věku **65 až 70** let je indukce a konsolidace **individualizovaná** v závislosti na komorbiditách, PS a prognostických faktorech.
- Pacienti ve věku **nad 80 let** ve špatném neurologickém stavu s kontraindikací k chemoterapii: **samotná RT**, eventuálně kortikoidy.
- U pacientů vhodných k plným dávkám moderní léčby (např. MATRIX³⁹⁴) není nutné podávat intratekální/intraventriculární léčbu.
- Pacienti s **meningeálním postižením**, kteří jsou nevhodní k i.v. MTX ≥ 3 g/m² nebo kteří nedosáhli dostatečné odpovědi po i.v. MTX, jsou indikováni k **intratekální** (preferenčně intraventriculární) chemoterapii.
- **Intravitreální chemoterapii** je vhodné zvážit v přítomnosti nebo v relapsu očního postižení u pacientů, kteří jsou nevhodní k intravenózní chemoterapii.
- **HDT + ASCT** je vhodná varianta pro pacienty < 65 nebo u vybraných pacientů < 75 let bez závažných komorbidit a s dobrou tolerancí k indukční chemoterapii.
- **Konsolidační WBRT** je preferována u pacientů < 60 let, kteří odpovídají na léčbu, mají závažnou komorbiditu a u těch, kteří špatně tolerovali indukční léčbu. WBRT je standardní konsolidací u pacientů, u kterých nebylo možno nasbírat kmenové buňky křevetvorby.³⁹⁵
- Při podávání **metotrexátu** je nutné respektovat **redukci dávky** u starších nemocných (>60 let) na podkladě clearance kreatininu. Redukce dávkování dle kreatininové clearance platí i pro mladší nemocné s postižením renálních funkcí.
- **Rituximab** je indikován u CD20 pozitivních DLBCL.

³⁸⁷FERRERI AJ. et al. *High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial.* Lancet. 2009; 374: 1512-1520

³⁸⁸SHAH GD, YAHALOM J, CORREA DD et al. *Combined Immunochemotherapy with reduced whole brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma.* J Clin Oncol 25: 4730-4735, 2007

³⁸⁹OMURO A. et al. *R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma.* Blood. 2015 Feb 26;125(9):1403-1.

³⁹⁰MOCIKOVA H, PYTLIK R, SYKOROVA A et al. *Role of rituximab in treatment of patients with primary central nervous system lymphoma: a retrospective analysis of the Czech lymphoma study group registry.* Leuk Lymphoma. 2016 Dec;57(12):2777-2783

³⁹¹FRITSCH K et al. *High-dose methotrexate-based immunochemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMSIN study).* Leukemia. 2017 Apr;31(4):846-852

³⁹²SCHORB E et al. *High-dose thiotepa-based chemotherapy with autologous stem cell support in elderly patients with primary central nervous system lymphoma: a European retrospective study.* Bone Marrow Transplant. 2017 Aug;52(8)

³⁹³KORFEL A et al. *Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma.* Neurology. 2015 Mar 24;84(12):1242-8

³⁹⁴FERRERI AJ, CWYNARSKI K et al. *Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRIX regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial.* Lancet Haematol. 2016; 3(5): e217-e227

³⁹⁵FERRERI AJM et al. *International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Whole-brain radiotherapy or autologous stem-cell transplantation as consolidation strategies after high-dose methotrexate-based chemoimmunotherapy in patients with primary CNS lymphoma: results of the second randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial.* Lancet Haematol. 2017 Nov

- Radioterapie zvyšuje toxicitu léčby zejména u pacientů > 60 let a může se vynechat u těchto pacientů v první linii léčby. Pokud je radioterapie aplikována, nutno počítat s relativně častými pozdními účinky radioterapie na mozkové funkce
- **Postavení RT v léčbě PCNSL:**
 - součást konsolidace po dosažení CR (u starších pacientů > 60 let zvážit i vynechání RT-CAVE neurotoxicita)
 - při PR, SD či PD po systémové primoléčbě
 - samostatná RT při KI systémové léčby
 - léčba relapsů po CHT bez předcházející RT
 - zvážit vynechání RT po dosažení remise po intenzivní indukci s ASCT (MATRIX)
- **RT v případě CR po CHT: 23-30 Gy** (standardní frakcionace)
- **RT v případě PR, SD, PD: 36 Gy/3,5 týdne** na oblast celého mozku + boost na nádorové ložisko 9 Gy/1 týden do CLD 45 Gy.
- **Objem RT:** celý mozek (vč. lamina cribiformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4), při očním postižení do objemu i obě oči, RT kraniospinální osy se v kurativní primoterapii neindikuje, role v paliativní indikaci dle individuálního zvážení (risk/benefit).
- U pacientů s **primárním CNS lymfomem a asymptomatickým očním postižením** je základem léčby vysokodávkovaný metotrexát.
- **Kortikosteroidy u primárních CNS lymfomů** - pokud je pacient asymptomatický, steroidy nejsou nevyhnutelně nutné. Podání steroidů je indikované, pokud má pacient zvýšený intrakraniální tlak a je riziko vzniku edému mozku. Všeobecně je vhodné použít nejnižší dávku steroidů na krátkou dobu s postupným vysazováním. Pacienti s rozsáhlou nádorovou masou by měli dostat steroidy nejméně 24 hod. před radioterapií.
- Je vhodné sledovat **kognitivní funkce** a objektivizovat jejich hodnocení (viz kapitola III.3.4)

Terapie relapsu

- Lze zvážit opakování terapie s vysokým MTX s rituximabem, případně zvážit ASCT³⁹⁶
- Lze zvážit podání inovativních léků: ibrutinib³⁹⁷, rituximab ± temozolomid³⁹⁸, nivolumab³⁹⁹
- Při intoleranci chemoterapie je pak indikována WBRT⁴⁰⁰

³⁹⁶KASENDA B et al. *High-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem cell support for relapsed or refractory primary CNS lymphoma: a prospective multicentre trial by the German Cooperative PCNSL study group.* Leukemia. 2017 Dec;31(12):2623-2629

³⁹⁷LOW J, PETERS K *Ibrutinib in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma.* CNS Oncol. 2020 Mar 6:CNS51

³⁹⁸ENTING RH et al. *Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide.* Neurology. 2004;63:901-903

³⁹⁹CHAN TSY, KHONG PL, AU-YEUNG R et al. *Low-dose nivolumab induced durable complete response in relapsed primary central nervous system diffuse large B cell lymphoma.* Ann Hematol. 2019 Sep;98(9):2227-2230

⁴⁰⁰NGUYEN PL et al. *Results of whole-brain radiation as salvage of methotrexate failure for immunocompetent patients with primary CNS lymphoma.* J Clin Oncol. 2005;23:1507-1513

XI.3 Primární lymfomy oka

- Standardní diagnostika se opírá o vitrektomii s cytogickým, flow-cytometrickým, event. molekulárně-genetickým vyšetřením (MYD-88 atd.).⁴⁰¹
- Léčba je **analogická** s terapií primárních CNS lymfomů, se zvažováním radioterapie.⁴⁰²
- U starších, komorbidních pacientů je možné zvážit samostatnou intraokulární chemoterapii metotrexátem.

XI.4 Primární testikulární lymfomy

Charakteristika skupiny a principy léčby⁴⁰³

- Terapie pro všechna stádia i histologické typy (>90 % tvoří DLBCL) je shodná s léčbou nodálních lymfomů⁴⁰⁴, nicméně prognóza je ve srovnání s nodálními typy méně uspokojivá.
- Doporučeno je vyšetření **likvoru** (vč. průtokové cytometrie) a **UZ kontralaterálního varlete**.
- **Vždy nutná CNS profylaxe.**
- Indikována je **RT kontralaterálního varlete** k prevenci relapsu.
- V rezistentních případech je možno zvážit aplikaci **nivolumabu**.^{405,406}

⁴⁰¹WITMER MT *Primary Vitreoretinal Lymphoma: Management of Isolated Ocular Disease*. Cancer Control 2016; 23 (2): 110-116

⁴⁰²FEND F, FERRERI AJ, COUPLAND SE *How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma*. Br J Haematol. 2016 Jun;173(5):680-92

⁴⁰³MOTYČKOVÁ M, VOSÁHLOVÁ V, BELADA D et al. *Primární testikulární lymfomy* Vnitř Lék 2017; 63(6): 415-422

⁴⁰⁴VITOLO U, SEYMOUR JF, MARTELLI M et al. *Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):v91-v102

⁴⁰⁵nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁰⁶NAYAK L, IWAMOTO FM, LaCASCE A et al. *PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma*. Blood. 2017 Jun 8;129(23):3071-3073

XI.5 Primární lymfomy orbity a očních adnex

U ohraničených lymfomů marginální zóny spojivky vždy vyšetřit přítomnost **chlamydiové infekce**, eventuálně pak ATB léčba k eradikaci lymfomu.⁴⁰⁷

XI.5.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- stadium I: monoterapie **rituximabem**,^{408,409} event.v kombinaci s **chemoterapií**
- **u pacientů nevhodných k systémové léčbě: radioterapie IF**⁴¹⁰
- stadium II-IV: léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů, léčba rituximabem je hrazena jen při podání ve vybraných centrech (CIHP, KOC)

XI.5.2 Terapie agresivního lymfomu

Principy léčby: postupuje se stejně jako u nodálních lymfomů

⁴⁰⁷FERRERI AJ, GOVI S, PASINI E et al. *Chlamydomydia psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial.* J Clin Oncol. 2012 Aug 20;30(24):2988-94

⁴⁰⁸nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁰⁹SALEPCI T, SEKER M, KURNAZ E et al. *Conjunctival malt lymphoma successfully treated with single agent rituximab therapy.* Leuk Res. 2009 Mar;33(3):e10-3. Epub 2008 Jul 23

⁴¹⁰PLATT S, AL ZAHIRANI Y, SINGH N et al. *Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Ocular Adnexa: Outcomes following Radiation Therapy.* Ocul Oncol Pathol. 2017 Sep;3(3):181-187

XI.6 Primární lymfomy štítné žlázy

Charakteristika skupiny

- 1/3 tvoří lymfomy marginální zóny, 1/3 DLBCL a v 1/3 případů je přítomna složka indolentního (MZL) i agresivního (DLBCL) lymfomu.
- Častý vznik v terénu **chronické autoimunní thyreoiditidy**.
- 90 % případů tvoří stadia IE a IIE, prognóza je příznivá.
- Stanovení diagnózy se musí opírat o kvalitní histologický vzorek, ne pouze o biopsii tenkou jehlou (FNAB)

XI.6.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů; základem je podání rituximabu⁴¹¹ a chemoterapie (R-COP, R-CHOP)
- event. **radioterapie IF**

XI.6.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu

Principy léčby

- **4-6x R-CHOP** (s redukcí dávek u starších pacientů > 80 let) ± RT v případě PET pozitivního izolovaného rezidua

⁴¹¹nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XI.7 Primární kožní lymfomy

Obecné poznámky

- Skupina heterogenních nádorových onemocnění, charakterizovaná proliferací maligních klonálních B nebo T buněk v kůži
- Primární kožní lymfomy (PCL) postihují **v čase stanovení diagnózy výhradně kůži**, v této době **není prokazatelné mimokožní postižení**. Odlišné od morfologicky podobných nodálních NHL (projevy, biologické chování, prognóza) a odlišná léčba.
- Roční incidence v ČR je 7,2 na 1 milion obyvatel, roční mortalita v ČR je přibližně 2 případy na 1 milion obyvatel. V roce 2017 žilo v ČR kolem 800 nemocných s PCL.
- Aktuální **klasifikace PCL: WHO-HEM5 2022⁴¹² a WHO klasifikace kožních nádorů, 4. vydání, 2018⁴¹³**.
- Rozdělení:
 - **primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL)**, zastoupení 75 až 80 % - mycosis fungoides je nejčastějším podtypem CTCL i všech PCL
 - **primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)**, zastoupení 20 až 25% - primární kožní folikulocentrický lymfom je nejčastějším CBCL
- Přesné stanovení diagnózy, stadia a rizikových faktorů je nezbytné jak pro prognózu, tak pro rozhodování o léčbě.
- Nutná **mezioborová spolupráce** dermatologa, hematologa, radiačního onkologa a dermato-hematopatologa.

Primární kožní T-buněčné lymfomy podle WHO-HEM5 klasifikace 2022:

- **Mycosis fungoides (MF)** a její varianty
- **Sézaryho syndrom (SS)**
- **CD30-pozitivní lymfoproliferativní onemocnění (CD30+ LPD):** primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL), lymfomatoidní papuloza (LyP; typ A-E, LyP s 6p25)
- **Vzácné podtypy CTCL:** primární kožní periferní T-buněčný lymfom – neurčený, podkožní T-buněčný lymfom podobný panikulitidě, primární kožní γ/δ T-buněčný lymfom, mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom - nasální typ), primární kožní lymfoproliferativní onemocnění z CD4-pozitivních malých a středně velkých T-buněk, primární kožní CD8-pozitivní lymfoproliferativní nemoc aker, primární kožní agresivní epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom

⁴¹²CAMPO E, JAFFE ES, COOK JR et al. *The international consensus classification of mature lymphoid neoplasms: a report from the clinical advisory committee*. Blood, 2022; 140(11):1229-1253

⁴¹³WILLEMZE R, CERRONI L, KEMPF W et al. *The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas*. Blood. 2019;133(16):1703–1714

Systémové T-buněčné lymfomy s častým kožním postižením:

- T-buněčná leukemie/lymfom dospělých
- angioimunoblastický T-buněčný lymfom

Obecné poznámky

- roční incidence v ČR 4-5 případů na 1 milion obyvatel
- staging CTCL se provádí odlišně pro MF/SS a ostatní CTCL:
 - podle ISCL/EORTC klasifikace pro MF/SS (viz. III.4.4)
 - ISCL/EORTC klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS (viz. III.4.5).
- stagingová vyšetření jsou společná pro celou skupinu CTCL (viz. III.3.3)
- CTCL nejsou v současné době vyléčitelné
- cíle léčby:
 - Zlepšení kvality života (QoL, úleva od příznaků)
 - Dosažení léčebné odpovědi, tj. celková odpověď (GR): CR, PR a nebo objektivní klinický benefit (SD se zmenšením nádorové nálože nebo snížení příznakové zátěže se zlepšením QoL)
 - Snížení rizika progresu či relapsu
 - Minimalizace toxicity léčby

XI.7.1 Mycosis fungoides

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- MF a její varianty představují 45 - 55 % všech primárních kožních lymfomů
- roční incidence 2 až 3 případy na 1 milion obyvatel v ČR.
- klasifikace WHO 2016 rozeznává kromě klasické MF („Alibert-Bazin“ typ) **varianty a podtypy MF**:
 - folikulotropní MF
 - pagetoidní retikulocytózu
 - granulomatózní syndrom volné kůže
- Staging MF se provádí podle platné TNMB klasifikace a ISCL/EORTC stážovacího systému (viz kapitola III.4.4)
- model léčby: indukce léčebné odpovědi (CR, PR, SD) – udržovací léčba – při progresi indukce léčebné odpovědi – udržovací léčba.
 - Časná stádia MF: žádný "správný" léčebný postup neexistuje, ale existuje špatný postup; u pacienta s dlouhým OS a vysokou zátěží (nízkou QoL) je nutná změna terapie; identifikace pacienta s dlouhým OS zohlednit v léčebné strategii
 - Pokročilá stádia MF: pacienti s IIB-IIIB (relativně dlouhé OS) léčit méně agresivní terapií; pacienty s IVA2 vést k up-front transplantaci v 1. remisi
- v systémové léčbě preferovat imunoterapii před chemoterapií.
- Součástí komplexní péče je podpůrná a časná paliativní péče (péče o kůži a rány, anti-stafylokoková profylaxe a léčba infekcí, léčba pruritu, bolestí, poruch spánku a deprese, léčba nežádoucích účinků léčby).
- **Prognóza**: závisí na stádiu onemocnění a prognostických faktorech

XI.7.1.1 Mycosis fungoides – léčba

- Léčba se řídí stádiem dle TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007 a rizikovými faktory.
- Vzhledem k vzácnosti výskytu by léčba měla být konzultována a vedena pracovištěm se zkušenostmi s léčbou (vybraná dermatologická centra, CIHP).
- Systémová protinádorová léčba včetně biologické léčby je poskytována v CIHP.

Klinické stádium	1. linie léčby	2. linie léčby
Časná stádia IA, IB, IIA tj. T1-2N1,2X MOB0-1	Sledování Léčba cílená na kůži: <ul style="list-style-type: none"> • topické kortikosteroidy • UVB / PUVA⁴¹⁴ • lokální radioterapie • topická chemoterapie (karmustin⁴¹⁵ mechlomethamin⁴¹⁶) • Imiquimodum^{417, 418} 	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: <ul style="list-style-type: none"> • interferon-α⁴¹⁹ • retinoidy (bexaroten⁴²⁰, acitretin) • Celotělové /lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný metotrexát⁴²¹ Brentuximab vedotin Mogamulizumab

⁴¹⁴8-methoxypsoralen je v ČR dlouhodobě nedostupný

⁴¹⁵je k dispozici magistraliter

⁴¹⁶nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴¹⁷nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴¹⁸HUEN AO, ROOK AH. Toll receptor agonist therapy of skin cancer and cutaneous T-cell lymphoma. Curr Opin Oncol. 2014; 26(2):237-244

⁴¹⁹JUMBOU O, N'GUYEN JM, TESSIER MH et al. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. Br J Dermatol. 1999 Mar;140(3):427-431

⁴²⁰DUVIC M, HYMES K, HEALD P et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. J Clin Oncol. 2001;19: 2456-2471

⁴²¹ZACKHEIM HS, KASHANI-SABET M, McMILLAN A Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. J Am Acad Dermatol. 2003 Nov;49(5):873-878

Klinické stádium	1. linie léčby	2. linie léčby
Pokročilá stádia MF IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB tj. T3N0-2, XM0-1B0-2	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: <ul style="list-style-type: none"> • interferon-α • celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony • nízkodávkovaný metotrexát Monochemoterapie <ul style="list-style-type: none"> • gemcitabin⁴²² • chlorambucil ECP	Systémová imunomodulační léčba: <ul style="list-style-type: none"> • bexaroten Monochemoterapie <ul style="list-style-type: none"> • gemcitabin, chlorambucil, liposomální doxorubicin, etoposid, cyklofosamid, středně dávkovaný metotrexát Brentuximab vedotin ⁴²³ Mogamulizumab ⁴²⁴ Pembrolizumab ^{425, 426} Alemtuzumab Alogenní transplantace kostní dřeně Polychemoterapie (CHOP, ICE, CMED)

⁴²²ZINZANI PL, BONTAPALLY V, HUEBNER D et al. *Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: cutaneous T-cell lymphomas*. Crit Rev Oncol Hematol. 2016;99:228–40

⁴²³PRINCE HM, YH K, HORWITZ SM et al. *Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial*. Lancet. 2017 Aug 5;390(10094):555–566

⁴²⁴KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L et al. *Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphomas (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol 2018 Sep;19(9):1192–204

⁴²⁵KHODADOUST MS, ROOK AH, PORCU P et al. *Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study*. J Clin Oncol. 2020;38:20-28

⁴²⁶nutně schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Obecné poznámky k terapii:

- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nizkodávkovaným metotrexátem).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě; v ČR je v současné době preskripcí vázaná na dermatologická centra (viz kapitola XXV.5)
- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je indikovaná u erythrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
- **Liposomální doxorubicin** v monoterapii⁴²⁷
- **Brentuximab vedotin** je indikován v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů.
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby⁴²⁸
- **Alemtuzumab** je indikovaný hlavně u krevního postižení (B2: atypické Sézaryho buňky $\geq 1000/\mu\text{l}$)⁴²⁹
- **Povrchové ozáření elektrony (celotělové, lokální):** konvenční dávka elektronovým svazkem o energii 6-9 MeV (v závislosti na hloubce kožního postižení) je 30-36 Gy aplikovaná během 8-10 týdnů v režimu cyklů s ozářením v tzv. nástavách. Na "poddávkované" oblasti (perineum, plantární povrchy, vnitřní stehna, inframamární oblasti, \pm skalp) se podává boost; nizkodávkované režimy (10-12 Gy) mají lepší toxický profil, kratší délku léčby, možnost opakovaných aplikací u progredujících/relabujících MF⁴³⁰
- **Polychemoterapie (CHOP, CHOP-like)** je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.
- ICE nebo CMED může být použit také jako „přemostující“ léčba k navození CR/PR před alogenní transplantaci krvetvorných buněk.
- **Autologní transplantace** není u MF indikovaná. (je zatížena téměř 100% rizikem časného relapsu do 6 měs.)
- U všech nemocných do 65 let věku s pokročilým stádiem MF (s nebo bez rizikových faktorů) je po selhání dvou liniích systémové terapie nutné zvážit indikaci **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Pacienta konzultovat s transplantačním centrem.

⁴²⁷ASSAF C, BECKER JC, BEYER M et al. *Treatment of advanced cutaneous T-cell lymphomas with non-pegylated liposomal doxorubicin – Consensus of the lymphoma group of the Working Group Dermatologic Oncology.* Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 2013. 11: 338-347

⁴²⁸nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴²⁹dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP

⁴³⁰KING BJ et al. *Skin Directed Radiation Therapy for Cutaneous Lymphoma: The Mayo Clinic Experience.* J. Am. Acad Dermatol. 2019

XI.7.2 Sézaryho syndrom

Obecná poznámky

- SS představuje 3 % všech primárních kožních lymfomů s roční incidencí 0,2-0,4 případy na 1 milion obyvatel v ČR.
- charakteristické diagnostické rysy: leukemické postižení klonálními CD4+ T-buňkami (naplňující B2 kritérium), erythrodermie, lymfadenopatie, (histologie kůže často nespecifická), doplňující příznaky: pruritus, exfoliativní erythrodermie/dermatitida, alopecie, palmoplantární keratodermie, ektropion, ragády, hypotermie.
- V ISCL/EORTC klasifikaci (III.4.4) odpovídá SS klinickému stádiu > IVA.
- Onemocnění je zatíženo významným dopadem na kvalitu života pacienta a jeho blízkých
- Prognóza: 5leté přežití 39,5 %, medián přežití 2,5 - 4,0 roky (v závislosti na klonální heterogenitě a nádorovém objemu).
- Pacienti se SS jsou léčeni v CIHP.

Principy léčby

- léčbou volby je „imunitní odpověď šetřící“ terapie
- Součástí komplexní péče je podpurná a časná paliativní péče (péče o kůži a rány, anti-stafylokoková profylaxe a léčba infekcí, léčba pruritu, bolestí, poruch spánku a deprese, léčba nežádoucích účinků léčby).

	1. linie léčby	2. linie léčby
Sézary syndrom	ECP Chlorambucil + prednison Systémová imunomodulační léčba: <ul style="list-style-type: none">• Interferon-α• Bexaroten Chlorambucil + prednison ⁴³¹ Nízkodávkovaný metotrexát	Bexaroten Alemtuzumab ⁴³² Brentuximab vedotin Mogamulizumab ⁴³³ Pembrolizumab ^{434, 435} Alogenní transplantace kostní dřeně Chemoterapie <ul style="list-style-type: none">• Monochemoterapie (gemcitabin, metotrexát, liposomální doxorubicine)• Polychemoterapie (ICE, ICE, CMED, CHOP)

⁴³¹WINKELMANN RK, DIAZ-PEREZ JL, BUECHNER SA *The treatment of Sézary syndrome*. J. Am. Acad Dermatol. 1984;10(6):1000-1004

⁴³²STEWART JR, DESAI N, RIZVI S et al. *Alemtuzumab is an effective thirdline treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sézary syndrome: a systematic review*. Eur J Dermatol. 2018 Dec 1;28(6):764–774

⁴³³KIM YH, BAGOT M, PINTER-BROWN L et al. *Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphomas (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol 2018 Sep;19(9):1192–204

⁴³⁴KHODADOUST MS, ROOK AH, PORCU P et al. *Pembrolizumab in relapsed and refractory mycosis fungoides and Sézary syndrome: a multicenter phase II study*. J Clin Oncol. 2020;38:20-28

⁴³⁵nutně schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Poznámky:

- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)**, samotná nebo v kombinaci se systémovou imunomodulační léčbou (interferon, bexaroten) je 1. linií léčby
- Systémová léčba **modifikátory imunitní odpovědi** může být samotná nebo kombinovaná mezi sebou (interferon + bexaroten) anebo kombinovaná se systémovou cytotoxickou léčbou (nizkodávkovaným metotrexátem, chlorambucilem).
- Systémová imunomodulační léčba může být samotná (v monoterapii) nebo kombinovaná (interferon + bexaroten).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě, preskripce je v současné době v ČR vázaná na vybraná dermatologická centra viz XXV.5.
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.⁴³⁶
- **Alemtuzumab** samostatně nebo v kombinaci s ECP.⁴³⁷
- **Polychemoterapie** je indikovaná pouze s paliativním cílem péče a nebo jako „přemostňující“ léčba před alogenní transplantací krevetvorných buněk.
- U všech nemocných do 65 let věku je nutné zvážit indikaci **alogenní transplantace krevetvorných buněk** s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Případ konzultovat s transplantačním centrem.

⁴³⁶nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴³⁷dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP

XI.7.3 Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- Představují 25 % kožních T buněčných lymfomů, 10 % všech PCL.
- Zahrnují:
 - Lymfomatoidní papulózu (LyP, typ A-F, LyP s 6p25)
 - Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)
- Staging CD30+ LPD se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz III.4.5).
- Diferenciální diagnóza: sekundární kožní diseminace systémového ALCL, CD30+ velkobuněčná transformace mycosis fungoides (CD30+LCT MF).

XI.7.3.1 Lymfomatoidní papulóza

Obecné poznámky

- chronické a „self-limited“ onemocnění (není shoda, zda se jedná o maligní onemocnění)
- klinicky je charakterizovaná červeno-hnědými papulami a noduly menšími než 2 cm
- Iničiální vyšetření: KO+diff., biochemické testy s LDH, ostatní stágingová vyšetření se provádí pouze při podezření na systémové postižení sekundárním lymfoproliferativním onemocněním.
- Nutné celoživotní sledování pro 10-30% riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění.
- Prognóza: 5leté přežití 100 %.

Principy léčby

Solitární, limitované postižení nebo asymptomatické onemocnění	Sledování Léčba cílená na kůži: <ul style="list-style-type: none">• topické kortikoidy• fototerapie (UVB, PUVA)
Multifokální, difuzní postižení nebo symptomatické onemocnění	Systémová léčba: <ul style="list-style-type: none">• LD methotrexát (5-40 mg/týden)• retinoidy (bexaroten)• brentuximab vedotin^{*438, 439}

*nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Pozn:léčebné intervence neovlivňují riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění

⁴³⁸DUVIC M, TETZLAFF MT, GANGAR P et al. *Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis.* J Clin Oncol. 2015;33(32):3759-3765

⁴³⁹LEWIS DJ, TALPUR R, HUEN AO et al. *Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results.* JAMA Dermatol. 2017;153(12):1302-1306

XI.7.3.2 Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)

Obecné poznámky

- příznaky: velké rychle rostoucí často ulcerující tumory, ve 20 % případů je multifokální kožní postižení
- negativní prognostické faktory: manifestace multifokálním kožním postižením, časný relaps na kůži, progresse s uzlinovým postižením
- prognóza: 5leté přežití 93-95 %, PCALCL s ELD (vícečetné kožní postižení na jedné končetině) má 5leté přežití 76 %

Principy léčby:

Stádium PCALCL (TNM)	1. linie	2. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze T1-T2aN0M0	Léčba cílená na kůži: <ul style="list-style-type: none"> • lokální radioterapie • chirurgická excize Systémová léčba: <ul style="list-style-type: none"> • LD methotrexát (≤ 100 mg/tý) 	Systémová léčba: <ul style="list-style-type: none"> • LD methotrexát • retinoidy (bexaroten) • brentuximab vedotin⁴⁴⁰
Multifokální, generalizované kožní léze T2b-T3bN0-3M0-1	Léčba cílená na kůži: <ul style="list-style-type: none"> • lokální radioterapie Systémová léčba: <ul style="list-style-type: none"> • LD methotrexát (≤ 100 mg/tý) 	Léčba cílená na kůži: <ul style="list-style-type: none"> • lokální radioterapie Systémová léčba: <ul style="list-style-type: none"> • brentuximab vedotin^{*441} • retinoidy (bexaroten) • gemcitabin • CHOP, CHOEP Alogenní transplantace
Systémový ALCL se sekundárním kožním postižením	Polychemoterapie (viz. kap.VIII.1)	
<i>*nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</i>		

Poznámky:

- polychemoterapie u PCALCL nemá evidenci pro indikaci

⁴⁴⁰PRINCE HM, KIM YH, HORWITZ SM et al. *Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial.* Lancet. 2017;390:555-66

⁴⁴¹DUVIC M, REDDY SA, PINTER-BROWN L et al. *A phase II study of SGN-30 in cutaneous anaplastic large cell lymphoma and related lymphoproliferative disorders.* Clin Cancer Res. 2009;15(19):6217-6224

XI.7.4 Primární kožní periferní T-buněčný lymfom – nespecifikovaný a vzácné podtypy CTCL

- Představují méně než 5 % CTCL.
- Heterogenní skupina onemocnění s rozdílnými klinicko-patologickými rysy, rozdílným chováním a prognózou.
- Staging těchto onemocnění se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz III.4.5).
- Léčba se řídí biologickým chováním konkrétního podtypu CTCL.
- U agresivních podtypů (primární kožní periferní T-buněčný lymfom – neurčený, primární kožní γ/δ T-buněčný lymfom, mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom - nosní typ) je indikována specifická léčba, vč. alogenní transplantace kostní dřeně, v CIHP.

XI.7.5 Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)

Primární kožní B-buněčné lymfomy podle WHO-HEM5 klasifikace 2022:

- primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)
- primární kožní lymfoproliferativní nemoc marginální zóny (PCMZLPD; vyčleněný z MALT lymfomů)
- primární kožní difúzní velkobuněčný B lymfom - končetinový typ (PCLBCL-LT)
- EBV-pozitivní mukokutánní vřed
- intravaskulární velkobuněčný B-buněčný lymfom

Systémové B-buněčné lymfomy s častým kožním postižením:

- lymfom z malých lymfocytů / chronická lymfocytární leukemie
- plazmablastický lymfom

Obecné poznámky:

- roční incidence v ČR: 2-3 případy na 1 milion obyvatel
- nejčastějším podtypem CBCL je primární kožní folikulocentrický lymfom
- Staging CBCL se provádí podle ISCL/EORTC klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS (viz **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**).
- iniciální staging je nutný k vyloučení systémového onemocnění, rozdílný pro konkrétní podtypy CBCL
- s výjimkou skupiny agresivních PCLBCL-LT mají ostatní CBCL (PCFCL a PCMZL) velmi dobrou prognózu

XI.7.5.1 Primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)

Charakteristika

- Příznaky: solitární nebo vícečetné kožní tumory nebo plaky s predilekční lokalizací ve kšticích, na čele nebo na trupu, velmi vzácně na dolních končetinách.
- Vícečetná ložiska se vyskytují u menšiny pacientů, neznamenaají horší prognózu.
- Kožní relapsy jsou relativně časté (> 30 - 40 %), systémová diseminace je velmi vzácná.
- Prognóza: 5leté přežití > 95 % (bez ohledu na histopatologický nález, přítomnost t(14;18) anebo expresi BCL2), končetinové postižení zhoršuje prognózu.

Principy léčby

- Léčba se řídí klinickým stádiem (rozsahem) onemocnění. Léčbu vyžadují symptomatická solitární anebo mnohočetná kožní ložiska (bolest, svědění, rychlý růst lézí, systémové postižení)

Stádium PCFCL (TNM)	1. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze T1-T2aN0M0	sledování (ne u velkého končetinového tumoru) lokální kortikosteroidy lokální „low-dose“ radioterapie chirurgická excize intraleziózní rituximab*, kortikosteroidy
Multifokální, generalizované kožní léze T2b-T3bN0-3M0-1	multifokální „low-dose“ radioterapie ⁴⁴² rituximab monoterapie systémově* chlorambucil polychemoterapie (R*-COP, R*-CHOP, BR*)
Systémový FCL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz. kap.V.2)

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

- při relapsu onemocnění zvážit opakování původní léčby nebo kombinaci léčebných modalit

⁴⁴²HAMILTON SN, WAI ES, TAN K et al. *Treatment and outcomes in patients with primary cutaneous B-cell lymphoma: the BC Cancer Agency experience.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;87:719-725

XI.7.5.2 Primární kožní lymfoproliferativní nemoc marginální zóny (PCMZLPD)

Charakteristika

- Nově vyčleněna ze skupiny extranodálních MALT-lymfomů (pro odlišné biologické chování); extrémně indolentní
- 2 podtypy onemocnění: IgG a IgM
- Solitární nebo častěji mnohočetná kožní ložiska s predilekční lokalizací u mladších nemocných na trupu a končetinách, u starších nemocných na hlavě a krku
- Kožní relapsy jsou běžné (50 %), systémová diseminace je vzácná.
- U 10 - 42 % pacientů je detekována DNA *Borrelia burgdorferi*.
- Prognóza: 5leté přežití 98 - 100 %.

Principy léčby

- ***Borrelia*-pozitivní** případy PCMZL jsou indikovány k přeléčení **1. linií ATB** před podáním jiné agresivní terapie
- Léčba se řídí klinickým stádiem (rozsahem) onemocnění. Léčbu vyžadují symptomatická solitární anebo mnohočetná kožní ložiska (bolest, svědění, rychlý růst ložisek, systémové postižení)

Stádium PCMZLPD (TNM)	1. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze T1-T2aN0M0	sledování (ne u velkého končetinového tumoru) antibiotika lokální kortikosteroidy lokální „low-dose“ radioterapie chirurgická excize intraleziálně rituximab*, kortikosteroidy
Multifokální, generalizované kožní léze T2b-T3bN0-3M0-1	rituximab monoterapie systémově* chlorambucil liposomální doxorubicin ⁴⁴³ (± rituximab*) polychemoterapie (R*-COP)
Systémový MZL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz. KapV.4)

* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁴³nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XI.7.5.3 Primární kožní velkobuněčný B lymfom, končetinový typ (PCLBCL – LT)

Charakteristika skupiny

- Onemocnění starších nemocných (> 80 let věku), častěji u žen.
- Příznaky: solitární nebo vícečetná červená nebo namodralá tumorózní ložiska v typické lokalizaci na dolních končetinách (v 10 až 15 % se vyskytuje v jiných lokalizacích).
- molekulární a cytogenetické rysy jako u PCNSL, primární DLBCL testis; non-GCB/ABC podtyp; *MYC* rearanže je přítomna u 30 až 40 % případů
- Často a časně systémově diseminuje, vč. postižení CNS.
- Prognóza: 5leté přežití je 50 až 60 %; mnohočetné kožní postižení, inaktivace CDKN2A a mutace MYD88 L265P zhoršují prognózu.

Principy léčby

- shodné s léčbou systémového DLBCL, CNS profylaxe není indikována

<p>Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění <i>u pacienta schopného absolvovat léčbu s antracykliny</i></p>	<p>8x rituximab + 6x CHOP + radioterapie</p>
<p>Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění <i>u pacienta neschopného absolvovat léčbu s antracykliny</i></p>	<p>paliativní chemoterapie</p>
<p>Solitární nebo lokalizované kožní léze <i>u pacienta s významnou komorbiditou</i></p>	<p>radioterapie</p>

Poznámky:

- léčba relapsu se řídí výkonnostním stavem a komorbiditami nemocného:
 - salvage platinový nebo gemcitabinový režim s vedením k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk (příp. zvažení alogenní transplantace).
 - lenalidomid (v případě biologického podtypu ABC, resp. nonGC)⁴⁴⁴ ibrutinib⁴⁴⁵ (v případě mutace MYD88)⁴⁴⁶

⁴⁴⁴nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XII. Hodgkinův lymfom

XII.1 Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)

Charakteristika skupiny^{447,448,449,450,451}

- Je vzácným (asi 5 % všech HL) a zvláštním typem B-lymfomu tradičně zařazovaného mezi Hodgkinovy lymfomy, byť vhodnější a v současnosti navrhovaný název je B-lymfom s nodulární lymfocytární predominancí.
- Je obvykle diagnostikován v **časných stádiích** (~ 80 %) a častěji postihuje mladší muže (~ 75 %), medián věku 37-38 let.
- Oproti klasickému HL má **odlišnou morfologii** (chybí HRS buňky, jsou přítomny diagnostické **LP buňky**), **imunofenotyp** (CD15, CD30 negativní, **CD20 pozitivní**) i biologické vlastnosti.
- Důležité je imunomorfologické stanovení variant ("growth pattern") A-F které se liší manifestací a klinickým průběhem.
- Zatímco nejčastější varianty A a B jsou typicky diagnostikovány v časném stádiu a mají **indolentní průběh**, varianty C-F se častěji diagnostikují v pokročilých stádiích a mají agresivnější manifestaci.
- Profil genové exprese je velmi podobný velkobuněčnému B-lymfomu bohatému na T-lymfocyty a histiocyty (THRLBCL).
- V léčbě se používá rituximab samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií
- Obecně dobrá prognóza bez ohledu na klinické stádium.
- Na rozdíl od klasického HL častější pozdní relapsy a riziko transformace do agresivního lymfomu (nejčastěji THRLBCL, DLBCL).
- V průběhu sledování nemoci se mohou objevovat i benigní příčiny lymfadenopatie, jako například progresivní transformace germinálních center (PTGC), proto je histologická verifikace suspektního relapsu NLPHL vždy důrazně doporučována.

⁴⁴⁵GUPTA E, ACCURSO J, SLUZEVICH J et al. *Excellent out-come of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type*. Rare Tumors. 2015;7:6067

⁴⁴⁶nutně schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁴⁷NOGOVÁ L et al. *Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Stud Group*. J Clin Oncol. 2008; 26: 434–439

⁴⁴⁸GERBER NK, ATORIA CL, ELKIN EB, YAHALOM J *Characteristics and outcomes of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma versus those with classical Hodgkin lymphoma: a population-based analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 May 1;92(1):76-83

⁴⁴⁹ALAGGIO R, AMADOR C, ANAGNOSTOPOULOS I et al. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms*. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1720-1748

⁴⁵⁰HARTMANN S, EICHENAUER DA. *Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: pathology, clinical course and relation to T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*. Pathology (January 2020) 52(1), pp. 142–153

⁴⁵¹FAN Z, NATKUNAM Y, BAIR E et al. *Characterization of variant patterns of nodular lymphocyte predominant hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation*. Am J Surg Pathol. 2003;27:1346–56

XII.1.1 NLPHL – léčba 1. linie^{452,453}

Stádium IA	<ol style="list-style-type: none">1. Observace (pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna)2. Radioterapie involved field (RT IF) nebo involved site (IS) 30 Gy
Stádium IIA bez rizikových faktorů	Záleží na lokalizaci a rozsahu postižení <ol style="list-style-type: none">3. IF RT 30 Gy4. 2x R-ABVD + IF RT / IS RT 20 Gy5. 4x rituximab q1w + RT 30 Gy (pro pac. nevhodné k chemoterapii)6. 4-6x R-COP (pro lokalizace nevhodné k RT)
Stádium IIA s rizikovými faktory Stádium IB/IIB	Obecně kombinovaná léčba (CMT) obsahující rituximab (4 – 6 cyklů) <ol style="list-style-type: none">1. R-COP ± IF/IS RT 30 Gy2. R-CHOP ± IF/IS RT 30 Gy3. R-ABVD ± IF/IS RT 30 Gy
Stádium III/IV A nebo B	Rituximab + chemoterapie (6 cyklů) <ol style="list-style-type: none">1. R-CHOP2. R-ABVD3. R-COP

⁴⁵²FANALE M. *Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:406-13

⁴⁵³EICHENAUER DA, PLUTSCHOW A, FUCHS M et al. *Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group.* J Clin Oncol. 2015;33:2857-2862

XII.1.2 NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

Principy léčby: volba léčby závisí na rozsahu a časnosti relapsu

- observace (asymptomatictí pacienti, vysoké riziko onkologické léčby)
- radioterapie 30 Gy
- **rituximab v monoterapii** (4 dávky v týdenních odstupech)⁴⁵⁴ s následnou **udržovací léčbou** rituximabem každých 6 měsíců po dobu 2 let⁴⁵⁵
- **rituximab**⁴⁵⁶ v kombinaci s chemoterapií (**R-COP, R-CHOP, R-ABVD**) – dle režimu použitého v předchozí linii
- **rituximab + bendamustin**⁴⁵⁷
- konvenční záchranná chemoterapie se směřováním k vysokodávkované chemoterapii + autologní SCT (při opakovaném relapsu, časném relapsu, podezření na transformaci)

XII.1.3 NLPHL – transformace do DLBCL

- **R-CHOP** (pokud R-CHOP nebo R-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby).⁴⁵⁸
- Pokud byl podán R-CHOP v předchozích liniích léčby: **R-ICE** nebo podobný platinový režim (např. **R-DHAP**) podávaný u relabovaného DLBCL s následnou vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT.⁴⁵⁹

⁴⁵⁴nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁵⁵SCHULZ H et al. Rituximab in relapsed lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood. 2008; 111: 109–111

⁴⁵⁶nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁵⁷PRUSILA REI, HAAPASAARI KM, MARIN K et al. R-bendamustine in the treatment of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. Acta Oncol. 2018;57(9):1265-1267

⁴⁵⁸rituximab - nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁵⁹rituximab - nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XII.2 Klasický Hodgkinův lymfom

Charakteristika skupiny⁴⁶⁰

XII.2.1.1 Počáteční stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádium I, II bez rizikových faktorů

XII.2.1.2 Intermediární stádia

Charakteristika skupiny

- stádium IA, IB, IIA a stádium IIB **jen s rizikovými faktory c,d** (vysoká FW, postižení ≥ 3 regionů uzlin)

XII.2.1.3 Pokročilá stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádia III, IV a stádium IIB **s rizikovými faktory a, b** (velkým mediastinálním tumorem – MMT a/nebo s extranodálním postižením – E).

⁴⁶⁰EICHENAUER DA et al. *Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5

XII.2.2 Hodgkinův lymfom – léčba 1. linie

XII.2.2.1 Počáteční stádia^{461,462,463,464}

Klinické stadium + RF	Léčba 18-59 let	Léčba ≥ 60let
I-II A/B bez RF	2x ABVD + 20 Gy IS RT	2x ABVD + 20Gy IS RT <i>nebo</i> 2x AVD ⁴⁶⁵ + 20Gy IS RT
*Involved site RF – rizikové faktory		

- Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity
- U PET2 pozit. pacientů po 2 cyklech ABVD je možné zvážit eskalaci na 2 cykly BEACOPP_{esc} + 30 Gy ISRT (viz EORTC studie⁴⁶⁶)

⁴⁶¹FUCHS M et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019; 37: 2835-2845

⁴⁶²RAEMAEKERS JM et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage III Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1188–1194

⁴⁶³ENGERT A, PLÜTSCHOW A, EICH HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2220-7

⁴⁶⁴EICH HT, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010 Sep 20;28(27):4199-206

⁴⁶⁵BEHRINGER K, GOERGEN H, HITZ F et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1418-27

⁴⁶⁶ANDRÉ MPE et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 1;35(16):1786-1794

XII.2.2.2 Intermediární stádia⁴⁶⁷

Klinické stadium + RF	Léčba 18-59 let	Léčba ≥ 60let
<p>I-II A/B s RF: a. MMT ≥ 1/3 šířky hrudníku b. Postižení 3 a více LU skupin c. FW nad 50(A), nad 30 (B tj s B symptomy) d. Extranodální postižení</p> <p>Pozn.: IIB s MMT a/nebo s EN postižením léčba jako pokročilá stádia</p>	<p>2x BEACOPP_{esc} + 2x ABVD: další postup dle PET4: <u>PET4 negat. (DS 1-2):</u> bez RT <u>PET4 pozit. (DS 3-5):</u> IS RT 30 Gy <i>pozn.: PET2 se neprovádí!</i> Alternativa: 2x ABVD: další postup dle PET2: <u>PET2 negat.:</u> 2x ABVD + IS RT 30 Gy</p> <p><u>PET2 pozit.:</u> 2x BEACOPP_{esc} (BEACOPD_{esc}) + IS RT 30 Gy</p>	<p>2x ABVD+2x AVD + IS RT 30 Gy <i>nebo</i> 4x AVD* + IS RT 30 Gy</p>
<p><i>*u preexistujícího plicního onemocnění</i> <i>RF – rizikové faktory</i></p>		

- Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

⁴⁶⁷BORCHMANN P PLÜTSCHOW A KOBE C et al. *PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol. 2021; 22: 223-234

XII.2.2.3 Pokročilá stádia^{468,469,470,471,472,473}

Klinické stadium + RF	Léčba 18-59 let	Léčba ≥ 60 let
III-IV A/B + IIB s MMT a/nebo s EN postižením	2x BEACOPP_{esc} Další postup dle PET2: ^{474,475} PET2 pos (DS 3-5) + 4x BEACOPP_{esc} ⁴⁷⁶ + RT 30 Gy na PET pozit. reziduum (objem menší než IS)	2x ABVD + 4 cykly AVD vynechání bleomycinu u PET2 neg. pac. + RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS)
	PET2 neg (DS 1-2) 2x BEACOPP_{esc}	
	----- Alternativou je podání 6x ABVD nebo 6x BV* + AVD + RT 30Gy na PET+ reziduum -----	
	Alternativou je: 2xABVD Další postup dle PET2: PET2 neg.(Deauville 1-2) 4x ABVD PET2 poz. (Deauville 3-5) 4x BEACOPP_{esc}	

RF – rizikové faktory

Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

⁴⁶⁸BORCHMANN P et al. *PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group*. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802

⁴⁶⁹BORCHMANN P et al. *Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group*. Lancet Oncol. 2017 Apr;18(4):454-463

⁴⁷⁰BORCHMANN P et al. *Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group*. J Clin Oncol. 2011; 29(32):4234-4242

⁴⁷¹DIEHL V et al. *Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease*. N Engl J Med. 2003; 348(24):2386-2395

⁴⁷²KREISSL S, GOERGEN H, BUEHNEN I et al. *PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised, phase 3 trial*. Lancet Haematol. 2021 Jun;8(6): e398-e409.

⁴⁷³CASASNOVAS RO, BOUABDALLAH R, BRICE P et al. *PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study*. Lancet Oncol 2019; 20: 202-215

⁴⁷⁴JOHNSON P et al. *Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma*. N Engl J Med. 2016 Jun 23;374(25):2419-29

⁴⁷⁵ENGERT A et al. *Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial*. Lancet. 2012; 379(9828):1791-1799

⁴⁷⁶VON TRESCOW B et al. *Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 Trial*. J Clin Oncol. 2012; 30: 907-913

Obecné poznámky k terapii pokročilých stádií:

- U pokročilých stádií s velkou nádorovou masou před zahájením chemoterapie zvážit prefázi 40 mg dexamethazonu/den 4 až 7 dní
- **Indikace RT** - 30 Gy/15 frakcí/3 týdny na oblast rezidua se dle výsledku léčebné odpovědi po skončení CHT):
- RT doporučena u pacientů s PET pozitivním reziduem
- u pacientů s PET negativním reziduem RT není nutné podávat
- Zahájení RT doporučeno s odstupem 4 až 6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie, resp. po úpravě počtu leukocytů a trombocytů v krevním obrazu.
- u nemocných st. IV byl prokázán benefit přidání **brentuximab vedotinu**⁴⁷⁷ k chemoterapii AVD oproti chemoterapii ABVD⁴⁷⁸

⁴⁷⁷nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

⁴⁷⁸CONNORS JM et al. *ECHELON-1 Study Group. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma.* N Engl J Med. 2018 Jan 25;378(4):331-344

XII.2.3 Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu

Obecné poznámky:^{479,480,481,482}

- nutná vždy **histologická verifikace**, pokud možná
- **ASCT jako záchranná léčba** zlepšuje přežití bez relapsu (PFS a EFS) ve srovnání s netransplantačním postupem⁴⁸³. Z hlediska celkového přežití (OS) byl pozorován trend lepšího OS ve prospěch ASCT, ale rozdíl není statisticky významný. ASCT je standardně doporučena v 1. relapsu kromě případů lokalizovaného relapsu, kdy je možné zvážit IFRT, nebo u pacientů s pozdním relapsem v časném stádiu, kdy je možné zvážit chemoterapii (např. BEACOPP_{esc}).

Nemocní s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) <u>vhodní/indikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT</u>	
Záchranná („salvage“) chemoterapie:	
<ul style="list-style-type: none"> • 2x DHAP (nebo 2x ESAP, ICE, GDP), dle PET/CT další postup 	
Při dosažení CR (Deauville skóre 1-3)	<ul style="list-style-type: none"> • BEAM/TEAM + autoSCT ± IS RT ± konsolidace brentuximab vedotinem
Při dosažení PR + SD (Deauville skóre 4 a 5)	<ul style="list-style-type: none"> • možno podat chemoterapii 2. linie (např. 2-3x BEGEV nebo GVD) - při dosažení CR/PR + BEAM/TEAM + autoSCT ± IS RT ± konsolidace brentuximab vedotinem - při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
Při progresi (PD)	<ul style="list-style-type: none"> • 2. linie salvage chemoterapie (2-3x BEGEV⁴¹⁵ nebo GVD), - při dosažení CR/PR BEAM/TEAM + autoSCT ± IS RT ± konsolidace brentuximab vedotinem - při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
po autoSCT zvážit konsolidaci BV - max. 16 cyklů dle přítomnosti RF)	

⁴⁷⁹MOCIKOVÁ H et al. *Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu - doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom.* Klin Onkol. 2016; 29(5):342-346

⁴⁸⁰MOCIKOVÁ H et al. *Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk* Klin Onkol. 2014;27(6):424-428

⁴⁸¹YOUNES A et al. *Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas.* N Engl J Med. 2010; 363:1812-1821

⁴⁸²MOSKOWITZ CH et al. *Normalization of pre- ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma.* Blood. 2012;119:1665-1670

⁴⁸³MORSCHHAUSER F et al. *Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group.* J Clin Oncol. 2008;26:5980-5987

Nemocní s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) <u>nevhodní/neindikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení • Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin* atd.) <p>U nemocných nevhodných k chemoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin * (hrazen jen v případě nemožnosti podat nivolumab nebo po jeho podání) - podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) • Nivolumab* • Pembrolizumab* • Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)
Nemocní s 2. relapsem/progresí (> 65 let) <u>nevhodní k salvage chemoterapii a autoSCT (3. linie léčby)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení • Brentuximab vedotin - podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) • Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*) – dle předchozí linie • Nivolumab* • Pembrolizumab* • Paliativní terapie (gemcitabin + dexamethason, radioterapie)
<p><small>* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</small></p>

Rizikové faktory pro konsolidaci brentuximab vedotinem:

- Nemocní s časným relapsem < 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**
 - Nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET **nebo**
 - Extranodální onemocnění u relapsu před ASCT **nebo**
 - B symptomy u relapsu před ASCT **nebo**
 - Dvě nebo více předchozích záchranných terapií
- ➔ výsledky post-hoc analýzy registrační studie naznačují zvýšený klinický přínos pro pacienty se dvěma nebo více rizikovými faktory

XII.2.4 Léčba relapsu/progrese HL po ASCT

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem/progresí HL po autoSCT	
<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin - monoterapie max. 16 cyklů nebo v kombinaci s chemoterapií např. s bendamustinem; brentuximab vedotin je hrazen ZP pouze při nemožnosti podat nivolumab, při alergii na nivolumab, event. po selhání léčby nivolumabem; podávat pouze u nemocných nepředléčených brentuximab vedotinem • Nivolumab • event. nivolumab* s brentuximab vedotinem* • Pembrolizumab* 	
Při dosažení CR/PR	<ul style="list-style-type: none"> • zvážit alogenní SCT • možno zvážit pouze observaci při dosažení CR po brentuximab vedotinu • možno zvážit pokračování léčby nivolumabem při dosažení CR do progrese/toxicity
Při dosažení SD či při progresi + následná progrese	<ul style="list-style-type: none"> • zvážení zařazení do klinického hodnocení <p>Možnosti léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin (pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) • Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*, bendamustin* s brentuximabem*) – dle předchozích linií ± alogenní SCT • Nivolumab (pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) • Pembrolizumab*(dle předchozí léčby) • Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, COPP, radioterapie)
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.	

XIII. Postavení transplantací v léčbě lymfomů

Všechna uváděná „transplantační“ doporučení (včetně doporučení ČHS a EBMT) slouží (zejména u alogenních transplantací) pouze jako vodítko, vždy je důležité individuální posouzení indikujícím pracovištěm (transplantačním centrem).

XIII.1 Autologní transplantace v léčbě lymfomů

XIII.1.1 Standardní indikace

- konsolidace indukční terapie u **MCL, primárního CNS velkobuněčného lymfomu**
- konsolidace indukční terapie u **DLBCL a T-lymfomů, kteří dosáhli pouze PR** po indukční chemoterapii
- chemosenzitivní relapsy u DLBCL, T-NHL, Burkittova lymfomu, MCL, FL, MZL a u Hodgkinova lymfomu. Vždy zvážit v kontextu případné indikace terapie CAR-T (FL, DLBCL, MCL)

XIII.1.2 Individuální indikace (klinická možnost)

Při indikaci nutno zvážit rizikové faktory i další možnosti léčby. Ideálně zařazovat do klinických studií.

- konsolidace indukční terapie u „**agresivních**“ nebo nepříznivě probíhajících lymfomů s **vysokým klinickým či biologickým rizikem** (DLBCL s AA IPI 2-3, „double-hit“ – HGBCL - či „double-expressors“ DLBCL, všechny T-lymfomy, Burkittův lymfom, lymfoblastový lymfom),
- chemosenzitivní relapsy u $WM \geq CR2$
- chemorefrakterní relapsy u „agresivních lymfomů (DLBCL, HGBCL, ALCL, HL) či u **indolentních lymfomů** (FL, MCL) – přístup sloužící především jako tzv. „bridging“ k získání času a zvážení možné inovativní léčby. V těchto indikacích nutno vždy zvážit v kontextu případné indikace CAR-T.

Zvláštní kategorií jsou transplantace v rámci klinického protokolu, či tzv. **vývojové indikace**. Jsou uvedeny v tabulce doporučení ČHS a ČOS, respektive EBMT.

XIII.1.3 Podmínky pro autologní transplantaci

- dobrý klinický stav pacienta
- věk do 65-70 let (dle biologického stavu, ve výjimečných případech i nad 70 let)

XIII.2 Alogenní transplantace v léčbě lymfomů

Za **standardní indikaci** lze považovat chemosenzitivní relaps po předchozí autologní transplantaci u nemocných s MCL, PTCL, FL, DLBCL a HL. V případě MCL, FL a DLBCL nutno indikaci hodnotit v kontextu případné CAR-T léčby.

Individuální indikaci k alogenní transplantaci je vhodné zvážit u následujících skupin:

- nemocní **se selháním primární indukční léčby** u prognosticky nepříznivých lymfomů (MCL, PTCL při nedosažení CR)
- nemocní s **relapsem** FL, SLL/CLL, MCL, PTCL, DLBCL, HL v situaci, kdy je relaps časný a chemoterapie (včetně ASCT) nedává naději na dlouhodobou remisi či nebylo-li možné autologní transplantaci provést (např. nevyplavení krvetvorných buněk). U B-NHL (FL, DLBCL, MCL) vždy zvážit v kontextu CAR-T léčby.
- nemocní s LBL/Burkittovým lymfomem bez dosažení kompletní remise nebo s pozitivní reziduální chorobou
- nemocní s prognosticky nepříznivou Waldenströmovou makroglobulinémií
- nemocní s relapsem po CAR-T

XIII.2.1 Podmínky pro alogenní transplantaci

- Nalezení vhodného dárce v rodině (shodný sourozenec, haploidentický příbuzný) nebo nepříbuzného dárce v registru

Pozn: Za dobrou shodu u nepříbuzenského dárce je považována vzájemná shoda při HLA vyšetření při vysokém rozlišení **9/10 a 10/10**.

- splněna indikační kritéria dle ČHS/EBMT (viz tabulky dále)
- dobrý klinický a biologický stav pacienta
- dobrá spolupráce s pacientem

XIII.2.2 Způsob provedení

- alogenní transplantace s myeloablativním přípravným režimem
- alogenní transplantace s redukováným přípravným režimem

XIII.3 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk dle doporučení ČHS a ČOS

Upraveno dle Snowden et al . Bone Marrow Transplant 2022⁴⁸⁴

DISEASE	DISEASE STATUS	MSD allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto	CAR-T
DLBCL	CR1 (intermediate/high IPI at dx)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I	GNR/III
	Untested relaps	GNR	GNR	GNR	GNR	S/I
	Chemosensitive early relapse, ≥CR2	CO/II	CO/II	D/III	CO/I	S/II
	Chemosensitive late relapse, ≥CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/II	CO/II
	Chemosensitive relapse after auto-HSCT failure	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	S/II
	Refractory disease	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/I	S/I
	Primary CNS lymphoma	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II	D/III
MCL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I	GNR/III
	CR/PR>1, prior auto-HSCT no	CO/III	CO/III	D/III	CO/II	S/II
	CR/PR>1, prior auto-HSCT yes	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	S/II
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	S/II
FL	CR1, untransformed	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II	GNR/III
	CR1, transformed to high-grade lymphoma	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III	GNR/II
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II	GNR/III
	≥CR2 after auto-HSCT failure	S/II	S/II	D/III	GNR/III	CO/II
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	CO/II
WM	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	GNR/III
	Poor risk disease	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III	GNR/III
PTCL	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II	GNR/III
	Chemosensitive relapse, ≥CR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II	GNR/III

⁴⁸⁴SNOWDEN et al: *Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022*, Bone Marrow Transplantation volume 57, pages 1217–1239 (2022)

Primary CTCL	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	GNR/III
	EORTC/ISCL Stages I–IIA (Early)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
HL	EORTC/ISCL Stages IIB–IV (Advanced)	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III	GNR/III
	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I	GNR/III
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I	GNR/III
	Chemosensitive relapse, prior auto-HSCT	S/II	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	CO/III	GNR/III

Vysvětlivky a zkratky:

CO	clinical option	Léčebná možnost = může být provedena po pečlivém zhodnocení rizika a přínosu, individuální indikace
CR 1, 2, 3		Kompletní léčebná odpověď 1, 2, 3
D	developmental	Ve stádiu vývoje = jsou potřebné další klinické studie
GNR	generally not recommended	Není doporučeno
S	standard of care	Standard péče = u vhodných pacientů standardně indikována
Alternative donor alloHSCT	Haploidentický dárce, Cord-blood transplantace, nepříbuzný dárce se shodou <9/10	
Well-matched unrelated donor	10/10 či 9/10 shodný dárce (je-li neshoda v DQB1 lokusu)	

XIV. Radioterapie u maligních lymfomů

XIV.1 Obecný úvod

- RT je většinou doplňková metoda k systémové léčbě
- Principy užití RT:
 - kratší systémová léčba (2-4 cykly) + obligatorní RT na oblast původního postižení (například časná a středně pokročilá stadia HL)
 - samostatná RT s **kurativním záměrem**:
 - časná stadia indolentních lymfomů
 - st. IA NHLPL bez rizikových faktorů
 - intenzivnější systémová léčba (6 a více cyklů) + fakultativní RT na vstupně rizikové oblasti či na reziduum po systémové léčbě (pokročilá stadia HL, NHL)

XIV.2 Základní principy radioterapie

- Důraz kladen na redukci rizik RT (především pozdní toxicity u prognosticky příznivých případů)
- Správná definice cílového objemu, celkové dávky a ozařovací techniky
- Standardem v definici cílových objemů u časných a středních stadií nodálních lymfomů je technika **involved-site (IS RT)**, oproti ozáření pouze vstupně postižených uzlin (**involved node RT - IN RT**) nabízí větší benevolenci při definování cílového objemu v oblastech bez možnosti přesné lokalizace původního postižení (předléčebné PET/CT v jiné než ozařovací poloze znamenající obtížnou fúzi obrazu s plánovacím CT)
- V kombinaci s intenzivnější systémovou léčbou je cílový objem dále redukován na ozáření rezidua, oblasti původního bulku či rizikové oblasti (kostní ložisko)
- Cílový objem rozsahu **involved field (IF-RT)** je již nově doporučován pouze výjimečně. V situacích, kde je RT samostatnou léčebnou metodou (bez systémové léčby) je nově preferován také přístup IS-RT⁴⁸⁵. Jedná se například o pacienty st. IA bez RF u NHLPL, samostatnou RT v léčbě lokalizovaného relapsu HL nebo NHL, indolentní NHL st. I-II.

⁴⁸⁵DABAJA BS, NG AK, TEREZAKIS SA ET AL. *Making Every Single Gray Count: Involved Site Radiation Therapy Delineation Guidelines for Hematologic Malignancies*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020;106(2):279-281

XIV.2.1 Definice cílových objemů (extended-field, involved-field, involved-node)

XIV.2.1.1 Extended-field (EF RT)

Zahrnuta celá oblast původního postižení + sousední oblasti s rizikem subklinického postižení.

Definice EF RT:

- **mantle technika:** nadbrániční uzlinové oblasti (mediastinální, hilové, axilární, supraklavikulární, infraklavikulární, krční, submandibulární, okcipitální, nuchální)
- **obrácené Y** (\pm slezina s hilem): podbrániční uzlinové oblasti paraaortální, pánevní, inguinální, femorální
- **total nodal irradiation (TNI)** = mantle + obrácené Y
- **total lymphoid irradiation (TLI)** = mantle + obrácené Y + slezina
- **subtotal nodal irradiation (STNI)** = TNI bez pánevních, inguinálních a femorálních uzlin; tj. pouze mantle + paraaortální LU

XIV.2.1.2 Involved-field RT (IF RT)

Zahrnuty jsou celé postižené oblasti (regia) mízních uzlin. Od použití této definice cílového objemu se nyní odstupuje. Použití IF RT lze individuálně zvážit u pacientů s limitovaným postižením a omezenou možností salvage léčby především v situaci, kde větší rozsah RT není spojen se signifikantním navýšením toxicity. Dále též u pacientů se suboptimálním vstupním stagingem (CT, MRI např. u pacientek diagnostikovaných v graviditě, PET/CT s výraznou aktivitou hnědého tuku, která znemožňuje zhodnotit přesný rozsah nadbráničního postižení a jiné) a z toho vyplývajícím nejasným rozsahem iniciálního postižení (postižení jednotlivých etází krčních uzlin, axilárních uzlin a jiné).

Definice IF RT:

- Několik definic rozsahu RT dle různých studijních skupin, (např. studijní skupiny EORTC/GELA, GHSG, MSKCC (Yahalom, Mauch) pro CALGB, Nordic Lymphoma Group, BCCA University British Columbia atd.).
- V ČR je doporučeno užití definic dle **MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) pro CALGB (Cancer and Leukemia Group B)**.

XIV.2.1.2.1 Nodální postižení-definice IF RT dle MSKCC pro CALGB⁴⁸⁶

NADBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ

Jednostranné krční uzliny

- pokud jsou postižené supraklavikulární LU, ozařuje se celý region včetně horních krčních LU pokud jsou postižené supraklavikulární LU jako součást postižení mediastina - je chráněna oblast nad laryngem - tj. neozářuje se oblast horního krku
- horní okraj: 1-2 cm nad dolní okraj proc. mastoideus a polovinou brady
- dolní okraj: 2 cm pod spodní část klavikuly
- laterálně: mediální 2/3 klíční kosti
- mediálně:
 - pokud iniciálně postiženy supraklavikulární LU: ipsilaterální proc. transversus obratlových těl kromě situace, kdy je iniciálně přítomno postižení mediálních krčních LU – zde zavzít celé obratlové tělo
 - pokud iniciálně postiženy supraklavikulární LU: kontralaterální proc. transversus, pro st. I – možné stínit larynx a obratlová těla nad laryngem (pokud nebyly postižené mediální krční LU)

Oboustranné krční uzliny

- horní okraj: 1-2 cm nad dolní okraj proc. mastoideus
- dolní okraj: kaudálně 2 cm pod dolní okraj klavikuly
- laterálně: mediální strana 2/3 klíční kosti

Axilární IF (včetně ipsilaterálních infraklavikulárních a supraklavikulárních uzlin)

- Horní okraj: C5-C6
- Dolní okraj: úroveň dolního konce lopatky nebo 2 cm pod nejkaudálnější axilární uzlinu
- Mediálně: ipsilaterální proc. transversus obratlových těl, pokud jsou postižené i supraklavikulární LU, včetně obratlového těla

Mediastinum (vždy zahrnuje objem obou plicních hilů a oblast mediálních supraklavikulárních uzlin bez ohledu na jejich postižení)

- Horní okraj: C5-C6, pokud je přítomno postižení supraklavikulárních LU, pak horní okraj k hornímu okraji laryngu a laterální hranice viz hranice u krčního regionu
- Dolní okraj: 5 cm pod karinu resp. 2 cm pod dolní okraj pre-CHT postižení mediastina
- Laterálně: post-CHT objem s lemem 1,5 cm, zavzetí oblasti hilů bez ohledu na jejich postižení s lemem 1 cm, při původním postižení s lemem 1,5 cm

⁴⁸⁶YAHALOM J, MAUCH P. *The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease.* Ann Oncol. 2002;13(1):79–83

PODBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ

Paraaortální IF (porta hepatis má být zavzata do objemu, pokud původně postižena)

- horní okraj: horní okraj Th11 nebo minimálně 2 cm nad horní okraj pre-CHT postižení
- dolní okraj: dolní okraj L4 nebo minimálně 2 cm pod dolní okraj pre-CHT postižení
- laterálně: proces. transversi nebo minimálně 2 cm k post-CT objemu

Inguinofemorální + externí ilické uzliny IF (tato oblast zářena celá při postižení jakékoliv uzliny z této oblasti, pokud jsou postiženy společné ilické LU-horní okraj k L4/L5 nebo minimální lem 2 cm k objemu před-CHT původně postižených LU)

- horní okraj: střed sacro-iliického skloubení
- dolní okraj: 5 cm pod trochanter minor
- laterální okraj: trochanter maior a minimálně 2cm lem k objemu původně postižených LU před CHT
- mediální okraj: foramen obturatum a minimálně 2cm lem k objemu původně postižených LU před CHT

Slezina

- indikace k RT pouze pokud je suspektní či verifikované postižení, září se post-CHT objem sleziny s lemem 1,5 cm

Jednostranné pánevní IF

- horní okraj: L4/L5
- dolní okraj: po foramen obturatum, uzliny + lem 1,5 - 2 cm

Porta hepatis

- uzliny v porta hepatis + lem 1,5 - 2 cm včetně sleziny a paraaortálních uzlin

Slezina

- slezina + lem 1,5 - 2 cm + přilehlé paraaortální LU

XIV.2.1.3 Involved-site RT (IS RT) pro nodální formy lymfomů^{487,488,489}

- Jednotlivé cílové objemy se definují velkoryseji ve srovnání s ozářením IN RT, kdy je obligatorní vstupní PET/CT v plánované ozařovací poloze
- Praktické provedení: např. ozáření celé původně postižené etáže krčních LU podobně jako u karcinomů ORL nebo ozáření celého horního mediastina s vyjmutím či ponecháním některých velkých cév, většinou s vynecháním trachey a jícnu z CTV (pokud nebyla vstupně přítomna jejich infiltrace).
- Radiační onkolog praktikující IS RT by měl být obšírně seznámen s principy definice IS RT.⁴⁹⁰ Vhodná edukace v rámci konturačních meetingů pořádaných ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group), konturační atlas k dispozici na: <https://www.redjournal.org/contouring-atlases>.

XIV.2.1.3.1 Definice jednotlivých cílových objemů:

- **Pre-CHT či předoperační GTV = GTV před léčbou**
- **Post-CHT GTV = reziduum po systémové léčbě**
- **CTV = oblasti původně postižených LU (pre-CHT GTV) s vynecháním původně nepostižených svalů, kostí, mimo vzduch a plicní tkáň, ledviny, popř. velké cévy**
- **ITV = CTV + lem, který bere v úvahu dýchací pohyby, popř. srdeční akci, optimální stanovení dle 4D-CT, v oblasti hrudníku a horního břicha může být potřebný kranio-kaudální lem až 1,5 - 2 cm, možná redukce lemu CTV-ITV při použití ratingu (při ozáření mediastina a epigastria preferován přístup deep inspiration breath hold-DIBH), v oblasti krku se ITV většinou nestanovuje-**

XIV.2.1.3.2 Optimální provedení vstupního PET/CT pro aplikaci přístupu IS RT a IN RT:

- PET/CT diagnostické provést dle zvyklostí, dále **osnímkovat jen nadbrániční oblast v ozařovací poloze ve fixaci (podhlavník, záklon popř. termoplastická maska), HK podél těla, plochý stůl, při plánovaném užití RT v maximálním řízeném nádechu (deep inspiration breath hold-DIBH) s výhodou snímání CT v maximálním nádechu**

⁴⁸⁷HOPPE BS, HOPPE RT *Expert radiation oncologist interpretations of involved-site radiation therapy guidelines in the management of Hodgkin lymphoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):40–45

⁴⁸⁸SPECHT L, YAHALOM J, ILLIDGE T et al. *International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG).* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;89(4):854-862

⁴⁸⁹ILLIDGE T, SPECHT L, YAHALOM J et al. *International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for nodal non-Hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014 May 1;89(1):49-58

⁴⁹⁰WIRTH A, MIKHAEEL NG, ALEMAN BMP et al. *Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020 Aug 1;107(5):909-933

XIV.2.1.4 RT rezidua či oblasti původního bulku

- při RT u onemocnění s primárním bulky postižením nebo extranodálním postižením by měl být zavzat do CTV původní rozsah onemocnění, tj. předléčebný rozsah postižení (preCHT GTV) v místě původního bulku či E-postižení.
- Cílový objem tedy nejčastěji zahrnuje původní kraniokaudální rozsah nálezu lymfomového infiltrátu indikovaného ke konsolidaci, laterolaterální rozměr často přizpůsoben stavu po systémové léčbě (např. v oblasti mediastina)

XIV.2.1.5 Definice cílových objemů pro extranodální lymfomové postižení (ENL)⁴⁹¹

- Koncepce stanovení cílových objemů podobná jako u nodálních HL a NHL = involved-site stanovení cílového objemu.
- Mini-atlas pro některé z lokalit extranodálních lymfomů k dispozici v publikaci.

Obecné principy

Indolentní ENL: především lymfomy marginální zony (MZL) a folikulární lymfomy (FL), často lokalizovaný rozsah popř. onemocnění limitované na určitý orgán. Infiltrace orgánu bývá často multifokální, často je tedy nutné ozářit celý postižený orgán. RT může být také užita v adjuvantní indikaci po chirurgickém výkonu či systémové léčbě nebo jako salvage léčebná modalita. U indolentních lymfomů se doporučuje nově zvážit kratší serii ozáření zvanou „boom-boom“ režim (4 Gy, 2x2 Gy/2 dnech), především v oblastech s rizikem vývoje signifikantní toxicity (oční adnexa, orbita), v adjuvanci či u pacientů s paliativním záměrem.

Agresivní NHL: RT často užita jako konsolidace nejrizikovějších oblastí s potenciálem snížení rizika lokoregionálního relapsu s možným ovlivněním PFS a OS.

⁴⁹¹YAHALOM J, ILLIDGE T, SPECHT L et al. *International Lymphoma Radiation Oncology Group. Modern radiation therapy for extranodal lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015;92(1):11-31

XIV.2.2 Doporučení pro jednotlivé extranodální lymfomy

XIV.2.2.1 Primární CNS lymfom (PCNSL)

Většinou se jedná o histologický typ DLBCL.

CTV: celý mozek včetně C1 ± C2 obratle, lamina cribiformis a retrobulbární prostory. Pokud byly vstupně postiženy oči, měly by být obě oči zavzaty do cílového objemu. Role boostu na perzistující ložiska po systémové léčbě není jasná a většinou není boost doporučován. Doporučuje se zvážit snížení dávky/frakci vzhledem k nižšímu riziku vzniku pozdní CNS toxicity (1,5-1,8 Gy/frakci).

Dávka:

- konsolidace po dosažení CR po systémové léčbě: CLD 24 Gy
- při nedostatečné léčebné odpovědi na systémovou léčbu či v salvage indikaci: CLD 36-45 Gy, 1,5-1,8 Gy/frakci
- samostatná RT bez systémové léčby: CLD 40-50 Gy, 1,5-1,8 Gy/frakci
- paliativní RT: 30-36 Gy/10-15 frakcí

XIV.2.2.2 Primární nitrooční lymfom

Většinou se jedná o histologický typ DLBCL.

Často spojitost s PCNSL, nutno vyloučit postižení CNS. Někdy diagnostikováno pouze izolované postižení bulbu a jako kurativní metodu je pak možné zvolit primární RT alternativně k intraokulární aplikaci MTX.

Nutno též vyloučit infiltraci druhostranného bulbu, pokud je tato vyloučena, je možné provést RT pouze jednoho bulbu.

CTV: bulbus postiženého oka, optický nerv k úrovni chiasmatu

- Celková doporučovaná dávka: 36 Gy

XIV.2.2.3 Primární lymfom dura mater

Jedná se o vzácný intrakraniální lymfom, někdy imitující meningeom. Pacienti jsou často symptomatictí a mají více než 1 ložisko. Histologicky se většinou jedná o MZL a často zůstává lokalizován na povrchu dura mater. Je potenciálně kurabilní při užití samostatné RT.

CTV:

- Mnohočetné postižení (více než 1 ložisko): 1. celý mozek do CLD 24 Gy, 2. boost 12 Gy na postižená místa do CLD 36 Gy
- Solitární ložisko: na předoperační rozsah objemu viditelného na MRI + lem do CLD 30-36 Gy

XIV.2.2.4 Lymfom orbity (očních adnex)

Většinou se jedná o MZL a postihuje spojivku, slznou žlázu, oční víčko nebo retrobulbární měkké tkáně. V 15 % případů může být postižení bilaterální. Méně časté je postižení FL či DLBCL. Před léčbou je nutné provést precizní stagingová vyšetření včetně CT, očního vyšetření a MRI (rozsah postižení orbit i mozku, vedlejších nosních dutin, kostěných struktur).

Primární RT je pro indolentní lymfomy zvažována jako kurativní metoda volby, pro agresivní lymfomy může být RT zvažována jako konsolidace.

CTV pro indolentní lymfomy retrobulbární lokalizace, lymfomy slzné žlázy, hluboce infiltrující lymfomy spojivky: doporučujeme ozáření celé orbity, CTV k hranici kostěné orbity.

V případě prokázaného nebo suspektního postižení kostěných struktur či extraorbitálního šíření (u MZL vzácně) je nutno zavzít tuto infiltraci do cílového objemu. Parciální ozáření orbity má být zvažováno jen u pacientů, kde je vysoké riziko rozvoje postRT toxicity, tato redukce cílového objemu je však spojena s vyšším rizikem lokálního selhání.

CTV pro DLBCL: definice CTV identická, při perzistenci rezidua doporučujeme boost na zbytkové onemocnění, při samostatném postižení slzné žlázy DLBCL po dosažení CR po systémové léčbě je možné provést konsolidační RT pouze na slznou žlázu.

CTV při postižení spojivky nebo očního víčka: cílový objem zahrnuje celou spojivku k fornixu včetně celého spojivkového vaku (CAVE při užití stínění oční čočky, aby nedošlo k vykrytí části cílového objemu).

Celkové dávky:

- indolentní lymfomy: preferován režim „boom-boom“, tj. 4 Gy, 2x2 Gy/2 dnech, při relapsu po RT možno zvážit opak. „boom-boom“ RT či aplikaci kurativní dávky 24-25 Gy, 1,5-2 Gy/frakci
- DLBCL: konsolidace po dosažení CR 30 Gy, v případě PR či relapsu, či užití samostatné RT 30-36 Gy na celou orbitu s eventuálním šetřením slzné žlázy a povrchu bulbu, boost na reziduální tumor do CLD 40-45 Gy

XIV.2.2.5 Lymfomy oblasti hlavy a krku

RT bývá cílena na oblast iniciálního prokázaného či suspektního postižení, profylaktické ozáření původně nepostižených LU není rutinně indikováno.

XIV.2.2.6 Lymfomy nosní dutiny a paranasálních dutin

Častou histologií ENL v této oblasti je DLBCL. Jeden z typů ENL této oblasti je NK/T-cell lymfom nosální typ s jeho speciální klinickou charakteristikou.

Definice cílového objemu je často komplikovaná přítomností reaktivní lymfatické tkáně, zánětlivými slizničními změnami a retencí sekretu. Vzhledem k obtížnému odlišení těchto nenádorových změn od lymfomové infiltrace na PET/CT i MRI je často doporučováno zavzít do cílového objemu celou postiženou strukturu nebo dutinu. V diagnostice se doporučuje provedení PET/CT a u tumorů v blízkosti lební baze i MRI k vyloučení eventuálního intrakraniálního postižení.

CTV: GTV před CHT + často celá původně postižená struktura či dutina včetně eventuálního dalšího šíření, iniciálně nepostižené dutiny se nezahrnují do CTV podobně jako původně nepostižené krční LU.

Celková dávka

- DLBCL: 30 Gy v rámci konsolidace při dosažení CR po systémové léčbě, 40 Gy pro reziduální postižení v případě PR či uCR
- indolentní lymfomy: 24-30 Gy.
- NK/T-cell lymfomy nasal type: doporučována vyšší CLD a často i větší rozsah CTV viz XIV.2.2.11.

XIV.2.2.7 Lymfomy faryngu

Častá prezentace postižení v oblasti Waldeyerova mízního okruhu (tonsila palatina, nasofaryngeální tonsila, adenoidní vegetace na zadní stěně nosohltanu, linguální tonsila).

Nejběžnější je postižení DLBCL v oblasti patrové tonsily, většinou jednostranné s možným postižením ipsilaterálních krčních uzlin. Zde je primární léčbou systémová léčba a následná ISRT. Pro indolentní lymfomy je kurativní metodou samostatná ISRT.

ILROG definuje každou podjednotku Waldeyerova mízního okruhu (WMO) jako nezávislou jednotku. Při postižení jedné oblasti WMO tedy není doporučováno ozáření celého mízního okruhu. Optimální definice cílového objemu při postižení WMO indolentními lymfomy není jednoznačně definována.

CTV: preCHT GTV, často však obsahuje celou postiženou strukturu, např. celou tonsilární fossu, celý nosohltan atd. Původně nepostižené struktury nejsou součástí CTV, původně nepostižené krční LU také nejsou zahrnuty do CTV.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

XIV.2.2.8 Lymfomy ústní dutiny, laryngu a hypofaryngu

Málo běžné oblasti postižené ENL. Histologicky se jedná o indolentní lymfomy, mantle cell lymfom, DLBCL. Pro indolentní lymfomy samostatná RT zajišťuje excelentní lokální kontrolu, pro agresivní lymfomy může RT zajistit konsolidaci po systémové léčbě.

Definice cílového objemu bývá obtížná, zobrazovací metody mají často omezenou výpovědní hodnotou především u malých slizničních či podslizničních lézích. Vzhledem k omezenému počtu dat týkajících se RT této lokality lymfomového postižení se doporučuje spíše velkorysá definice cílového objemu.

CTV: zahrnuje často celý postižený orgán (larynx, hypofarynx, oblast ústní dutiny). Nepostižené struktury nejsou zahrnuty do CTV a krční uzliny jsou zavzaty do CTV pouze v případě jejich vstupního postižení.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

XIV.2.2.9 Lymfomy příušní žlázy a ostatních slinných žláz

Nejčastějším histologickým typem v této oblasti MZL (MALT lymfom). Častá je asociace tohoto postižení se Sjogrenovým syndromem nebo hepatitidou C. Samostatná RT je metodou volby u tohoto lokalizovaného lymfomu. V případě DLBCL (často vznikajícího na podkladě transformace MZL) je terapeutický přístup kombinovaný se systémovou léčbou.

CTV: celá postižená slinná žláza.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- Indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

XIV.2.2.10 Lymfom štítné žlázy

Nejčastější podtyp DLBCL nebo MZL. Pro MZL je samostatná RT léčbou volby, DLBCL je léčen kombinovaným přístupem: systémová léčba + RT.

CTV: celá štítná žláza + předCHT či předresekční rozsah postižení.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- Indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

XIV.2.2.11 ENL NK/T-cell nasal type lymfom

Časté bývá postižení nosní dutiny, vedlejších dutin nosních nebo obou těchto oblastí. Dále může být přítomno též postižení WMO. Při postižení WMO jsou častěji postiženy uzliny. RT je zásadní léčebnou modalitou v léčbě časných stadií NK/T-cell NT lymfomu a měla by být aplikována časně. Doporučovaná celková dávka je vyšší než u ostatních lymfomů.

Lokální a lokoregionální kontrola a OS spolu velmi úzce souvisí. Benefit přidání CHT k RT u časných stadií těchto lymfomů není jasný.

NKTCL roste často lokálně destruktivně a může rozsáhle subklinicky infiltrovat podslizniční oblast (za makroskopicky evidentním postižením). Proto se do cílového objemu doporučuje zavzít celou postiženou dutinu a přilehlé struktury.

CTV:

Nasální NKTCL:

- limitované postižení IE (bez šíření do okolních přilehlých struktur): CTV by mělo obsahovat bilaterální nosní dutinu, ipsilaterální maxilární sinus, bilaterální přední ethmoidy, tvrdé patro při bilaterálním postižení nosní dutiny: CTV zahrnuje bilaterální nosní dutinu, bilaterální maxilární sinus, bilaterální přední ethmoidy, tvrdé patro
- postižení v blízkosti zadní nosní apertury šířící se do nosohltanu: CTV by mělo zahrnovat i nosohltan
- při šíření do předních ethmoidů: CTV by mělo zahrnovat i zadní ethmoidy
- při šíření do přilehlých struktur či do krčních LU: CTV by mělo zahrnovat infiltrované paranasální orgány nebo tkáň popř. postižené krční LU. Profylaktická RT krčních LU není u nasálního NKTCL nutná.

NKTCL postihující Waldeyerův mízní okruh (WMO):

- bez užití systémové léčby: CTV zahrnuje celý WMO, přilehlé tkáň nebo orgány, kam se onemocnění šíří a krční LU, zavzetí nepostižených LU je otazné, ILROG doporučuje IS-RT krčních LU.
- při kombinaci se systémovou léčbou: CTV zahrnuje minimálně předCHT rozsah s dostatečným lemem.

Celková dávka:

- samostatná RT 50 Gy, boost na reziduální tumor 5-10 Gy.
- konsolidace po systémové léčbě 45-50 Gy

XIV.2.2.12 Primární mamární lymfom

Nejběžnější histologickým typem je DLBCL, méně často je lokalizované postižení prsu způsobeno indolentními lymfomy (MZL a FL).

CTV: celý prs, nepostižené LU nemusí být zavzaty do CTV, parciální ozáření prsu může být zváženo (nutno vzít v potaz vyšší riziko lokálního relapsu).

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- Indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

XIV.2.2.13 Primární plicní lymfom

MZL (bronchiální lymfom asociovaný s lymfoidní tkání-BALT) může postihnout jakoukoliv část bronchiálního stromu. Velmi často se BALT vyskytuje jako izolovaná léze a definitivní RT často předchází resekční výkon různého rozsahu (často realizovaný pro suspektní bronchogenní karcinom či jiný typ solidního plicního nádoru). Pro parciálně resekovaný či neresekabilní MZL může být RT potenciálně kurativním výkonem, pro DLBCL možnou konsolidací po CHT.

CTV: předCHT či předoperační GTV včetně dostatečných lemů na možné či předpokládané subklinické onemocnění, **CAVE:** nejistoty ve stanovení úplného rozsahu postižení dle zobrazovacích metod, pozor na dýchací pohyby (stanovení ITV dle 4D-CT, užití respiratory gatingu či DIBH)

XIV.2.2.14 Lymfomy v oblasti dutiny břišní a pánve

XIV.2.2.14.1 Lymfom žaludku

Histologicky časté zastoupení MZL (gastric MALT) i DLBCL. Pro MZL je RT jednou z potenciálně kurativních léčebných metod, často je RT indikována po selhání eradikace H. pylori u HP+ nebo jako primoléčba u HP-MZL. U DLBCL může být RT užita jako konsolidační léčba po systémové léčbě (např.R-CHOP).

CTV: MZL je multifokální onemocnění, proto by měl být do CTV zavzat celý žaludek, i když je zjevné postižení limitováno pouze na jednu oblast žaludku. Postižené nebo suspektní perigastrické uzliny by měly být zavzaty do CTV, stejně jako poměrně vzácně postižené či suspektní uzliny při porta hepatitis nebo v paraaortální lokalizaci. Definice ITV se stanovuje dle 4D-CT nebo fluoroskopie (lem k CTV bývá stanoven kolem 1-2 cm).

Optimální podmínky lokalizace a vlastní RT: simulace i léčba by měla být prováděna s prázdným žaludkem po minimálně 4hodinovém půstu či půstu přes noc.

Plánovací poloha: na zádech, ruce za hlavou, indiv. fixace, optimální užití malého množství kontrastní látky p.o., i.v. kontrast by měl být použit v případě susp. uzlinového postižení (**CAVE:** kontrast a plánovací software!)

Cílové objemy:

GTV = makroskopické postižení (dle PET, CT či PET/CT) včetně patologicky zvětšených LU

CTV = GTV+žaludek (konturace od gastroesofageální junkce za oblast duodenálního bulbu, celá stěna žaludku by měla být zavzata do objemu, perigastrické LU jsou zavzaty pokud jsou viditelné.

ITV definovaný dle 4D-CT nebo fluoroskopie: sledování pohybu žaludku v průběhu dýchacích pohybů, většinou lem 1-2 cm

PTV: lem ITV na PTV ovlivněn variacemi při nastavení, většinou 1 cm k ITV modifikace dle zkušeností pracoviště

XIV.2.2.14.2 Lymfom duodena a tenkého střeva

Často zachycen v průběhu vyšetřovacího procesu došetřování pro abdominální symptomy. Má velmi pomalý přirozený průběh a velká část lékařů preferuje sledování před aktivní léčbou. Pokud je zvažována RT, je nutný podrobný staging (včetně kapslové endoskopie nebo double balloon/push enteroskopie). U velké části pacientů pak bývá zjištěno multifokální onemocnění. Zobrazovací metody včetně PET/CT nemusí být dostatečně citlivé k zobrazení maloobjemového multifokálního postižení. Indolentní lymfom tenkého střeva se může klinicky projevit bolestí nebo obstrukčním syndromem a někdy bývá primárně léčen chirurgicky pro symptomatologii.

Při postižení střeva RT objem často zaujímá celé břicho. Agresivní lymfomy tenkého střeva/mesenteria bývají léčeny CHT a následnou konsolidační RT na oblast původního bulk onemocnění. Cílový objem většinou bere v potaz předCHT GTV s dostatečným lemem (lem na pohyblivý cíl, nejistoty v nastavení). Simulace: pacient nalačno.

CTV:

- indolentní NHL:

ohraničené na duodenum: CTV zahrnuje celé duodenum

indolentní lymfom tenkého střeva či duodenální lymfom s nejistým postižením tenkého střeva: CTV zahrnuje celé břicho (včetně celého tenkého střeva a mesenteria), dop. je low-dose RT

- agresivní NHL:

objem by měl brát v potaz preCHT GTV s následnou úpravou po zmenšení masy po systémové léčbě. Struktury a orgány postižené před CHT by měly být zavzaty do cílového objemu, pokud je možné jejich ozáření bez významného rizika navýšení toxicity.

XIV.2.2.14.3 Pánevní lymfom postihující močový měchýř a gynekologické orgány

Nejčastěji se jedná o DLBCL nebo MZL.

CTV: celý postižený orgán

PTV: expanze CTV minimálně 1 cm, dle zvyklostí pracoviště

XIV.2.2.15 Testikulární lymfom

Nejčastější histologickým typem je DLBCL. Primární léčba je systémová (R-CHOP a další agresivnější režimy včetně intrathekální nebo intravenozní aplikace MTX).

Poloha pacienta: na zádech, penis fixován k břišní stěně.

CTV: oblast postiženého varlete (pokud nebylo resekováno), dále oblast kontralaterálního varlete a skrota (riziko relapsu v kontralaterálním varleti). RT může být také aplikována na postižené abdominopelvicke LU u st. IIEA.

Celková dávka: 25-30 Gy v 1,5 Gy až 2 Gy /frakci

XIV.2.2.16 Kostní lymfomy

Nejčastěji se objevuje kostní postižení u pacientů s DLBCL. Nejčastěji postižené kosti v rámci solitárního DLBCL jsou: femur, pánevní kosti, tibie, fibula. Kolem 10 % pacientů má mnohočetné kostní postižení. K lokalizaci kostních lézí se doporučuje MRI i PET/CT vyšetření. Standardní léčbou je kombinovaný přístup R-CHOP a následná RT.

CTV: předCHT GTV (optimálně stanovený na MRI) + lem na nejistoty subklinického postižení

PTV: CTV + lem 0,5-1 cm, záleží na oblasti postižení a imobilizaci + definice dle vlastních zkušeností pracoviště

Celková dávka: 30-40 Gy, často není jistá definitivní léčebná odpověď po CHT

XIV.2.2.17 Primární kožní lymfomy

Heterogenní skupina onemocnění, často lokalizované onemocnění s pomalým průběhem a lepší prognózou než vykazují ostatní lymfomy.

Primární kožní lymfom z folikulárního centra, primární kožní lymfom z marginální zony, primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom

Většina pacientů ve stadiu onemocnění T1 profituje z lokální RT, totéž platí o části pacientů s malým počtem lézí ve stadiu T2.

Lokální kontrola u pacientů s primárním kožním lymfomem z folikulárního centra a marginální zóny je dobře reportována z četných retrospektivních studií, pro anaplastický velkobuněčný lymfom jsou data omezenější.

Cílový objem: solitární T1 léze (T1a pod 5 cm a T1b nad 5 cm) - léčeny „involved-lesion RT“, bezpečnostní lem za hranice makroskopicky patrného tumoru/erytému/indurace doporučujeme 1-1,5 cm (záleží na velikosti léze a oblasti postižení), nutné posoudit vertikální rozsah léze, aby bylo adekvátní dávkové pokrytí i tímto směrem. Lem ve vertikálním směru by měly být teoreticky stejného rozsahu jako laterální okraje (mohou být však modifikovány lokalizací léze a tloušťkou měkkých tkání pod ložiskem). Intaktní kost či fascie nebývá subklinicky postižena a vertikální lem je možné redukovat s ohledem na tuto skutečnost.

Technika RT: elektrony (obvykle 6-9MeV), alternativně nízkoenergetické X-záření (obvykle RTG kolem 100kV). V určitých situacích (hluboko infiltrující lymfom nebo bulk postižení či postižení cirkumference končetiny) je nutné užití vyšších energií fotonového záření nebo 2 protilehlých polí s bolusem.

Celková dávka:

- nově se doporučuje zvážit v 1.linii režim 2x2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, dosažení CR v 72 % případů, 30 % případů vyžaduje opakování RT s mediánem odstupe 6 měsíců, v případě selhání možno opakovat RT stejným režimem 2x2 Gy či navýšit dávku do CLD 24-30 Gy (primární kožní lymfom z folikulárního centra, primární kožní lymfom marginální zóny, primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom)

XIV.2.2.18 Primární kožní DLBCL-leg type

Rychle rostoucí infiltrát často postihující dolní končetinu, nemusí být však výhradně lokalizován pouze v oblasti dolní končetiny. Často postihuje starší pacienty. Tyto lymfomy často relabují v oblasti mimo kůži, mají horší prognózu než většina primárních kožních lymfomů. Solitární nebo lokalizované onemocnění je většinou léčeno kombinací R-CHOP a následnou RT. Pokud pacient netoleruje CHT, je užitá samotná RT popř. v kombinaci s rituximabem.

CTV: preCHT GTV + lem 1-2 cm, technika elektrony 6-9 MeV, popř. vyšší energie fotonového záření s bolusem nebo technika 2 protilehlých polí

Celková dávka:

- 36-40 Gy, pokud není aplikována systémová léčba je doporučeno CLD 40 Gy

XIV.2.2.19 Mycosis fungoides

RT je vysoce efektivní léčebná metoda, lokální léčba je efektivní v eradikaci solitárního postižení nebo v paliaci mnohočetného postižení. Celotělové elektronové ozáření (TSEBT) často zajistí dlouhotrvající disease free interval.

CTV:

- **Lokální paliace:** léze + lem 1-2 cm
- **Solitární léze** mycosis fungoides: léze + lem ≥ 2 cm
- **TSEBT:** různé techniky (velkoobjemová statická elektronová pole, rotační techniky), často nutno dozářit stíněné oblasti (vrchol skalpu, lýtka, perineum, oblast pod prsy, pod břišní řasou) + dozáření bývá nutné na oblast tumorozního postižení. Tato léčba bývá dostupná pouze na několika specializovaných pracovištích radiační onkologie (ORO České Budějovice, MOÚ Brno)

Celková dávka:

- **Lokální paliace:** dávka 2x2 Gy zajistí CR v méně než 30% případů, dávka 8 a více Gy zajistí CR ve více než 90 % případů, dávky 8-12 Gy umožní opakování RT. Ačkoliv jednorázová dávka 8 Gy může být aplikována s dobrými léčebnými výsledky, lépe je zvážit nižší dávky na frakci 3-5 Gy s ohledem na NTCP, plánované TSEBT, předchozí RT, stav kůže před RT.
- **RT solitární léze:** doporučuje se CLD v rozmezí 6-40 Gy, lokální recidivy jsou vzácné při dávce nad 24 Gy, doporučené rozmezí dávek je 20-24 Gy.
- **Celotělová kožní RT:** rozmezí dávek 8-36 Gy, vyšší dávky jsou spojeny s vyšším počtem CR. CR však bohužel nemají delšího trvání. Nyní je věnována pozornost potenciálu celkově nižších dávek TSEBT (10-12 Gy) s možností opakování léčby v případě potřeby.

XIV.2.2.20 Refrakterní a recidivující lymfomy

- salvage RT na oblast lokalizovaného lymfomového infiltrátu (nejčastěji PET+ mediastinální infiltrát) často indikována v kombinované léčbě relabujících HL či NHL (v kombinaci se salvage systémovou léčbou a transplantací kostní dřeně), cílem RT může být cytoredukce nebo konsolidace, načasování RT před či po ASCT
- samostatná RT může být úspěšně indikována pro pacienty s lokalizovaným onemocněním bez systémových příznaků.

XIV.2.3 Dávky RT pro jednotlivé typy a stadia lymfomů

V RT lymfomů se užívají obvykle **normofrakcionační režimy** (dále jen NF) s jednotlivou dávkou na frakci velikosti 1,8-2 Gy, počet frací 5/týden.

XIV.2.3.1 Hodgkinův lymfom

- Pro časná stadia HL (po 2 cyklech ABVD) 20 Gy/10 fr/2 týdny, 2 Gy/fr/den (NF)
- Pro intermediate stadia a pokročilá stadia HL (po 4-6 cyklech systémové léčby) 30 Gy/15 fr/3 týdny, NF- v ostatních případech u primoléčby
- Pro relabující/refrakterní infiltráty HL 36-40 Gy/18-20 fr/3,5-4 týdny, NF

XIV.2.3.2 B-Nehodgkinské lymfomy

XIV.2.3.2.1 Indolentní NHL

- Nově vždy doporučeno zvážení režimu „boom-boom“ 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, tato „minidávka“ CLD doporučována ke zvážení u indolentních lymfomů, nejen jako paliativní přístup, ale též v indikaci reiradiace, adjuvantního ozáření po chirurgickém výkonu, ozáření rizikového cílového objemu-např. orbita, oční adnexa), dlouhotrvající LRC až u 50 % pacientů!!!^{492,493,494,495,496}
- Samostatná kurativní RT stadia I+II: 24-30 Gy/2,5-3 týdny, NF, v případě bulk postižení možno zvážit až 36 Gy/3,5 týdne, NF
- Extranodální gastrický lymfom z marginální zony typu MALT lymfomu žaludku: 30 Gy/3 týdny, NF
- Ostatní lokalizace extranodálních low-grade lymfomů: 24-30 Gy (kůže, orbita, spojivka, slinná žláza,...)

⁴⁹²HOSKIN PJ, KIRKWOOD AA, POPOVA B et al. 4 Gy versus 24 Gy radiotherapy for patients with indolent lymphoma (FORT): a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):457-463

⁴⁹³CIAMMELLA P, LUMINARI S, ARCAINI L, FILIPPI AR *Renewed interest for low-dose radiation therapy in follicular lymphomas: From biology to clinical applications.* *Hematol Oncol.* 2018;36(5):723-732

⁴⁹⁴YAHALOM J *Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules.* *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(2):262-268

⁴⁹⁵DABAJA B *Renaissance of Low-Dose Radiotherapy Concepts for Cutaneous Lymphomas.* *Oncol Res Treat.* 2017;40(5):255-260

⁴⁹⁶FASOLA CE, JONES JC, HUANG DD et al. *Low-dose radiation therapy (2 Gy × 2) in the treatment of orbital lymphoma.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(5):930-935

XIV.2.3.2.2 Agresivní NHL

- CR po CHT 30-36 Gy/3-3,5 týdne, NF, nově experimentální přístup konsolidace 20 Gy/2 týdny (studie Duke University⁴⁹⁷, zařazení pacientů možno v centrech FN Motol a Proton Therapy Center)
- Nejistá CR či PR 36-40 Gy/3,5-4 týdny, vyšší dávka doporučena u NK/T-NHL
- Primární lymfom CNS: dávka na celý mozek (včetně lamina cribiformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4): 24 Gy v případě CR po CHT, pokud po CHT nebylo dosaženo CR a je to možné, pak eskalace dávky na celý mozek do CLD 36 Gy/3,5 týdne, NF a následný boost 9 Gy/1 týden/5 frakcí na makroskopický tumor/y+lem do CLD 45 Gy/4,5 týdne CAVE: neurotoxicita v kombinaci s MTX, časový odstup od podání MTX a RT minimálně 48 hodin, riziko hlavně u starších pac. (> 60 let), kdy po dosažené CR zvážit vynechání konsolidační RT
- Časná stadia MCL: 30-36 Gy/3-3,5 týdne, NF
- Samostatná RT 44-50 Gy/4,5-5 týdnů, NF
- Nasální typ NK/T-NHL doporučujeme vždy minimální CLD 50 Gy/5 týdnů, NF. Při perzistenci infiltrace zvážit boost do CLD 55-60 Gy/5,5-6 týdnů
- RT lze použít i v rámci bridging terapie před CAR-T

⁴⁹⁷<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186978>

XIV.3 Provedení RT

- V léčbě maligních lymfomů se radioterapie uplatňuje jako léčba **konsolidační (adjuvantní), radikální, paliativní a profylaktická**.
- Vždy je nutná úzká spolupráce s hematologem ke stanovení indikace radioterapie.
- Vzhledem k variabilitě lymfomových onemocnění jsou uvedeny pouze nejčastější situace.

XIV.3.1 Plánování RT

XIV.3.1.1 Poloha pacienta

- **CNS** - na zádech, ruce podél těla, fixační maska 3bodová
- **Krk, mediastinum, axily** - na zádech, ruce podél těla, termoplastická fixační maska 3-5bodová, hlava v maximálním záklonu (podložka + obrácený klín), ruce mírně od těla
- **Retroperitoneum, tříslu** - na zádech, ruce za hlavou spojené za lokty

XIV.3.1.2 Provedení plánovacího CT

- řezy po 3-5 mm s/bez aplikace kontrastní látky
- aplikace kontrastní látky je vhodná zejména v indikaci RT residuálního mediastinálního a ostatních reziduálních tumorů
- rozsah: dle lokality
- u pohyblivých cílových objemů (mediastinum, epigastrium) doporučováno provedení RT s pomocí techniky zabezpečující kontrolu těchto pohybů (respiratory gating, breath hold techniky), technika maximálního řízeného nádechu (deep inspiration breath hold-DIBH) byla identifikována jako technika spojená s šetření plic i srdce u významné skupiny pacientů⁴⁹⁸

⁴⁹⁸AZNAR MC, MARALDO MV, SCHUT DA et al. *Minimizing late effects for patients with mediastinal Hodgkin lymphoma: deep inspiration breath-hold, IMRT, or both?*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):169-174

XIV.3.2 Užití jednotlivých typů cílových objemů dle stadií lymfomů

XIV.3.2.1 Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- IS RT (KS I a II, mimo st. IIB s MMT či E-postižením)
- RT residuální nádorové masy či původního bulky postižení (vyšší stadia po dokončení kompletní systémové léčby, refrakterní/relabující onemocnění v kombinaci s intenzivní systémovou léčbou)

XIV.3.2.2 Non-Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- IS RT (při užití samostatné RT bez systémové léčby, KS I a II po inkompletní systémové léčbě či při užití kratší systémové léčby: obvykle 3-4 cykly)
- RT residuální nádorové masy, popř. oblast původního bulku, refrakterní/relabující onemocnění v kombinaci s intenzivní systémovou léčbou
- RT pro extranodální postižení

XIV.3.3 Rizikové orgány

Rizikové orgány relevantní k dané anatomické lokalitě, vzhledem k relativně nízkým dávkám záření je významné sledovat dávky na orgány, u nichž hrozí **potenciální pozdní toxicita** (plíce, mícha, u žen prsní žlázy)

Dle oblasti doporučeno zakreslení následujících rizikových orgánů: mícha, parotidy, ústní dutina, polykací cesty, event. oční trakt, mozkové struktury, plíce: levá a pravá samostatně + obě plíce současně, štítná žláza, prsní žlázy (ženy), odstupy a průběhy koronárních arterií, jednotlivé srdeční oddíly, převodní srdeční systém (AV node), celé srdce, srdeční chlopně, jícen, játra, ledviny pravá a levá samostatně, močový měchýř, rektum a další dle lokality RT.

XIV.3.3.1 Dávkové limity⁴⁹⁹

Plíce:

- optimální $D_{\text{mean}} < 10 \text{ Gy}$ (dle doporučení ILROG), vzít v potaz předchozí systémovou léčbu: pacienti s relabujícími a refrakterními lymfomy po salvage CHT a ASCT jsou ve vyšším riziku vývoje RP, dále pacienti po pneumotoxické léčbě zahrnující bleomycin, busulfan, gemcitabin, brentuximab
- maximální přípustná $D_{\text{mean}} < 13,5 \text{ Gy}$, $V5 < 55\%$ (nejsilnější prediktor rizika vývoje radiační pneumonitis)⁵⁰⁰

⁴⁹⁹DABAJA BS, HOPPE BS, PLASTARAS JP et al. *Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines* Blood. 2018;132(16):1635–1646

Mícha - $D_{max} < 44$ Gy

Mamma:

- optimální D4Gy <5%
- zvážení optimalizace techniky D4Gy = 5-15%

Srdeční oddíly (především L komora):

- optimální dávka $D_{mean} < 5$ Gy
- zvážení optimalizace techniky D_{mean} 5-15Gy

Chlopně:

- optimální dávka $D_{mean} < 5$ Gy
- zvážení optimalizace techniky D_{mean} 5-15Gy

Parotidy $D_{mean} < 20$ Gy

Ledviny $D_{mean} < 15$ Gy

XIV.3.3.2 Uvažované limitní dávky a objemy⁴²⁹

	Optimální*	Akceptovatelné [†]	V případě nutnosti [‡]	Nutnost chránění
Srdce				
D_{Mean} (Gy)	<5	5-10	10-18	Koronární arterie a levá komora
V15	<10 %	10-25 %	25-35 %	
V30		<15 %	15-20 %	
Plíce				
V5	<35 %	35-45 %	45-55 %	
V20	<20 %	20-28 %	28-35 %	
Mean (Gy) <8		8-12	12-15	
Štítná žláza				
V25	<62.5 %			Celá štítná žláza
Mammy				
Mean (Gy) <4		4-15	>15	Prsní žláza
V4	<10 %	10-20 %	>20 %	
V10		<10 %	>10 %	

* Pro příznivá stadia lymfomů, časná stadia s malým objemem vstupního postižení.

† Pro onemocnění s mediastinálním bulk postižením.

‡ Relapse/refractory onemocnění

Komentář k dávám na rizikové orgány:

Přístup k RT hematologických malignit se obecně liší od přístupu pro RT solidních nádorů. Vzhledem k relativně nízké celkové dávce zde většinou nepozorujeme významná rizika spojená s akutní radiační toxicitou, která bývá mírná a dobře ovlivnitelná. Stoupá však důraz kladený na minimalizaci dlouhodobých následků RT, neboť v časovém odstupu 10 a více let po ukončené onkologické léčbě převažuje riziko spojené s následky onkologické léčby riziko návratu onemocnění. Výskyt těchto komplikací nevykazuje plato a stoupá kontinuálně v čase po ukončení onkologické léčby.

Srdce (ICH3, chlopenní vady a arytmie):^{501,502,503,504}

- riziko vývoje kardiální toxicity narůstá o 0,7 % s každou jednotkou navýšení V30Gy na myokard
- riziko vývoje kardiální příhody nejpřesněji koreluje s dávkou D_{mean} , dávkovou homogenitou, mužským pohlavím a věkem
- riziko vývoje ischemické kardiální příhody zřejmě nejlépe koreluje s dávkou na koronární arterie (objem levé přední sestupné koronární arterie (left anterior descendent artery = LAD), který obdrží dávku 5 Gy, a objem levostranného ramus circumflex, který obdrží dávku 20 Gy)

⁵⁰¹MARALDO MV, GIUSTI F, VOGELIUS IR et al. *Cardiovascular disease after therapy for Hodgkin lymphoma: A detailed analysis of 9 collaborative EORTC-LYSA trials*. Lancet Haematol 2015;2:e492-e502

⁵⁰²Van NIMWEGEN FA, SCHAAPVELD M, CUTTER DJ et al. *Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma*. J Clin Oncol. 2016;34(3):235-243

⁵⁰³CUTTER DJ, SCHAAPVELD M, DARBY SC et al. *Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma*. J Natl Cancer Inst 2015;107(4)

⁵⁰⁴HAHN E, JIANG H, NG A, BASHIR S et al. *Late Cardiac Toxicity After Mediastinal Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Contributions of Coronary Artery and Whole Heart Dose-Volume Variables to Risk Prediction*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Aug 1;98(5):1116-1123

XIV.3.4 Ozařovací techniky

XIV.3.4.1 Fotonové techniky:

XIV.3.4.1.1 3D-konformní RT

- vzhledem k riziku vzniku pozdní a velmi pozdní toxicity v souvislosti s relativně malými dávkami RT dodanými do velkého objemu tkáně je třeba vždy zvážit přínos **vysoce konformních technik fotonové RT** (IMRT, VMAT, tomoterapie) oproti „starší“ technice 3D-konformní radioterapie.

XIV.3.4.1.2 Vysoce konformní fotonové techniky

- IMRT a ostatní (VMAT, tomoterapie) = méně přínosné techniky při srovnání s jejich přínosem u ostatních malignit, vždy je třeba vážit rizika vzniklá z low-dose bath (ozáření velkého objemu nízkými a středními dávkami spojené s navýšením rizik vývoje sekundárních malignit) a teoretické riziko poddávkování cílového objemu (IMRT mediastina bez gatingu či DIBH s rizikem poddávkování části cílového objemu), pro oblast mediastinální lokalizace je proto vyžadováno užití některé z metod pro management dýchacích pohybů (DIBH, respiratory gating, 4D-CT)⁵⁰⁵

XIV.3.4.1.3 Protonová radioterapie

- Zvážit užití **protonové RT** jako léčebné alternativy k výše uvedeným fotonovým technikám, a to především pro mladé pacienty s mediastinální lokalizací lymfomu s předpokládanou vyšší radiosenzitivitou danou věkem, pro pacienty se signifikantními komorbiditami (preexistující plicní onemocnění, kardiální onemocnění)
- Při překročení limitních dávek nabízí protonová RT bezpečnější alternativu ozáření, a to i pro pacienty, kteří jsou masivně předlčení systémovou léčbou (zvýšení rizika plicní toxicity), pacienti indikovaní k reiradiaci, pacienti s rozsáhlým cílovým objemem
- V případě pochybností o přínosu jednotlivých technik RT mohou být zhotoveny srovnávací plány s cílem identifikovat optimální léčebnou metodu. Při hodnocení ozařovacích plánů je však důležité posoudit nejen limitní dávky na rizikové orgány, ale i ostatní parametry (problematika nízkých a středních dávek záření, které mohou vést k navýšení rizika dlouhodobé morbidity i mortality).

⁵⁰⁵https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf

- K dispozici jsou konsenzuální ILROG guidelines pro protonovou RT mediastinální lokalizace lymfomů dospělých.⁵⁰⁶ Dle těchto doporučení byli identifikováni **pacienti s předpokládaným největším benefitem z užití protonové RT:**
 - mediastinální postižení **zasahující pod úroveň kmene hlavní koronární levostranné arterie a šířící se před, za či podél levé části srdce**
 - **mladé ženy**, u kterých může protonová RT **snížit dávku na prsní žlázy** a tím i snížit riziko vývoje sekundárního ca prsu
 - **vysoce předléčení pacienti**, kteří jsou **ve velkém riziku rozvoje postradiační toxicity** především v oblasti kostní dřeně, srdce a plic

⁵⁰⁶DABAJA BS, HOPPE BS, PLASTARAS JP et al. *Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines* Blood. 2018;132(16):1635–1646

XV. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy

XV.1 Nehodgkinskélymfomy u dětí a dospívajících

- Tvoří 8 až 10 % nádorů dětí a dospívajících.
- Patří ke skupině **vysoce maligních lymfomů** (50 % lymfomy Burkittova typu, 30 % lymfoblastové lymfomy, 20 % lymfomy velkobuněčné).
- Vrchol výskytu je kolem 10 let věku, častěji onemocní chlapci.
- Časně leukemizují, infiltrují meningy, centrální nervový systém a jiné extralymfatické tkáně.
- Často se manifestují pod obrazem **život ohrožující příhody** (obstrukcí dýchacích cest, syndromem horní duté žíly, akutním renálním selháním).
- Celkové přežití dětských pacientů s NHL bez ohledu na histologický typ a stadium onemocnění kolísá mezi 70 – 90 %.
- Vyšetření před zahájením léčby jsou **shodná jako u dospělých** pacientů s NHL (viz III).

XV.1.1 Prekurzorový T- a B- lymfoblastový lymfom

Principy léčby

- Pacienti s LBL jsou stratifikováni do 3 léčebných skupin podle imunofenotypu lymfomu, klinického stadia a molekulárně-genetických znaků při stanovení diagnózy (Obrázek 1: LBL 2018 - schéma léčby).
- Léčba je odvozena od léčebných protokolů pro akutní lymfoblastové leukémie (tabulka č.1).
- Horní věkovou hranicí pro léčbu podle protokolu LBL 2018 je datum 18. narozenin.

Tabulka č.1: Protokol LBL 2018 pro léčbu lymfoblastových lymfomů:

Protokol LBL 2018	
Protokol I	Prednison/dexametazon, vinkristin, daunorubicin, PEG-asparagináza, cyklofosfamid, cytarabin, 6-merkaptopurin, intratékální aplikace metotrexátu
Protokol M M – M – M – M	Metotrexát 5g/m ² , leukovorin, 6-merkaptopurin, intratékální aplikace metotrexátu
Intenzivní protokol M HR1 – M - HR2 – M	HR1 blok: dexametazon, vinkristin, metotrexát, cyklofosfamid, cytarabin, metotrexát intratékálně HR2 blok: dexametazon, vindesin, metotrexát, daunorubicin, ifosfamid, metotrexát intratékálně
Protokol II (pacienti stadia III+IV)	Dexametazon, vinkristin, doxorubicin, cyklofosfamid, cytarabin, 6-thioguanin, metotrexát intratékálně
Udržovací léčba	6-merkaptopurin a metotrexát per os

Hlavní cíle Studie LBL 2018:

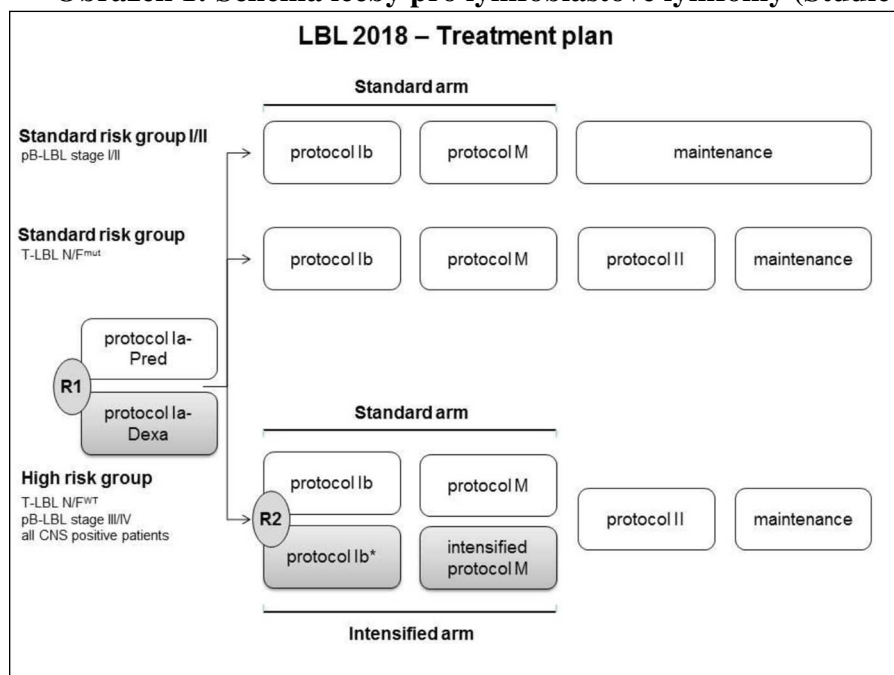
- Zavedení nového stratifikačního systému založeného na vyšetření mutací NOTCH1 a FBXW7 pro T-LBL a rozsahu onemocnění pro pB-LBL 1.⁵⁰⁷
- Použití dexametasonu místo prednisonu v protokolu Ia indukční fáze s cílem snížit riziko CNS relapsu (randomizace 1 - R1), pro pacienty ve všech 3 rizikových skupinách 2.⁵⁰⁸
- Časná intenzifikace chemoterapie pro pacienty ve skupině vysokého rizika s cílem zlepšit léčebné výsledky těchto dětí (randomizace 2 - R2)
- Vynechání ozáření CNS u pacientů s CNS infiltrací, tito pacienti budou dostávat intenzifikovanou intratékální chemoterapii (metotrexát, cytarabin, prednisolon).

⁵⁰⁷BONN BR, ROHDE M, ZIMMERMANN M et al. *Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence*. Blood. 2013;121:3153-60

⁵⁰⁸LANDMANN E, BURKHARDT B, ZIMMERMANN M et al. *Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children*. Haematologica 2017;102:2086-2096

- Substitute asparaginázy E. coli pomocí PEG asparaginázy, která bude podávána ve 14denních intervalech bez přerušení (protokol Ia / b; žádná asparagináza v prot. II).

Obrázek 1: Schéma léčby pro lymfoblastové lymfomy (Studie LBL 2018)



XV.1.2 Difúzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu

- Pacienti jsou rozděleni do **4 léčebných skupin** v závislosti na rozsahu onemocnění a hladině laktátdehydrogenázy (LDH).⁵⁰⁹

Definice terapeutických skupin v protokolu B-NHL 2013:

Terapeutická skupina	Resekce	Klinické stadium a hladina LDH v séru
R-1	kompletní	
R-2 I/II	nekompletní	Stadium I+II
R-2 III		Stadium III a LDH < 2x horní limit normy (ULN= upper normal limit)
R-3	nekompletní	St. III a LDH ≥ 2x ULN, ale < 4x ULN St. IV/ B-ALL, LDH < 4x ULN, CNS negativní
R-4	nekompletní	St. III a LDH ≥ 4x ULN St. IV/B-ALL, LDH > 4x ULN a CNS negativní
R4 CNS+	nekompletní	St. IV/B-ALL, LDH > 4x ULN a CNS pozitivní

Imuno-chemoterapie zralých B-buněčných NHL/ALL probíhá v jednotlivých blocích s 10-14 denní pauzou a trvá 2 až 6 měsíců. Schéma studie B-NHL 2013 je zobrazeno na obrázku č. 1.

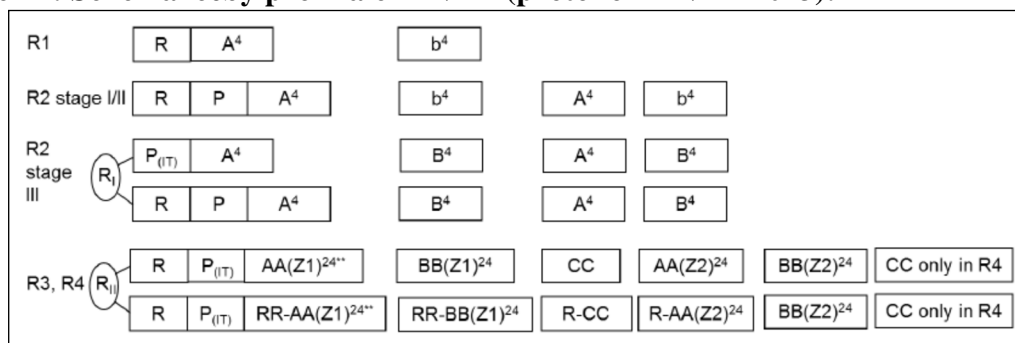
- **Skupina R1, R2 stadium I/II** (lokalizovaný B-NHL): antracykliny jsou nahrazeny 1 dávkou rituximabu před zahájením chemoterapie (rituximab window).⁵¹⁰
- **Skupina R2 stadium III** (méně pokročilým B-NHL): randomizace k podání 4 cyklů standardní chemoterapie (standardní rameno) nebo kombinace rituximab window + 4 cykly standardní chemoterapie (rituximab-plus rameno).
- **Skupina R3+R4, včetně R4 CNS+** (velmi pokročilý B-NHL/ALL): 6 cyklů intenzivní chemoterapie; randomizace k podání 1 dávky rituximabu (standardní rameno) versus 7 dávek rituximabu (rituximab-plus rameno)

⁵⁰⁹WOESSMANN W, SEIDEMANN K, MANN G et al. *The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95*. Blood. 2005;105(3):948-58

⁵¹⁰MEINHARDT A, BURKHARDT B, ZIMMERMANN M et al. *Phase II window study on rituximab in newly diagnosed pediatric mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma and Burkitt leukemia*. J Clin Oncol. 2010;28(19):3115-21

Schéma léčby pro zralé B-NHL (protokol BFM 04)								
R1 MTX 1g/m ² /4hod		A⁴	B⁴					
R2 MTX 1g/m ² /4hod	V	A⁴	B⁴	A⁴	B⁴			
R3 MTX 5g/m ² /24hod	V	AA²⁴	BB²⁴	CC	AA²⁴	BB²⁴		
R4 MTX 5g/m ² /24hod	V	AA²⁴	BB²⁴	CC	AA²⁴	BB²⁴	CC	
Léčebný plán pro pacienty s iniciální CNS infiltrací								
	V	AA	BB	CC	AA	BB	CC	
Cytostatika i.t.	↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑	↑ ↑	↑ ↑	↑	
Vysvětlivky:								
V	dexametazon, cyklofosfamid							
A⁴	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
AA²⁴	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
B⁴	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
BB²⁴	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
CC	dexametazon, vindesin, cytarabin, etoposid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							

Obrázek 1: Schéma léčby pro zralé B-NHL (protokol B-NHL 2013):



Vysvětlivky	
R	rituximab 375 mg/m ²
P (předfáze)	dexametazon, cyklofosfamid
P (IT)	dexametazon, cyklofosfamid + intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu
A⁴	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát 1 g/ m ² /4h, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
AA²⁴	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát 5 g/ m ² /24h, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
b⁴	dexametazon, vinkristin (nepodává se v R1 skupině), metotrexát 1 g/ m ² /4h, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
B⁴	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát 1 g/ m ² /4h, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
BB²⁴	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, , metotrexát 5 g/ m ² /24h, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
CC	dexametazon, vindesin, cytarabin, etoposid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 5 cyklu
AA(Z1) BB(Z1)	+ Z1-cykly pro pacienty s CNS infiltrací: intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2, 4 a 6 cyklu
AA(Z2) BB(Z2)	+ Z2-cykly pro pacienty s CNS infiltrací: intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 + 6 cyklu

XV.1.3 Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL)

- Vysoce maligní lymfom, tvoří maximálně 3 % všech NHL v dětském věku.
- V době stanovení diagnózy má většina pacientů objemný mediastinální nádor, projevující se rychle postupujícím syndromem horní duté žíly nebo významnou obstrukcí horních dýchacích cest.
- Léčebné výsledky dětí a dospívajících s tímto vzácným typem lymfomu jsou při použití intenzivních B-NHL protokolů horší než u ostatních zralých B-NHL (OS 75 % v.s. 85 %).⁵¹¹

Schéma léčby: COP + 6x rituximab + DA-EPOCH⁵¹²

Léčivo	Dávka (mg/m ² /den)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-EPOCH				
rituximab	375	i.v.	1.den	
etoposid	50	kontinuálně i.v.	1.- 4. den	
doxorubicin	10	kontinuálně i.v.	1.- 4. den	
vinkristin	0,4	kontinuálně i.v.	1.- 4. den	
cyklofosfamid	750	i.v. na 1 hod	5. den	
prednison	60	p.o.	1.- 5. den	
				à 3 týdny

⁵¹¹SEIDEMANN K, TIEMANN M, LAUTERBACH I et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. J Clin Oncol. 2003;21(9):1782-9

⁵¹²WILSON WH, GROSSBARD ML, PITTALUGA S et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. Blood. 2002;99(8):2685-93

XV.1.4 Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)

Princip léčby - Protokol ALCL 99

- Pacienti jsou rozděleni do **3 léčebných skupin** podle klinického stadia a infiltrace rizikových orgánů (postižení kůže, mediastina, jater, sleziny a plic), chemoterapeutické bloky jsou podobné blokům používaným pro léčbu zralých B-NHL, liší se pouze dávkou metotrexátu a zařazením vinblastinu.⁵¹³
- Průběžná analýza výsledků studie ALCL 99 neprokázala výhodu prodlouženého podání metotrexátu (1 g/m²/24hodin), proto od března 2007 byla randomizace dávky MTX zrušena, u všech pacientů s ALCL je metotrexát je podáván v dávce 3 g/m²/3 hodiny.⁵¹⁴

Cytoreduktivní vorfáze s dexametazonem a cyklofosfamidem	
low risk group: pacienti 1. klinického stadia po kompletním odstranění lymfomu	3 bloky chemoterapie (V-A-B-A)
standard risk group: nemocní 2. až 4. stadia, bez postižení rizikových orgánů high risk group: pacienti s infilrací výše uvedených rizikových orgánů	6 bloků chemoterapie (V-A-B-A-B-A-B)

⁵¹³LE DELEY MC, REITER A, WILLIAMS D et al. *European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study.* Blood. 2008;111(3):1560-6

⁵¹⁴BRUGIÈRES L, LE DELEY MC, ROSOLEN A et al. *Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group.* J Clin Oncol. 2009;27(6):897-903

XV.1.5 Vzácné formy NHL u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- 3 až 7 % z celkového počtu dětí s NHL - vzácné podtypy onemocnění, obvyklejší u dospělých pacientů.
- Biologická podstata, průběh onemocnění, optimální způsoby léčby těchto NHL jsou u dětí málo známy.
- Neexistuje žádná prospektivní terapeutická studie pro děti.

XV.1.6 Kožní NHL u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- V dětském věku jsou kožní projevy u primárních a sekundárních maligních lymfomů **vzácné**.
- Onemocnění **často probíhá indolentně**, jsou však popisovány i případy s agresivním průběhem a následnou generalizací.
- Klinicky i laboratorně náročná diagnostika.
- Nutnost **dlouhodobého sledování** pacientů s podezřením na projevy kožního lymfomu, s **opakovanými histologickými verifikacemi** kožních infiltrátů.
- Primární kožní lymfomy: maligní lymfomy, které mají solitární nebo multiplicitní kožní projevy a zůstávají nejméně 6 měsíců bez postižení uzlin a dalších orgánů (EORTC - Cutaneous Lymphoma Project Group).
- Sekundární kožní lymfomy: projev generalizace onemocnění, event. posttransplantační lymfoproliferace, často ve spojení s EBV či HIV infekcí.

XV.1.7 Folikulární lymfom, pediatrický typ

Charakteristika skupiny a principy léčby

- U dětí v porovnání s folikulárními lymfomy u dospělých **spíše lokalizované a indolentní onemocnění**, transformace do high grade onemocnění je méně častá.
- **Molekulární patofyziologie** folikulárního lymfomu u dětí je **odlišná od dospělých** pacientů: méně častá overexprese bcl-2 a translokace mezi chromosomy 14 a 18, častěji overexprese bcl-6.
- Děti s lokalizovaným, kompletně resekováným onemocněním - „wait & watch“ strategie, chemoterapie až při relapsu onemocnění.
- Děti s pokročilým onemocněním se léčí jako zralý B-NHL.

XV.1.8 Periferní T-buněčné lymfomy u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- V dětském věku **relativně vzácné** onemocnění, často s **agresivním chováním** a nepříznivou prognózou.
- Léčebná strategie pro lymfoblastové lymfomy je neefektivní.
- V současnosti používaný léčebný protokol je podobný schématu pro anaplastické velkobuněčné lymfomy, po **6 cyklech chemoterapie** následuje 1 rok trvající **udržovací léčba vinblastinem**.

XV.1.9 Primární lymfomy CNS (PCNSL) u dětí

Charakteristika skupiny

- 3 až 5 % ze všech extranodálních lymfomů.
- Typicky onemocnění starších osob, u mladších pacientů často ve **spojení s imunodeficitem**.
- Incidence pro rozvinuté země cca 5,1/1 milion lidí, 1 % z nich je diagnostikováno u dětí a mladistvých.
- 85 % PCNSL zůstává omezeno na centrální nervový systém.
- histologicky:
 - 85 % primární CNS difúzní velkobuněčné B lymfomy
 - 4 - 5 % NHL Burkittova typu
 - 5 % lymfoblastové NHL
 - 6 % T-buněčný imunofenotyp

Principy léčby

- Léčba PCNSL u dětí je **definována histologií**.
- U tří hlavních terapeutických skupin (ALCL, lymfoblastové lymfomy a zralé B-cell lymfomy) koresponduje s **léčbou systémových NHL** s postižením CNS.
- U ostatních histologických podtypů je základem neoadjuvantní podávání vysokodávkovaného systémového a intratékálně podaného MTX, ještě před RT.
- Problémem jsou nežádoucí účinky léčby, především neurologické.

XV.2 Hodgkinův lymfom u dětí

Charakteristika skupiny

- Systémy léčby HD u dětí v Evropě i Severní Americe se snaží o dosažení **efektivní rovnováhy mezi rizikem suboptimální léčby** základního onemocnění, **a rizikopozdních, nežádoucích účinků léčby**. Velké pediatrické kooperativní skupiny (např. německá škola zahrnující cca 200 center z Německa, Rakouska, Švýcarska, Nizozemí, Dánska, Švédska a Norska event. převážně severoamerická COG, (www.childrensoncologygroup.org), nabízejí velmi dobře propracované a logicky na sebe navazující systémy léčby pacientů s Hodgkinovou chorobou.
- Severoamerická škola jde spíše cestou řady na sebe navazujících randomizovaných studií, současná generace evropských studií pro léčbu HD pro časná stadia jsou v podstatě tzv. therapy titration studies (TTS).
- **Nově diagnostikovaní pacienti**: léčení podle individuálně stanovené míry rizika jako děti s **nízkým, středním** či **vysokým rizikem** nepříznivého průběhu onemocnění (v evropské studii označované jako TG 1, TG 2 a TG 3).
- Samostatně jsou léčení děti s **Hodgkinovým lymfomem s lymfocytární predominancí** (s velmi dobrou prognózou a potřebou nejméně intenzivní léčby).
- Po společné indukční léčbě je další postup individualizován podle časnosti a stupně dosažené léčebné odpovědi (koncepte tzv. „**response based**“ terapie).
- Zásadní je význam posuzování léčebné odpovědi **pomocí PET**, zdá se, že právě časnost odpovědi a její hodnocení již po prvním, nikoli až po 2. bloku chemoterapie bude mít prediktivní význam.
- Snaha je pacienty s časnou odpovědí na indukci léčit méně, zatímco pacienti s méně dobrou léčebnou odpovědí mají formou randomizace časně zařazenu intenzifikaci stávající terapie.
- Adolescentní dívky s HD, na rozdíl od dospělých žen, mají po ozáření mediastina významně vyšší riziko výskytu karcinomu prsu, u dětí je tedy snaha dávku RT více redukovat a kompenzovat ji intenzivnější chemoterapií.

XV.2.1 Severoamerický systém léčby (COG schéma)

COG systém léčby Hodgkinova lymfomu			
Primární diagnóza HL stratifikace			
Klasický HL Nízké riziko	Klasický HL Střední riziko	Klasický HL Vysoké riziko	LP
Relaps			
Relaps vyššího rizika Randomizace		Relaps nízkého rizika	
Ifosfamid + Vinorelbin + PS341	Ifosfamid + Vinorelbin	Konvenční chemoterapie + Radioterapie	
Randomizace			
Vysokodávková léčba s autologní transplantací + Indukce autologní GVHD	Vysokodávková léčba s autologní transplantací		
Další relaps ↓ Gemcitabin + Vinorelbin ↓ ICE + brentuximab vedotin			

Cílem je

- Zlepšit léčebné výsledky pro pacienty s **pozdní odpovědí na léčbu** pomocí časného zařazení intenzifikace léčby, event. boostem RT.
- **Snižovat rizika pozdních následků.**

XV.2.1.1 Léčba dětí s nízkým rizikem

Charakteristika skupiny

- klinické stadium IA, IIA, non-bulky

Principy léčby

- iniciální indukce - **3 bloky málo intenzivní chemoterapie AVPC**.
- pacienti, kteří dosáhnou kompletní remisi (většina pacientů), jsou dále jen sledováni, bez radioterapie (IF RT)
- pacienti, kteří **nedosáhnou kompletní remisi** po iniciální chemoterapii - léčba radioterapií v nízkých dávkáchna postižené oblasti (IF low dose RT)

Schéma léčby dětí s HL nízkého rizika dle COG	
Úvodní léčba	
1x AVPC PET 2x AVPC	
Zhodnocení léčebné odpovědi	
CR sledování	PR Nízkodávkovaná radioterapie IF
Relaps	
Relaps vysokého rizika <i>nebo</i> 2. relaps ↓ Vysokodávkovaná léčba + ASCT	Relaps nízkého rizika ↓ IV DECA/RT

XV.2.1.2 Léčba dětí se středním rizikem

Charakteristika skupiny

- klinická stadia IB, IIB, IA bulky, IIA bulky, IIAE, IIIA, IIIAE, IIIS, IIIAE+S, IVA

Principy léčby

- Postup COG určuje randomizovaná studie.
- Standardní rameno - **4 bloky chemoterapie ABVE-PC** s následnou **IF RT**, 21Gy.
- Pacienti s **pomalou odpovědí na indukční léčbu** – randomizace buď k léčbě dle standardního ramene, nebo k intenzifikaci léčby dalšími 2 bloky odlišné chemoterapie DECA.
- Pacienti s **časnou dobrou odpovědí** na iniciační léčbu (kompletní remise již po 4 blocích ABVE-PC) randomizováni k léčbě dle standardního ramene, event. k redukci léčby, tzn. bez konsolidační radioterapie.

Schéma léčby dětí s HL středního rizika dle COG			
Úvodní léčba			
2x ABVE-CP			
Zhodnocení léčebné odpovědi			
<i>Pozn: při progresi choroby experimentální postup</i>			
SER Pomalá časná odpověď Randomizace		RER Rychlá časná odpověď ↓ 2x ABVE-CP	
Standardní rameno 2x ABVE-CP + RT IF	Experimentální rameno 2x DECA + 2x ABVE-CP + RT IF	Při PR – RT IF Při PD – experimentální postup Při CR – randomizace	
		Standardní rameno RT IF	Experimentální rameno Bez RT

XV.2.1.3 Léčba dětí s vysokým rizikem

Charakteristika skupiny

- klinická stadia III B a IV B

Principy léčby

- Základem léčby jsou **4 bloky chemoterapie ABVE-PC**.
- Pacientům s **pomalou odpovědí** na léčbu jsou přidány **2 bloky Ifosfamid Vinorelbin**.
- Následně je přidávána **radioterapie na oblasti s iniciální „bulky“ nemocí (>6 cm)**, event. na místa **perzistujícího onemocnění** při ukončení CHT.

XV.2.2 Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C2)

- Využívá **FDG-PET** pro iniciální staging a zhodnocení časné (ERA PET) i pozdní odpovědi na léčbu (LRA PET).
- Pacienti jsou rozděleni do **3 léčebných skupin (TL-1, TL-2, TL-3)** podle rozsahu onemocnění, přítomnosti B symptomů, objemu nádoru, FW a extranodálních infiltrátů.
- Indukční chemoterapie je shodná pro všechny pacienty (2 cykly OEPA), pak následuje zhodnocení časné léčebné odpovědi (ERA PET). Při nedostatečné odpovědi na úvodní 2 cykly OEPA se indikuje radioterapie.
- U pacientů ve skupině TL-2 a TL-3 s FDG-PET pozitivním reziduem po indukční chemoterapii (pozitivní ERA PET) se hodnotí pozdní léčebná odpověď (LRA PET po ukončení celé chemoterapie).
- U LRA PET-negativních pacientů randomizovaných do ramene DECOPDAC-21 není radioterapie indikována.

- **Chemoterapie**

Léčebná úroveň **TL-1: 2-3 cykly** chemoterapie

(2x OEPA ± 1x COPDAC-28)

Léčebná úroveň **TL-2: 4 cykly** chemoterapie

(2x OEPA + 2x COPDAC-28 nebo 2x DECOPDAC-21)

Léčebná úroveň **TL-3: 6 cyklů** chemoterapie

(2x OEPA a 4x COPDAC-28 nebo 4x DECOPDAC-21)

Schéma léčby dětí s HL podle studie EuroNet-PHL-C2					
TL 3 Vysoké riziko II_E B, III_E A/B, III_B, IV A/B		TG 2 Střední riziko I_E A/B, II_E A, II_b, III A		TG 1 Nízké riziko I A/B, II A	
2 x OEPA		2 x OEPA		2 x OEPA	
Časnézhodnocení léčebné odpovědi– ERAPET					
Rozhodnutí o radioterapii					
Randomizace		Randomizace		1x COPDAC-28	
COPDAC-28 4 x	DECOPDAC-21 4 x	COPDAC-28 2 x	DECOPDAC-21 2 x		
Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď	Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď	Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď
LRA PET		LRA PET			
Bez RT	RT 30 Gy na LRA pozitivní reziduum	Bez RT	30 Gy na LRA pozitivní reziduum	Bez RT	RT

XV.2.3 Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí

Principy léčby

- Děti s LP HD **po kompletní resekci** (verifikace pomocí PET) se **pouze sledují**.
- Pacienti s progresí pouze po chirurgické léčbě, event. pacienti nízkých klinických stadií po nekompletní resekci - léčba nízcí intenzivní chemoterapií.
- Radioterapie je vyhrazena pouze pro pacienty s reziduem onemocnění i po skončení chemoterapie.
- Podmínkou úspěchu je **pečlivé hodnocení histologií**.

XV.2.4 Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí

Principy léčby

- Jak evropskou, tak severoamerickou školou je léčba vedena v závislosti na **individuálním hodnocení stupně rizika nepříznivého průběhu relapsu** onemocnění (časový faktor vzniku recidivy či progresí, podaná iniciální léčba, event. pořadí relapsu).
- **Transplantační léčba** je vyhrazena pouze pacientům s **relapsy vyššího rizika**. Experimentálně zařazuje německá skupina pro přísně vybrané vysoce rizikové pacienty alogenní transplantaci, COG na základě velmi povzbudivých výsledků imunomodulace po autologní transplantaci dnes randomizuje děti po vysokodávkované chemoterapii k eventuální indukci autologní GVHD.
- Děti s **relapsem HD nízkého rizika** - léčba další **chemoterapií a radioterapií** o intenzitě srovnatelné s intenzitou primární léčby s cílem snížit počet pacientů vystavených rizikům vysokodávkované chemoterapie.
- **Následné relapsy** - německá škola zařazuje vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací pro ty, kteří ještě HDT neměli, případně alogenní transplantaci pro pacienty s relapsy po předchozí autologní transplantaci. COG jde spíše cestou využití klinických studií fáze II, s testováním nových kombinací před jejich případným zařazením do časnějších fází léčby, případně s použitím novějších preparátů jako je bortezomib či brentuximab vedotin.

XV.2.5 Kardioprotekce u dětí s Hodgkinovým lymfomem

- Ve studiích COG 9425 a 9426 pro děti s HD byla ve skupině pacientů randomizovaných ke kardioprotektivní léčbě Zinecardem zaznamenána vyšší hematologická toxicita a vyšší výskyt sekundárních malignit. Současná generace protokolů dávku antracyklinů redukuje.
- V současné době není k dispozici dostatek informací podporujících rutinní použití kardioprotekce dexrazoxanem u dětí s maligním lymfogranulomem.

XV.3 Perspektivy v oblasti léčby lymfomů dětí

- Důraz je kladen jak **biologii vlastního nádoru**, tak i na **faktory hostitele**.
- V oblasti studia biologie nádoru se jeví perspektivní především NFkB, dále oblast CLIP na RS buňkách jako cílová struktura pro výše uváděnou imunomodulaci, pracuje se dále na korelaci proteomických nálezů s klinickým stadiem, prognózou apod.
- Z farmakogenomiky hostitele se jeví jako perspektivní především GSTM1, GSTT1 a XCRCC1.
- Dětem s Hodgkinovou nemocí nejvyššího rizika (IV-B) je snaha nabízet cílenou léčbu (např. bortezomib, brentuximab vedotin) již v iniciální fázi léčby, protože stávající režim ABVE-PC je pro tyto děti zřejmě nedostatečně efektivní, a ostatní efektivní režimy, např. CCG 59704, jsou příliš toxické.

XVI. Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby^{515,516,517}

XVI.1 Cytostatika se specifickým opatřením při aplikaci

Bleomycin	horečky; pulmotoxicity pod obrazem možného rozvoje hypersenzitivní pneumonitidy až progresivní plicní fibrózy v horizontu minut i měsíců po aplikaci a smožnou potenciací při radioterapii, renální insuficiencí, s narůstajícím věkem nebo léčbou s kyslíkem; erytém a pigmentace kůže (v místě tlaku, stopy jako po bičování)
Cis-platina	nefrotoxicita při nezajištěné hyperhydrataci
Cyklofosfamid	hematurie, dysurie, hemorhagická cystitida po aplikaci vyšších gramových dávek a především při nezajištěné hydrataci a uromitexanu, kardiotoxicita
Ifosfamid	hematurie, dysurie, hemorhagická cystitida po aplikaci vyšších gramových dávek a především při nezajištěné hydrataci a uromitexanu
Metotrexát	nefrotoxicita a poškození při krystalizaci při aplikaci vyšších dávek ($\geq 1000 \text{ mg/m}^2$) při nezajištěné alkalizaci a nízkém Ph moči (udržet pH moči ≥ 7), hepatotoxicita, mukositida sliznic GIT – vyšší dávky metotrexátu lze bezpečně podávat u pacientů s normální funkcí ledvin a při zajištění bohaté hydratace (hyperhydratace), alkalizace a aplikace leukovorinu podle doporučení individuálních protokolů a farmakokinetiky hladin metotrexátu. Riziko renálního postižení je rovněž sníženo v případě pomalých infuzí metotrexátu oproti bolusovým nebo rychlým infuzním aplikacím ⁵¹⁸

⁵¹⁵VOKURKA S et al. *Ošetrovatelské problémy a základy hemoterapie – učební texty a ošetrovatelské problémy nejen pro sestry z oboru hematologie a onkologie*. Galén 2005, ISBN: 8072622994

⁵¹⁶VOKURKA S et al. *Postižení dutiny ústní onkologických pacientů*. CurrentMedia 2014, Praha, ISBN 978-80-260-6359-9

⁵¹⁷ELAD S, RABER-DURLACHER JE, BRENNAN MT et al. *Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Support Care Cancer 2015; 23: 223-236

⁵¹⁸WIDEMANNA B, ADAMSON P *Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity*. The Oncologist 2006; 11: 694–703

XVI.2 Hydratace, nefroprotektce a uroprotektce

Hydratace	dostatečně při každé chemoterapii, hyperhydratace pak při aplikaci cisplatiny a vyšších dávek metotrexatu, cyklofosfamidu a ifosfamidu
Alkalizace moči	(bikarbonát p.o., infuzně): prevence krystalizace vyšších dávek metotrexatu v močových cestách (pH moči 7 a výše)
Allopurinol	profylaxe a léčba hyperurikemie a souvisejícího poškození ledvin a krystalizace v močových cestách
Uromitexan	profylaxe hemoragické cystitidy při léčbě ifosfamidem a s vyšší dávkou cyklofosfamidu (> 1 g/m ²)

XVI.3 Prevence tumor lysis syndromu

- vydatná hydratace (zejména u vysoce agresivních lymfomů – Burkittův lymfom, high-grade B-NHL)
- alopurinol 300 – 600 mg denně
- případně rasburikáza

XVI.4 Profylaxe tromboembolie

U pacientů s lymfomem se v některých případech kumuluje více rizikových faktorů pro rozvoj tromboembolie současně. V praxi nejvíce využívaný skórovací model rizika je Khorana skórovací model⁵¹⁹, který byl vyvinut pro stanovení rizika u ambulantních nemocných s nádory léčených chemoterapií.

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity	
<i>velmi vysoké riziko</i> (žaludek, slinivka)	2
<i>vysoké riziko</i> (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močových měchýř, varlata)	1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) $\geq 350 \times 10^9/l$	1
Hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$ nebo užívání růstových faktorů erytrocytů (erytropoetin)	1
počet leukocytů (před chemoterapií) $\geq 11 \times 10^9/l$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

Hodnocení skóre rizika VTE dle Khorany

Celkové skóre rizika	Riziková kategorie	Riziko symptomatického VTE
0	nízká	0,3 – 1,5 %
1-2	střední	2,0 – 4,8 %
≥ 3	vysoká	6,7 – 12,9 %

Prevence a léčba:

- Farmakologická profylaxe má zásadní význam v redukci incidenci tromboemblických komplikací. Bohužel, rovněž je přítomno zvýšené riziko krvácení. Rozhodnutí o volbě profylaxe, ať už LMWH nebo DOAC vyžaduje individuální posouzení všech faktorů na straně pacienta. Volba medikace, dávkování a délka podávání vyžaduje komplexní posouzení hematologem/angiologem.
- Motivace pacienta k pohybu, chůzi, cvičení s dolními končetinami při pobytu na lůžku.
- Přes den komprese dolních končetin pomocí elastických punčoch nebo bandáží.

⁵¹⁹KHORANA AA et al. *Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis*. Blood. 2008; 111: 4902–07

XVI.5 Transfuze erytrocytů a trombokonzentrátů

Kromě standardních kritérií a požadavků na indikaci a aplikaci transfuzních přípravků vystupují následné specifické situace:

XVI.5.1 Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů

- zajišťuje se již při výrobě nebo aplikaci přes set s deleukotizačním filtrem, snižuje výskyt potransfúzních horeček, aloimunizaci a přenos cytomegaloviru
- má být **požadována** pro pacienty s předpokladem dlouhodobější a opakované potřeby transfúzí nebo při intenzivnější chemoterapii, při předpokladu možné transplantace v budoucnu, obzvláště jedná-li se o pacienty CMV negativní.
- je **naprosto nutná** v rámci alogenní transplantace krvetvorných buněk.

XVI.5.2 Iradiace (ozáření)

- úprava koncentrátů trombocytů, erytrocytů a plazmy gama zářením většinou v dávce 25 Gy s cílem deaktivace lymfocytů v přípravku a tím minimalizace rozvoje s transfúzí asociovanou reakcí štěpu proti hostiteli
- nutno zajistit pro pacienty po alogenní a autologní transplantaci krvetvorných buněk, při jiné intenzivní chemoterapii nebo léčbě s fludarabinem a cladribinem do doby reparace krvetvorby a imunity

XVI.5.3 CMV negativní přípravek

- pro CMV negativní pacienty po alogenní transplantaci kostní dřeně (i pro čekatele na ni) nebo při jiné intenzivní chemoterapii včetně autologní transplantace do obnovení plné obranyschopnosti je vhodné přednostně objednávat CMV negativní koncentráty erytrocytů a trombocytů.

XVI.6 Neutropenie a růstové faktory granulocyty (G-CSF)

Využití G-CSF v profylaxi neutropénie po chemoterapii je všeobecně doporučováno (NCCN, ASCO, ESMO, EORTC) u režimů s rizikem febrilní neutropénie 20 % a více⁵²⁰. Mezi takto rizikové protokoly jsou zařazeny např. **FC, RFC, DHAP, ESHAP, CHOP, ICE, BEACOPP, ABVD atd.** Přesná specifikace je u jednotlivých protokolů – viz kapitola XXII

G-CSF profylaxi lze zajistit i v případě jiných protokolů chemoimunoterapie s přihlédnutím k **dalším rizikovým faktorům a podle individuálních okolností** přičemž většina všech případů epizod febrilní neutropénie u starších pacientů nastává během prvních dvou cyklů chemoterapie:

- věk
- pokročilost malignity
- parametry krevního obrazu (neutrofily vstupně)
- komorbidity
- předchozí výskyt febrilní neutropénie

G-CSF má být aplikován 24 hodin po ukončení chemoterapie, přičemž dávkovací schéma je dáno typem použitého prostředku – v případě molekuly s protražovaným efektem (pegfilgrastim, lipegfilgrastim) se aplikuje jedna dávka na cyklus, v případě standardního filgrastimu (včetně biosimilars) je aplikace denně do reparace granulopoezy. Biosimilární G-CSF prokazují stejnou účinnost a bezpečnostní profily G-CSF bez ohledu na molekulu jsou prakticky srovnatelné.

⁵²⁰AAPRO MS, BOHLIUS J, CAMERON DA et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011; 47(1): 8-32

XVI.7 Anémie a růstové faktory erythropoezy (EPO)⁵²¹

- Využití EPO v léčbě anémie v souvislosti s nemyeloidní malignitou lze doporučit s odkazem na EORTC, ASCO/ASH, NCCN, guidelines v případě hodnot hemoglobinu < 90-100 g/l a/nebo u pacientů s anémií symptomatickou.⁵²²
- EPO by neměl být podáván při dosažení hodnoty hemoglobinu nad 120 g/l (respektive cílová hladina Hb je 120 g/l). Dávkovací schéma je individuální s ohledem na hmotnost pacienta a typ EPO, vyšší úvodní dávky se nedoporučují.
- Není-li léčebná odpověď po 6 týdnech, je vhodné léčbu ukončit a neeskalovat dávky.
- V udržovací léčbě je vhodné podávat nejnižší účinné dávky.
- Léčba by měla probíhat za p.o. nebo i.v. suplementace železa (je-li sideropénie) s kontrolou saturace transferinu
- Nutno pamatovat na riziko TEN
- Není jednoznačná přednost kteréhokoliv z přípravků EPO, včetně biosimilars, v otázce účinnosti a bezpečnosti

XVI.8 Antiinfekční profylaxe

- nezbytná zejména u nemocných staršího věku léčených režimy s rizikem vzniku neutropenie
- nezbytná u nemocných léčených idelalisibem (zde nutná i pravidelná monitorace CMV při každém cyklu léčby)

Formy antiinfekční profylaxe:

- podávání virostatik (valaciclovir, aciclovir)
- PCP profylaxe (cotrimoxazol 2x týdně 2 dny po sobě 2x 960 mg nebo 3 dny v týdnu 2x 960 mg)
- antimikrobiální profylaxe a antimykotická profylaxe (nejčastěji flukonazol) – jen v případě déletrvající neutropenie (> 7 dní)

⁵²¹AAPRO MS, LINK H. *September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis- stimulating agents.* Oncologist 2008; 13 Suppl 3: 33-36

⁵²²BOKEMEYER C, AAPRO MS, COURDI A et al. *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update.* Eur J Cancer 2007 ;43(2): 258-270

XVII. COVID-19 a lymfomy

Obecné poznámky:

- Infekce SARS-COV-2 je velmi riziková pro všechny nemocné s lymfomy.
- Nejvyšší riziko závažného průběhu je u skupiny nemocných, kde aktuálně probíhá cytostatická nebo biologická terapie, a u nemocných časně po provedené transplantaci či CAR-T terapii.
- Důležité je poučení nemocných ohledně maximálního dodržování preventivních opatření stran rizika nákazy infekcí, a to i po provedené vakcinaci!
- Je třeba počítat s tím, že eliminace viru (a PCR pozitivita) je u imunosuprimovaných nemocných výrazně delší než u zdravé populace.
- V případě průkazu infekce SARS-COV-2 jsou tyto nemocní kandidáty podání **neutralizačních monoklonálních protilátek** (pokud je daná varianta vůči nim citlivá).
- Všem nemocným s vysokým rizikem by měl být podáván **tixagevimab/cilgavimab** pravidelně po 6 měsících jako pasivní profylaxe monoklonálními protilátkami proti COVID-19.

XVII.1 Doporučení stran vakcinace proti COVID-19

- Vakcinace proti infekci SARS-COV-2 je **jednoznačně doporučována** u všech nemocných (před zahájením léčby, během ní i po skončení).
- Není obecně doporučováno používat titer protilátek proti SARS-COV-2 jako kritérium pro podání 3. dávky u nemocných s hematologickými malignitami.
- Posilovací, třetí dávka vakcíny by měla být podána u **VŠECH** nemocných s lymfomy, a to nejdříve za 4 týdny po 2. Dávce.
- I u skupiny nemocných aktuálně léčených B-depleční terapií (zejména anti-CD20) je vakcinace doporučena, a to s vědomím, že míra protilátkové ochrany bude nižší; na druhou stranu ochrana T-buněčnou imunitou je částečně zachována.
- Nemocné je třeba poučit, aby i přes provedené očkování maximálně dodržovali ochranná opatření proti nákaze SARS-COV-2 (respirátory, dostatečné odstupy, hygiena rukou atd.).
- Je s výhodou, když jsou kromě samotného pacienta očkováni i jedinci, se kterými pacient žije ve společné domácnosti.
- Jediné období, kdy není vakcinace doporučována, je období do 3 měsíce po prodělané autologní či alogenní transplantaci nebo po CAR-T terapii.

Pozn.: doporučení ohledně vakcinace mohou podléhat úpravám, proto doporučujeme sledovat aktuálně platná doporučení v rámci ČR.

XVIII. Léčba lymfomů v graviditě

Zkušenosti s léčbou lymfomů v době těhotenství vychází z kazuistik a empirie⁵²³, nicméně na základě dosavadních poznatků lze definovat některá doporučení v léčebném přístupu, přičemž platí, že každý případ je nutno posuzovat přísně individuálně.

V době těhotenství jsou také **omezeny možnosti stážování lymfomů** s ohledem na absolutní kontraindikaci PET-CT a kontrastních látek, možnost indikace CT jen z vitální indikace ze strany matky a možnost využití MRI v době mimo první trimestr.

Rozhodnutí o **zahájení nebo odložení vhodné onkologické léčby** s ohledem na agresivitu lymfomu musí být v rovnováze ve smyslu **dopadu na život a zdraví matky a na zdraví a život plodu**. Nutná je koordinace a domluva minimálně s odborníky v oboru gynekologie-porodnictví a neonatologie. Do úvahy musí být zahrnuto nejen působení samotné onkologické léčby, ale také dalších podpůrných léků a prostředků, přičemž nesmí být opomenuta otázka případného přestupu molekul léků do mateřského mléka a tedy i bezpečnost případného kojení. Koncentrace různých cytostatik v mateřském mléce se liší a přestože nebyl jednoznačně prokázán toxický efekt, doporučuje se přerušit kojení na dva týdny a více po podání chemoterapie.

Chemoterapie aplikovaná v období prvního trimestru (období organogeneze) je asociována s největším rizikem spontánního abortu, úmrtí plodu a vrozených malformací v rozsahu incidence 10-20 % podle množství, typu a dávek podaných cytostatik⁵²⁴. Ve druhém až třetím trimestru těhotenství pak bývá případné podání chemoterapie doprovázeno růstovým neprospíváním plodu, nižší porodní hmotností, předčasným porodem nebo i úmrtím plodu, ale není již nárůst incidence vrozených vývojových vad. I přesto, že vývoj mozku a gonád probíhá dále po prvním trimestru, nebyly zjištěny zásadní negativní vlivy na kognitivní funkce, fertilitu nebo sekundární malignity u narozených dětí. V období třetího trimestru je podání chemoterapie doprovázeno nejméně komplikacemi, ale je nutno chemoterapii pečlivě naplánovat tak, aby se neindukoval útlum krvetvorby matky a plodu přímo v době porodu, respektive porod odložit do fáze reparace, je-li útlum krvetvorby předpokládán. Volbou podle okolností a délky těhotenství je také možnost realizovat předčasný porod a teprve následně zajistit chemoterapii. Nebo naopak zajistit dostatečné období mezi aplikací chemoterapie a porodem dítěte z důvodu, že tento postup přispívá k snazší eliminaci toxických metabolitů v rámci fetomaternálního oběhu a tím napomáhá k ulehčení zátěže při nezralosti jater a ledvin narozeného dítěte. V každém případě musí být plánována nutná podpůrná péče pro období po porodu dítěte vystaveného chemoterapii matky v období před porodem.

⁵²³MILOJKOVIC D, APPERLEY J. *How I treat leukemia during pregnancy*. Blood. 2014; 123: 974–984

⁵²⁴WEISZ B, SCHIFF E, LISHNER M. *Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications*. Hum Reprod Update 2001; 7(4): 384-393

Z celé řady cytostatik je specifický výskyt deformit končetin spojován především s **cytarabinem** a závažná poškození jsou popisována také po podání **6-thioguaninu** a **vysokých dávek metotrexátu** v prvním trimestru (podání těchto cytostatik v prvním trimestru bývá prakticky vždy doporučením k umělému přerušování těhotenství z důvodu vysokého rizika poškození plodu). Z antracyklinů je za relativně nejméně bezpečný považován idarubicin s vyšší placentární propustností a delším biologickým poločasem⁵²⁵.

U některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství **rituximabu** byly hlášeny **přechodná deplece B buněk a lymfocytopenie** a přípravek by neměl podávat těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potenciální riziko (pozn. nelze plně odlišit hlášené případy s aborty, malformacemi ve smyslu možného vlivu jiných léků podávaných konkomitantně).⁵²⁶ Naproti tomu IFN- α je považován za bezpečnou molekulu ve vztahu k těhotenství a využít lze také relativně bezpečně léčbu s prednisonem.

Ondansetron a metoclopramid se jeví jako bezpečné v těhotenství, rovněž tak antibiotika penicilinová, cefalosporiny, aminoglykosidy a metronidazol. Naopak sulfonamidy, tetracykliny a především azolová antimykotika nemají být používány. Pro podporu reparace granulopoézy lze využít G-CSF.

Plod je výrazně citlivý na **ionizační záření**. V období prvního trimestru a v případě CNS do 15. týdne je výrazné riziko závažných postižení plodu, nedojde-li přímo rovnou k odúmrtí. V pozdějších obdobích těhotenství bývá následkem působení radiačního záření růstové neprospívání plodu, mentální retardace, mikrocefalie. V případě nutnosti radioterapie v období těhotenství, lze ale přísně individuálně zvažovat možnosti léčby v oblastech mimo dutinu břišní při řádném clonění, plánování a cílení (např. hlava, krk, horní polovina hrudníku, končetiny).

S ohledem na charakter lymfomu a jeho agresivitu, s ohledem na období těhotenství (s nejvyšším rizikem pro malformace v prvním trimestru) a s ohledem na přání matky lze individuálně v těhotenství zajistit relativně bezpečné podání chemoterapie pro matku i plod od druhého trimestru. V prvním trimestru však bývá ze zdravotních důvodů doporučováno umělé přerušování těhotenství.

⁵²⁵AMANT F *Safety of chemotherapy in pregnancy*. Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10(4): 258-259

⁵²⁶CHAKRAVARTY EF, MURRAY ER, KELMAN A, FARMER P *Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab*. Blood 2011; 117(5): 1499-1506

XIX. Lymfomy u starších nemocných

Obecný úvod:

V západních i v rozvojových zemích roste podíl starších osob, populace stárne. V roce 2015 bylo 18,9 % obyvatelstva v Evropské unii starších 65 let a 5,3 % bylo starších 80 let.⁵²⁷ Odhaduje se, že do roku 2060 podíl lidí ve věku nad 65 let stoupne na 28 % a podíl ve věku nad 80 let se zvýší na 12 %.⁵²⁸ Můžeme tedy očekávat, že počet starších pacientů s hematologickými malignitami se bude nepřetržitě zvyšovat, protože jsou typickými onemocněními starších pacientů s mediánem věku při diagnóze > 70 let u nejčastějšího podtypu lymfomů (difúzní velkobuněčný B-lymfom - DLBCL). Klasický Hodgkinův lymfom je diagnostikován u 10-30 % u nemocných ≥ 60 let.

Na druhé straně došlo v posledních letech k dramatickému zlepšení léčebných možností lymfomů společně s rozvojem podpůrné péče (růstové faktory, nutriční podpora, profylaktické podávání ATB, antimykotik, antivirotik). V posledních letech byla vyvinuta dobře tolerovaná a účinná cytostatika, imunomodulační léky (např. lenalidomid), monoklonální protilátky (rituximab, obinutuzumab), konjugované protilátky (ibrutumomab tiuxetan, brentuximab vedotin) a „malé molekuly“ (např. ibrutinib, idelalisib) s příznivými profily účinnosti. Povzbudivé výsledky má nová léčebná metoda – terapie pomocí CAR – T lymfocytů (CAR – chimérický antigenní receptor), která by měla být zvážena u starších nemocných s určitými typy relaps/refrakterních lymfomů, kteří mají kontraindikaci autologní transplantace krvetvorných buněk; absolutní věková hranice pro léčbu CAR T-buňkami neexistuje a prospěch z ní mohou mít i „křehčí“ nemocní.

Použití anti PD1-léčby (pembrolizumab) u starších nemocných s klasickým Hodgkinovým lymfomem zlepšilo prognózu pacientů s relaps/refrakterním onemocněním a její účinnost se zkouší i v léčebných schématech pro 1. linii terapie.

Na základě složité problematiky léčby starších pacientů s maligním lymfomem a nedostatku literárních doporučení ohledně algoritmů léčby⁵²⁹ pro tyto pacienty je racionální integrace těchto nových léků do léčebných schémat velkou výzvou.

Důvody nedostatečného množství dat o léčbě starších nemocných s lymfomem:

- individuální rozhodování o léčbě na základě věku, přidružených komorbidit, tělesné zdatnosti
- nedostatečná integrace starších nemocných do klinického výzkumu (pouze 5 % klinických hodnocení zaměřených na starší populaci, 69 % klinických hodnocení vylučuje starší nemocné pro jejich věk)⁵³⁰

⁵²⁷Nearly 27 million people aged 80 or over in the European Union 2016; dostupné on-line <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7672228/3-29092016-AP-EN.pdf/4b90f6bb-43c1-45ed-985bdfbe9564157a> (25 November 2016, date last accessed)

⁵²⁸The 2015 Ageing Report 2015; dostupné on-line http://europa.eu/epc/sites/epc/files/docs/pages/ageing_report_2015_en.pdf (8 July 2016, date last accessed)

⁵²⁹BUSKE C, HUTCHINGS M, LADETTO M et al. *ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma*. Ann Oncol. 2017; 28: 2633–2651

⁵³⁰HAMAKER ME, STAUDER R, VAN MUNSTER BC *On-going clinical trials for elderly patients with a hematological malignancy: are we addressing the right end points?* Ann Oncol. 2014; 25: 675–681

- primárním cílem klinických hodnocení nebývají priority ve stáří: zlepšení a udržování kvality života či udržování tělesné zdatnosti⁵³¹

Lymfomy tvoří 4 až 5 % z celkového množství všech malignit. Distribuce některých podtypů lymfomů se lehce mění s věkem. Zastoupení DLBCL se s věkem zvyšuje, u FL je to naopak. Hodgkinovým lymfomem onemocní dominantně mladší nemocní, přibližně 20 % pacientů je ve věku nad 60 let. Zastoupení T-lymfomů, lymfomu z buněk pláště a lymfomů z marginální zóny se s věkem významněji nemění.

Tab. 1: Distribuce folikulárního lymfomu (FL) a difuzního velkobuněčného B – lymfomu (DLBCL) a klasického Hodgkinova lymfomu v závislosti na věku

	DLBCL	FL
60-70let	43 %	15 - 16 %
≥ 80 let	55 %	7 %
	HL	
≥ 60 let	10 - 30 % (Proctor, Stark, SEER) ^{532,533,534}	

Pojem “starší nemocný” nemá jednotnou definici. Věk představuje nezávislý negativní prognostický faktor přežití u pacientů s lymfomy a je součástí řady prognostických indexů u lymfomů (obvykle věk ≥ 60 let). Věková hranice 60 - 65 let se většinou uplatňuje u indikace intenzivnější terapie a transplantace kostní dřeně. V případě indukční léčby lymfomů (R-CHOP, bendamustin, platinové režimy) jsou nemocní s věkem do 75 let schopni léčbu podstoupit, pokud netrpí významnějšími komorbiditami.

Obecná definice “starší nemocný”: ≥ 70 let (dle doporučení SIOG /Society of Geriatric Oncology/ a EORTC /European Organisation for Research and Treatment of Cancer/)⁵³⁵

Chronologický věk sám o sobě není vhodným nástrojem pro definování zdravotního stavu pacientů, v indikaci o léčbě **rozhoduje vždy věk biologický**.

S přibývajícím věkem dochází ke změnám v organizmu:

- snížení fyzické zdatnosti (sarkopenie)
- nárůst přidružených komorbidit
- kognitivní a behaviorální dysfunkce, deprese, ztráta soběstačnosti
- funkční porucha imunitního systému

⁵³¹HURRIA A, CIRRINCIONE CT, MUSS HB et al. *Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401*. J Clin Oncol. 2011; 29: 1290–1296

⁵³²PROCTOR SJ, WILKINSON J, JONES G et al. *Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study*. Blood. 2012;119(25):6005-6015

⁵³³STARK GL, WOOD KM, JACK F et al. *Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study*. Br J Haematol. 2002;119(2):432-440

⁵³⁴ www.seer.cancer.gov

⁵³⁵PALLIS AG, PAPAMICHAEL D, AUDISIO R et al. *EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients*. Cancer Treat Rev 2010; 36: 83–90

“Starší nemocný” a protilymfomová léčba:

- nižší eliminační funkce ledvin a jater (vyšší toxicita léčby, nutnost úpravy dávek)
- vyšší riziko neurotoxicity (vinkristin, vinblastin, bortezomib, cisplatin, oxaliplatin)
- vyšší riziko steroidního diabetu (glukokortikoidy)
- vyšší riziko kardiotoxicity (antracykliny)
- náchylnost k mukositidě GIT
- snížená funkce imunitního systému (náchylost k infekcím)
- zvyšuje se míra toxicity léčby a úmrtnost související s léčbou

Při rozhodování o léčbě starších nemocných je nutné brát ohled na vyšší věk, přidružené komorbidity, nutriční stav a stav tělesné zdatnosti. Vzhledem k tomu, že tradiční klinické vyšetření staršího pacienta nedostatečně diagnostikuje jeho komplexní zdravotní a sociální potřeby, začal se v geriatрии uplatňovat komplexnější přístup – tzv. „komplexní geriatrické hodnocení“ – **CGA (comprehensive geriatric assessment)**, které dělí nemocné na 3 skupiny:

- **“fit”** pacient – bez závažných komorbidit
- **“unfit”** pacient - s významnými komorbiditami, ale v uspokojivém stavu
- **“frail”** pacient – “křehký”, tj. s významnými komorbiditami a ve špatném stavu

Komplexní geriatrické hodnocení (CGA) – dílčí testy:

- Demografická data a sociální zázemí (životní podmínky, vzdělání, finanční situace)
- Přidružená onemocnění (např. komorbiditní index dle Charlsonové, CIRS, simplifikované komorbiditní skóre) – viz 0
- Tělesná zdatnost (ADL/activities of daily living/, sebeobsluha, IADL/instrumental/ – širší soběstačnost, PS ECOG/WHO, Karnofského skóre - viz kap.III.3.7)
- Kognitivní funkce (Mini Mental State Examination – viz kap.III.3.4)
- Deprese (Geriatric Depression Scale)
- Nutriční stav (BMI, úbytek váhy, dotazník nutrice)
- Polypragmázie
- Geriatrický syndrom (demence, delirium, inkontinence, osteoporóza nebo spontánní fraktury)

Pozn.: hodnocení výkonnostního stavu dle PS ECOG/WHO dostatečně neodpovídá situaci u starších nemocných a doporučuje se posuzovat tělesnou zdatnost pomocí ADL, hodnocení komorbidit pomocí CIRS skóre. Hodnocení ADL i CIRS by mělo být standardem vstupního hodnocení staršího nemocného pro rozhodnutí o léčebném přístupu.

Přístup ke staršímu nemocnému s lymfomem⁵³⁶:

- zhodnocení typu lymfomu (definuje potenciální cíl léčby) – agresivní vs. indolentní lymfom
- vstupní komplexní posouzení zdravotního stavu nemocného - CGA (definice komorbidit přispívajících k toxicitě terapie), individuální posouzení
- zhodnocení individuálního rizika a prognózy lymfomu (prognostické faktory jednotlivých podtypů lymfomů)
- určení typu léčby (definuje riziko toxicity)
- vzít v úvahu přání nemocného – představy a cíle lékaře a nemocného nemusí být ve shodě

Starší nemocní s lymfomy mají obecně horší prognózu než pacienti mladší. Horší léčebné výsledky lymfomů u starších nemocných mohou být způsobeny použitím méně intenzivních chemoterapeutických režimů, nižší tolerancí léčby a odlišným biologickým chováním lymfomů ve stáří s častější pokročilostí lymfomu v době diagnózy. Nicméně, nemocní, kteří dosáhnou kompletní remise po léčbě lymfomu, mají podobnou pravděpodobnost délky období bez známek nemoci jako mladší pacienti.

Obecně lze říci, že u nemocných s agresivním (potencionálně kurabilním) lymfomem se snažíme o aktivní léčebný přístup s důrazem na podpůrnou terapii, pokud nemocní nemají významnější komorbiditu.⁵³⁷ Právě z intenzity terapie tito nemocní profitují. Stanovení léčebného cíle často volíme na základě tolerance 1. cyklu terapie. U nemocných s komorbiditami redukuje léčebné dávky chemoterapie či modifikujeme léčebné režimy a cílem je dlouhodobá kontrola příznaků a přijatelná kvalita života. Tam, kde je vysoké riziko úmrtí na komplikace během terapie, volíme paliativní přístup (eliminace symptomů spjatých s lymfomem, udržení uspokojivé kvality života).

Nemocní s indolentními (nevléčitelnými) lymfomy mohou naopak dlouhodobě profitovat z pouhé observace, pokud se jedná o asymptomatické onemocnění, z radioterapie u lokalizovaného onemocnění nebo z nízké agresivní terapie u onemocnění se symptomy⁵³⁸.

Přehled léčebných přístupů k podtypům lymfomů “starších nemocných” jsou uvedeny v jednotlivých kapitolách této publikace.

Na základě nepřetržitě rostoucího počtu starších pacientů s maligním lymfomem a dosud nedostatečných literárních doporučení pro tuto skupinu nemocných, publikovala Evropská společnost pro lékařskou onkologii (ESMO) konsenzuální stanovisko ohledně přístupu a léčby starších pacientů s maligním lymfomem.⁵³⁹

⁵³⁶JANÍKOVÁ A *Ne-Hodgkinovy lymfomy v seniorském věku*. Onkologie 2017; 11(3): 128–133

⁵³⁷MORRISON VA, HAMLIN P, SOUBEYRAN P et al. *Diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: Impact of prognosis, comorbidities, geriatric assessment, and supportive care on clinical practice. An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Expert Position Paper*. J Geriatr Oncol 2015; 6(2): 141–152

⁵³⁸CASTELLINO A, SANTAMBROGIO E, NICOLOSI M et al. *Follicular Lymphoma: The Management of Elderly Patient*. Mediterr J Hematol Infect Dis 2017; 9 (1): e2017009

⁵³⁹BUSKE C, HUTCHINGS M, LADETTO M et al. *ESMO Consensus Conference on Malignant Lymphoma: General Perspectives and Recommendations for the Clinical Management of the Elderly Patient with Malignant Lymphoma*. Ann Oncol. 2017; 28: 2633–2651

XX. Časná podpůrná a paliativní péče u pacientů s lymfomy

XX.1 Pojmy a koncepty⁵⁴⁰

Paliativní medicína je specializovaný obor pečující o pacienty se závažným onemocněním. Prokazatelně zlepšuje kvalitu života prostřednictvím symptomatické léčby, léčby bolesti a úlevy od stresu a zátěže spojených se závažnou diagnózou. Je indikovaná současně s kurativní léčbou v kterémkoliv věku nebo fázi onemocnění.

Hlavním poskytovatelem **obecné paliativní péče** jsou sami oboroví specialisté (hematoonkologové). Poskytování obecné paliativní péče tvoří u pacientů s lymfomy významnou část z celkového objemu každodenní klinické práce, avšak stále jsou témata paliativní péče (např. management symptomů, komunikace o cílech péče, řešení klinicko - etických dilemat) v klinické praxi podceňována nebo opomíjena.

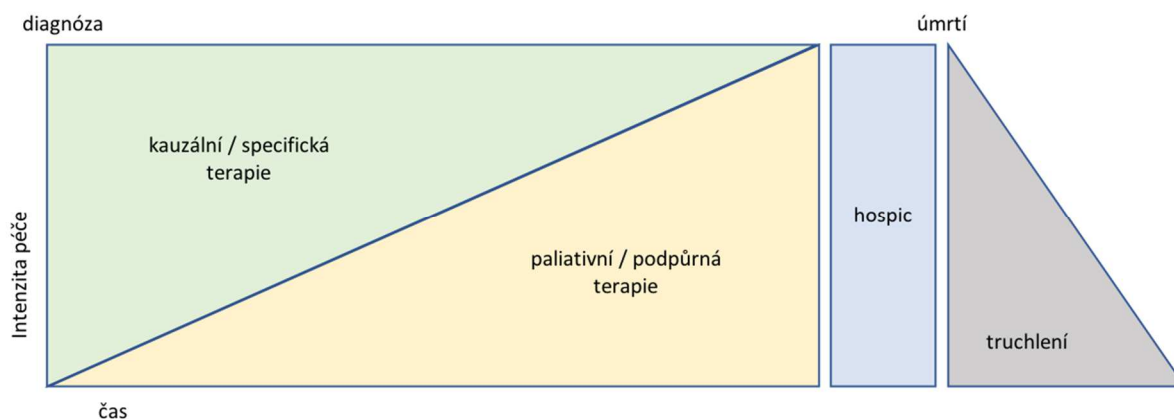
Pro pacienty s komplexní symptomovou zátěží nebo širšími potřebami může být přínosná spolupráce s paliatrem. **Specializovaná paliativní péče** bývá poskytována nejčastěji multidisciplinárním konziliárním týmem paliativní péče, který má k dispozici lékaře, sestry, sociálního pracovníka a kaplana.⁵⁴¹

Základní charakteristiky paliativního přístupu jsou:

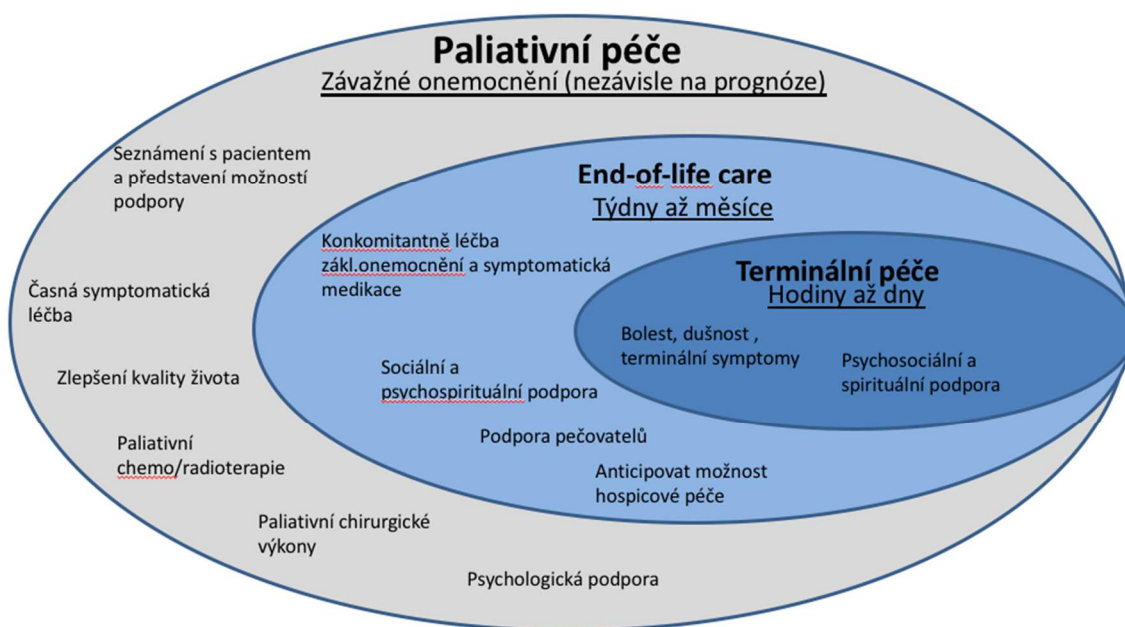
- včasná a dobře vedená komunikace o **cílech péče**,
- **léčba v souladu s hodnotami** a preferencemi pacienta zaměřená na **kvalitu života**

⁵⁴⁰LEBLANC TW, ROELAND EJ & EL-JAWAHRI A *Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve?* Curr. Hematol. Malig. Rep.12, 300–308 (2017)

⁵⁴¹LEBLANC TW. & EL-JAWAHRI A *When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist?* Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program2015, 471–478 (2015)



Obr. 1 Paliativní péče je indikována jako „adjuvantní“, podpůrná péče po celou dobu trvání závažného onemocnění. S postupnou progresí onemocnění se zvyšují podpůrné a paliativní potřeby pacienta a jeho blízkých/pečovatelů.⁵⁴²



Obr. 2 Vzájemný vztah a náplň podpůrné a paliativní intervence v jednotlivých fázích závažného onemocnění:

- podpůrná a paliativní péče od okamžiku diagnózy (měsíce až roky)
- péče v závěru života (týdny až měsíce)
- terminální péče u bezprostředně umírajících pacientů (hodiny až dny).

⁵⁴²McDONALD J et al. *Impact of early palliative care on caregivers of patients with advanced cancer: cluster randomised trial.* Ann. Oncol. 28, 163–168 (2017)

XX.2 Souhrn literatury

V literatuře existuje řada důkazů potvrzujících přínos časně integrované podpůrné a paliativní péče u pacientů se solidními nádory.⁵⁴³ U pacientů s hematologickým onemocněním není zatím dostatečná evidence (Chapman EJ 2020⁵⁴⁴), opíráme se o extrapolaci onkologických dat^{545,546,547,548,549,550} a o explorativní studie specifických potřeb pacientů s hematologickým onemocněním^{551,552}.

Recentně bylo publikován několik sdělení popisujících EOL u lymfomů a jiných hematologických malignit (Jennifer 2019, Urbanová 2020⁵⁵³, Kouba 2020⁵⁵⁴). Intenzita léčby na konci života pacientů s lymfomy je vysoká, až 90 % těchto pacientů umírá v nemocnici, přitom mnoho z nich ještě dostává intenzivní terapii (Urbanová 2020), přitom jen 41 % pacientů mělo paliativní péči (Jennifer 2019⁵⁵⁵). Velmi zajímavý je postoj T. Le Blanca, ve smyslu, že nelze být zároveň hematologem a paliatrem, protože hematolog se soustřeďuje na kurativní plán - proto navrhuje, aby paliatr byl na hematologii přítomen v týmu asi jako nutriční specialista (Le Blanc 2018⁵⁵⁶). Také nedostatečné využívání dříve vyslovených přání v hematologii je tématem pro takovou spolupráci.

Velmi důležitým bodem je problém s transfuzemi v hospicové medicíně, ale také až symbolický význam jejich omezené dostupnosti v hospici pro umírání hematologických pacientů v nemocnicích. Platí to i pro některé pacienty s lymfomy, kteří preferují nemocniční péči s dostupností transfuze v závěru života před hospicem bez možnosti podat transfuzi (Odejide 2020⁵⁵⁷).

⁵⁴³NICKOLICH MS, EL-JAWAHRI A, TEMEL JS & LEBLANC TW *Discussing the Evidence for Upstream Palliative Care in Improving Outcomes in Advanced Cancer*. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Meet. 35, e534-538 (2016)

⁵⁴⁴CHAPMAN EJ et al. *Practic review: evidence based and effective management of pain in patients with advanced cancer*. Palliative Medicine, 2020, 34(4)

⁵⁴⁵BAKITAS M et al. *Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial*. JAMA 302, 741–749 (2009)

⁵⁴⁶TEMEL JS et al. *Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial*. J. Clin. Oncol. 35, 834–841 (2017)

⁵⁴⁷TEMEL JS et al. *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. N. Engl. J. Med. 363, 733–742 (2010)

⁵⁴⁸BAKITAS MA et al. *Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial*. J. Clin. Oncol. 33, 1438–1445 (2015)

⁵⁴⁹ADELSON, K. et al. *Standardized Criteria for Palliative Care Consultation on a Solid Tumor Oncology Service Reduces Downstream Health Care Use*. J. Oncol. Pract. 13, e431–e440 (2017)

⁵⁵⁰SMITH CB, PHILLIPS T & SMITH TJ *Using the New ASCO Clinical Practice Guideline for Palliative Care Concurrent With Oncology Care Using the TEAM Approach*. Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book Am. Soc. Clin. Oncol. Meet. 37, 714–723 (2017)

⁵⁵¹EL-JAWAHRI A et al. *Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial*. JAMA 316, 2094 (2016)

⁵⁵²FLETCHER SA et al. *Intensity of end-of-life care for patients with myelodysplastic syndromes: Findings from a large national database*. Cancer 122, 1209–1215 (2016)

⁵⁵³URBANOVÁ R, MACHOVÁ R, SZOTKOWSKÁ R et al. *Závěr života nemocných s ne Hodgkinským lymfomem, analýza souboru zemřelých během 6 let (2012–2017) na jednom pracovišti, integrace paliativní péče* Transfuzie Hematol Dnes. 2020;26(2)

⁵⁵⁴KOUBA M, RUSINOVÁ K *Závěr života hematologických pacientů v České republice a paliativní péče o ně v roce 2020*

⁵⁵⁵JENNIFER PHILIP et al. *Patterns of End-Of-Life Hospital Care for Patients With non-Hodgkin Lymphoma: Exploring the Landscape* Leuk Lymphoma 2019 Aug;60(8):1908-1916

⁵⁵⁶LEBLANC TW *Advance Care Planning and Palliative Care Specialists in Malignant Hematology and Stem-Cell Transplantation: On Why It Takes A Village*, J Oncol Pract . 2018 Jan;14(1):3-5

⁵⁵⁷ODEJIDE OO, STEENSMA DP *Patients with haematological malignancies should not have to choose between transfusion and hospice*, Lancet haematol, 7,2020

XX.3 Pro které pacienty s lymfomem indikovat specializovanou paliativní péči?

Tabulka 1. Triggery pro časnou konzultaci paliativního týmu.

Indikace	Přínos časně integrované podpůrné a paliativní péče
Symptomy refrakterní k běžné terapii, přesahující kompetenci základního oboru, protrahovaná symptomová zátěž související s nově dostupnou léčbou	Zlepšuje kvalitu života a zlepšuje management symptomů
Příprava na výkon zatížený signifikantní morbiditou a mortalitou (např. aloSCT, méně u autoSCT)	Časně integrovaná paliativní péče zlepšuje kontrolu symptomů a poskytuje adjuvantní psychologickou podporu
Před zařazením do klinických studií s moderními léky (biologická léčba – např. inhibitory kináz)	Vyjasnění přínosu experimentální léčby a zátěže spojené s účastí ve studii ve vztahu k hodnotám a preferencím pacienta
Emoční a psychická dysbalance, zejména v období diagnózy nebo relapsu.	Snižuje psychickou zátěž, umožňuje efektivněji participovat na terapii
Obtíže s vyrovnáním se s onemocněním (maladaptivní coping mechanismy)	Zlepšuje schopnosti vyrovnat se s onemocněním, zvyšuje compliance s léčbou
Složitá sociální a rodinná situace	Zajišťuje stabilitu zázemí, usnadňuje komunikaci uvnitř rodiny pacienta a umožňuje efektivní nasměrování podpůrné energie pečujících osob
Významná nebo perzistující diskrepance mezi reálnou prognózou a očekáváním pacienta	Usnadňuje otevřenou komunikaci o terapeutických možnostech, zvyšuje důvěru v ošetřující tým a snižuje riziko právních sporů.
Velmi nepříznivá prognóza (life expectancy < 1 rok), geriatrictí pacienti nebo pacienti s četnými komorbiditami	Usnadňuje advance care planning, vytvoření plánu pro zhoršení, pomáhá formulovat adekvátní limitace péče a plán pro end-of-life care.

Adaptováno podle LeBlanc (Curr Hematol Malig Rep, 2017⁵⁵⁸)

⁵⁵⁸LEBLANC TW, ROELAND EJ & EL-JAWAHRI A *Early Palliative Care for Patients with Hematologic Malignancies: Is It Really so Difficult to Achieve?* Curr. Hematol. Malig. Rep.12, 300–308 (2017)

XX.4 Jak zjistit potřebu specializované podpůrné a paliativní péče?

V tabulce níže jsou uvedeny příklady otevřených otázek, kterými může ošetřující hematolog zjistit potřeby pacienta se závažným onemocněním. Formulace necílí na konec života a umírání, ale na konkrétní a aktuální potřeby pacienta. Je to příklad, jakým může hematolog rozpoznat tyto aspekty a časně indikovat podpůrnou a paliativní péči/konzultaci paliatra.

Tabulka 2. Screening podpůrných/paliativních potřeb

Potřeba	Odůvodnění	Formulace otázky
Porozumění diagnóze a prognóze	<i>Umožní zjistit významnou diskrepanci mezi reálnou a pacientem očekávanou prognózou, nebo vysokou míru úzkosti</i>	Jaká jsou Vaše očekávání od léčby? Jak to sám/sama (vnitřně) cítíte?
Informovanost	<i>Umožní zjistit, do jaké míry chce být pacient informován, rozšiřuje okruh osob, o které se pacient může opřít. Formulace „kdyby nebyly příznivé“ poskytuje pacientovi čas na adaptaci na nepříznivou zprávu (relaps)</i>	Jak byste potřeboval znát prognostické informace? Kdo kromě Vás by je měl vědět? Kdyby se v průběhu léčby ukázalo, že informace/vývoj není příznivý, chcete informaci znát jen Vy sám, nebo by to měl slyšet i někdo další?
Nesomatické symptomy	<i>Zjišťuje míru úzkostných a depresivních symptomů a dalších potřeb (sociální, psychologické, atd.)</i>	Co je pro Vás v léčbě (v životě) nyní nejvíce náročné?
Znalost hodnot a preferencí pacienta	<i>Umožní nastavit adekvátní cíl a intenzitu léčby, která odpovídá hodnotám pacienta</i>	Co je pro Vás v tuto chvíli v životě důležité kromě léčby, která probíhá?
Spirituální potřeby	<i>Umožňuje včasné začlenění kaplana do péče</i>	Jak se má Vaše duše? Co Vám jde teď hlavou?
Odolnost	<i>Umožňuje pojmenovat zázemí pacienta a aktivovat/posílit podporu rodiny</i>	Co/kdo Vám (nejvíce) pomáhá v tom, abyste situaci zvládl/a?
Stres	<i>Umožňuje pacientovi zorientovat se a hierarchizovat „nemedicínské“ potřeby</i>	Z čeho máte největší obavy: jak se zvládne léčba nebo z celkového výsledku nebo jaký bude mít léčba dopad na Vaši rodinu/práci?

XXI. Sledování nemocných po terapii lymfomů

XXI.1 Obecná pravidla pro sledování po léčbě

Pacienty po léčbě lymfomu dlouhodobě dispenzarizujeme pro riziko vzniku relapsu/progrese onemocnění a pro monitoraci pozdních následků terapie.

Frekvence kontrol po léčbě závisí na:

- histologickém subtypu lymfomu - kurabilní /agresivní/ lymfomy vs. nekurabilní /indolentní/ lymfomy
- typu léčby (primoterapie vs. terapie relapsu/progrese onemocnění)
- kvalitě dosažené léčebné odpovědi

Klinické a laboratorní kontroly:

- anamnéza
- fyzikální vyšetření
- laboratorní vyšetření (krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů), u NHL se sleduje hodnota LDH, u HL sedimentace (FW) a hodnota C-reaktivního proteinu.

Možný relaps/progresi monitorujeme pomocí zobrazovacích vyšetření, kde typ a frekvence provádění jsou závislé na typu lymfomu a dosažené léčebné odpovědi. Ve studiích je načasování kontrolních zobrazovacích vyšetření určeno protokolem.

Monitorace relapsu/progrese dominuje u indolentních lymfomů, sledování projevů pozdní toxicity léčby se dostává do popředí u kurabilních agresivních lymfomů.

XXI.1.1 Kurabilní lymfomy

Nejčastěji HL a DLBCL (pravděpodobnost relapsu v dlouhodobějším časovém horizontu se snižuje)^{559,560,561}

Klinické a laboratorní kontroly:

- po dosažení CR 4x ročně á 3 měsíce po dobu prvních 2 let, dále á 6 měsíců do 4. roku, následně 1x ročně dlouhodobě.

Dle lokální praxe pracoviště je na zvážení kontrola nemoci pomocí RTG hrudníku a UZ břicha 1x za 6-12 měsíců po dobu 2 let od ukončení léčby.

⁵⁵⁹TILLY H, GOMES da SM, VITOLO U et al. *Diffuse large B – Cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v116-25

⁵⁶⁰EICHENAUER DA, ALEMAN BMP, ANDRÉ M et al. *Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv19-iv29

⁵⁶¹ZINZANI PL, STEFONI V, TANI M et al. *Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma.* J Clin Oncol 2009;27(11):1781-1787

Nedoporučuje se provádění PET/CT vyšetření pro možnost falešně pozitivních výsledků PET vyšetření (až 20 %). PET/CT je indikováno především při obtížích nemocného suspektních z relapsu/progrese onemocnění.

U těchto nemocných (především mladší nemocní po léčbě HL a DLBCL), kteří dlouhodobě po léčbě přežívají, se v průběhu dispenzarizace sledují možné projevy pozdních nežádoucích účinků léčby – viz XXI.4

XXI.1.2 Nekurabilní lymfomy

Nejčastěji se jedná o folikulární lymfom (grade 1-3A), lymfom z marginální zóny, lymfom z pláštěvých buněk, SLL atd. U těchto lymfomů je vyšší riziko relapsu a pravděpodobnost relapsu se zvyšuje v čase.^{562,563,564}

Klinické a laboratorní kontroly:

- po lokální radioterapii: á 6 měsíců první 2 roky, následně 1x ročně
- po systémové chemoterapii: á 3-4 měsíce první 2 roky, á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně dlouhodobě
- frekvence kontrol se určuje v závislosti na kvalitě dosažené léčebné odpovědi a dle přítomnosti rizikových faktorů.

Zobrazovací vyšetření se provádí ke zhodnocení léčebné odpovědi po ukončení indukční terapie (CT či PET/CT), dále po ukončení léčby se CT vyšetření (event. RTG S+P a UZ břicha včetně periferních uzlin) doporučuje provést většinou v šestiměsíčních intervalech po dobu 2 let a dále po ukončení udržovací léčby.

CT či CT/PET vyšetření se provádí při suspekci na relaps či progresi lymfomu před zahájením další léčby.

V případě přítomnosti asymptomatické reziduální masy po terapii je provedení zobrazovacích vyšetření po léčbě indikováno v intervalech dle obtíží nemocného, dle uvážení klinika a dle lokální praxe pracoviště, aby byla včas zachycena event. progrese onemocnění. Obecně lze ale říci, že přínos použití zobrazovacích vyšetření je z dlouhodobého časového horizontu sporný. Vyšetření PET/CT se nedoporučuje. Toto vyšetření je indikováno ve výjimečných případech, např. v případě PET avidního rezidua po léčbě ke kontrole aktivity nemoci v čase.

⁵⁶²DREYLING M, GHIELMINI M, RULE S et al. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2016 Sep;27(suppl 5):83-90

⁵⁶³DREYLING M, CAMPO E, HERMINE O et al. *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* Ann Oncol 2017 Jul 1;28(suppl 4):62-71

⁵⁶⁴ZUCCA E, ARCAINI L, BUSKE C et al. *ESMO Clinical Practice Guidelines – Marginal zone lymphoma.* Ann Oncol; 31(1):17-29

XXI.1.3 Obecná pravidla pro nemocné s lymfomy bez léčby (strategie „watch and wait“)

Jedná se většinou o nemocné s indolentním lymfomem, který je aktivní, ale zatím není léčený.

Klinické a laboratorní kontroly:

- kontroly 3 až 6 měsíců do progresu

Možnou progresi monitorujeme pomocí klinického vyšetření a laboratorních hodnot. Zobrazovací vyšetření (RTG S+P a UZ vyšetření) se provádí zpravidla po 6-12 měsících.

CT či CT/PET vyšetření je indikováno při suspekci na relaps či progresi lymfomu před zahájením další léčby.

XXI.2 Nežádoucí účinky protilymfomové léčby - chemoterapie a radioterapie

Většina pacientů léčených pro agresivní lymfom (HL, DLBCL) dlouhodobě přežívá, a tak se dostává do popředí možnost klinické manifestace poškození orgánových systémů protilymfomovou terapií. U kurabilních lymfomů tak nabývá na významu **monitorace pozdní toxicity léčby**, která je zaměřena na sledování výskytu **nežádoucích účinků chemoterapie a radioterapie**.

Toxicita chemoterapie je závislá na:

- spektru použitých cytostatik
- intenzitě dávky chemoterapie
- počtu cyklů chemoterapie
- predispozicích nemocného (odlišná genetická výbava)

Toxicita radioterapie je závislá na:

- dávce radioterapie
- velikosti ozařovaného pole
- predispozicích nemocného (odlišná genetická výbava)

XXI.3 Přehled nežádoucích účinků léčby u lymfomů

XXI.3.1 Sekundární malignity^{565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576}

Za 10–15 let po terapii HL a za 10-30 let po terapii NHL začíná stoupat riziko vývoje sekundárních malignit. Nejčastěji se jedná o tumory prsu, plic, žaludku, mozku, ledvin a štítné žlázy. Riziko se zvyšuje po celou dobu života pacienta. Nemocní s HL mají 20–70krát vyšší riziko vzniku akutní myeloidní leukemie a 2–5krát vyšší riziko vzniku solidních tumorů, nemocní s NHL mají 2,3x vyšší riziko vzniku sekundárních nádorů oproti běžné populaci. Nemocní po autologní/alogenní transplantaci mají vyšší riziko vývoje akutní leukemie a myelodysplastického syndromu.

Nemocní s HL, kteří byli léčeni radioterapií, mají vyšší riziko výskytu solidních nádorů, nemocní léčení chemoterapií (alkylačními látkami) mají vyšší riziko vzniku akutní leukemie.

Malignity po léčbě HL s vysokým rizikem:

- leukemie, nádory pleury, štítné žlázy, NHL

Malignity po léčbě HL se středním rizikem:

- karcinom plic, prsu, žaludku, dutiny ústní a jícnu, střeva, hltanu a melanom

Snížení rizika sekundárních nádorů je možné docílit podáváním méně intenzivních chemoterapeutických režimů, redukcí radioterapie a omezením rizikových faktorů (např. kouření), dále pravidelným onkoscreeningem.

⁵⁶⁵BLUHM EC, RONKERS C, HAYASHI RJ et al. *Cause-specific mortality and second cancer incidence after non-Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Blood 2008;111(8):4014-4020

⁵⁶⁶MOSER EC, NOORDIJK EM, CARDE P et al. *Late Non-Neoplastic Events in Patients with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Four randomized European Organisation for Research and Treatment of cancer Trials Clinical Lymphoma/myeloma/Leukemia 2005*; 6(2):122-130

⁵⁶⁷VAN LEEUWEN FE, KLOKMAN WJ, VEER MB et al. *Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood*. J Clin Oncol. 2000 Feb;18(3):487-97

⁵⁶⁸VAN LEEUWEN FE, NG AK. *Late sequelae in Hodgkin lymphoma survivors*. Hematological Oncology 2017;35(S1):60-66

⁵⁶⁹NG AK, VAN LEEUWEN FE. *Hodgkin lymphoma: late effects of treatment and guidelines for surveillance*. Sem Hematol. July 2016;53(3):209-215

⁵⁷⁰HODGSON DC, GILBERT ES, DORES GM ET AL. *Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol. 2007;25:1489-1497

⁵⁷¹SCHAAPVELD M, ALEMAN BM, VAN EGGEMOND AM et al. *Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med. 2015; 373(26): 2499-2511

⁵⁷²NCCN. *Cog*. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf Version 1 2018

⁵⁷³ALEMAN BM, VAN DEN BELT-DUSEBOUT AW, KLOKMAN WJ et al. *Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease*. Clin Oncol 2003; 21(18):3431-3439

⁵⁷⁴ELKIN EB, KLEM ML, GONZALES AM et al. *Characteristics and outcome of breast cancer in women with and without a history of radiation for Hodgkin's lymphoma: a multi-institutional, matched cohort study*. J Clin Oncol 2011; 29(18):2466-2473

⁵⁷⁵MARKOVÁ J, BALLOVÁ V, KRÁL Z et al. *Pozdní následky Hodgkinova lymfomu*. Transfuze a hematologie dnes 2008;14(1):150-153

⁵⁷⁶HOPPE RT, MAUCH PM, ARMITAGE JO et al. *Hodgkin Lymphoma*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2007:Chapter 23 – Late effects

XXI.3.2 Kardiovaskulární (KV) komplikace⁵⁷⁷

Kardiovaskulární komplikace se objevují po radioterapii hrudníku a po léčbě režimy s antracykliny. Některé pozdní následky mohou být ireverzibilní a vedou k srdečnímu poškození, jiné mají jen dočasný průběh bez dlouhodobých následků. Léčba antracykliny vede k přímému poškození buněk srdečního svalu, léčba radioterapií vede k poškození endoteliálních buněk na základě oxidačního stresu indukovaného radioterapií, ale též současným působením konvenčních rizikových faktorů, jakými jsou kouření, dyslipidemie, diabetes mellitus apod. Dnes se obecně označuje poškození srdce radioterapií termínem RIHD (radiation-induced heart disease) a tvoří již samostatnou klinickou jednotku. Snížení rizika úmrtnosti na KV choroby lze docílit redukcí radioterapie, časným záchytem KV chorob, monitorací rizikových faktorů – kontrola lipidogramu, glykemie, hmotnosti, krevního tlaku.

Možné poškození srdce **chemoterapií** zahrnuje:

- poškození funkce levé komory srdeční
- rozvoj srdečního selhání
- arteriální hypertenze
- plicní arteriální hypertenze
- vazospastické a tromboembolické ischemie
- srdeční arytmie.

Rizikové faktory pro rozvoj KV onemocnění po chemoterapii antracykliny:

- kumulativní dávka
- ženské pohlaví
- věk > 65 let
- renální selhávání
- radioterapie mediastina
- doprovodná chemoterapie kardiotoxickými látkami (alkylační cytostatika, antimikrotubulární látky)
- preexistující rizika: srdeční onemocnění, arteriální hypertenze, genetické faktory

Možné poškození srdce **radioterapií** zahrnuje:

- poškození perikardu, myokardu, chlopenního aparátu
- arytmie
- ischemická choroba srdeční

⁵⁷⁷ELBL L. Pozdní následky kardiotoxicity. Kardiol Rev Int Med 2017, 19 (1):22-29

Rizikové faktory pro rozvoj KV onemocnění po radioterapii:

- objem ozářeného myokardu
- celková dávka na oblast srdce > 30 Gy
- frakcionovaná dávka > 2 Gy/den
- věk < 50 let
- doprovodná terapie kardiotoxickými látkami (antracykliny)
- perzistující KV onemocnění
- přítomnost konvenčních KV rizikových faktorů
- doba > 10 let po radioterapii

XXI.3.3 Porucha fertility - u mladých pacientů ve fertilním věku

Předčasné selhání ovariální funkce se objevuje u 19-45 % nemocných s HL a u 29 % u nemocných s NHL.

Rizikové faktory pro rozvoj poruch fertility:

- intenzivní chemoterapie
- radioterapie pánve
- celotělová radioterapie
- léčba vysokými dávkami cyklofosfamidu
- vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní/alogenní transplantací

Opatření k zachování fertility jsou popsány v kap. III.3.6. Během léčby je doporučována bezpečná antikoncepce, není vhodné otěhotnění!

U žen je žádoucí obnovení menstruačního cyklu po protilymfomové léčbě. U poruchy menstruace > 6 měsíců je doporučováno gynekologické vyšetření a event. hormonální substituce (prevence předčasného ovariálního selhání, možnost početí).

Početí dítěte se doporučuje s odstupem 2 let od ukončení chemoterapie a radioterapie (riziko časného relapsu lymfomu). V odstupu po ukončení chemoterapie již není riziko poškození plodu (přímá dědičnost nebyla prokázána, není vyšší výskyt vrozených vývojových vad u dětí narozených pacientkám po onkologické léčbě).

XXI.3.4 Plicní toxicita

Plicní poškození se objevuje u 10 až 20 % nemocných s HL a u 6 % nemocných s NHL. Klinicky se projevuje akutním nebo chronickým zánětem, následně přechodem do plicní fibrózy. Ke klinickým projevům může docházet někdy až oddáleně, 3–6 měsíců po ukončené léčbě. Léčebně se uplatňuje kortikoterapie. Redukcí radioterapie hrudníku, monitorováním funkčního vyšetření plic a omezením kouření lze snížit plicní toxicitu terapie.

Pneumotoxicita se objevuje:

- po chemoterapii (bleomycinová plíce)
- po radioterapii (postradiační pneumonitida)

Rizikové faktory pro rozvoj plicní toxicity:

- kouření
- radioterapie mediastina
- léčba bleomycinem (dávka > 400 mg) (18 - 28 %)
- věk > 50 let

XXI.3.5 Poškození činnosti ledvin

Renální insuficience (u 11 % nemocných po léčbě) se objevuje především po:

- platinových režimech
- autologní transplantaci PKB
- radioterapii na oblast břicha

XXI.3.6 Poškození kostí

Kostní poškození může být způsobeno:

- přímým efektem radioterapie
- po kortikoidech (většinou součástí léčebných schémat)

XXI.3.6.1 Rizikové faktory osteoporózy a zlomenin

- **Věk** (Incidence zlomenin kyčle po 65. u žen a 70. roce věku u mužů narůstá exponenciálně;
- **Ženské pohlaví** (více než dvojnásobné riziko zlomeniny obratle ve srovnání s muži)
- **Zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu** (zlomeniny obratlů a nevertebrální zlomeniny s výjimkou zlomenin hlezna, drobných kostí rukou a nohou a zlomenin lebky)
- **Anamnéza zlomeniny proximálního femuru jednoho z rodičů** (geneticky podmiňuje zvýšení rizika jakékoli fraktury, vč. zlomeniny proximálního femuru).
- **BMI < 20** (zdvojnásobuje riziko zlomeniny kyčle, nevertebrálních i obratlových zlomenin)
- **Déletrvající snížení mobility a anamnéza opakovaných pádů**
- **Abusus nikotinu a chronická obstrukční plicní nemoc**

- **Nízké sérové hladiny 25-hydroxyvitaminu D3** (zvyšují riziko nevertebrálních fraktur vč. zlomenin kyčle, rovněž vyšší riziko pádů).
- **Nízký příjem vápníku** (nižší než 800 mg denně)
- **Onemocnění a léčba spojená s rizikem osteoporózy a zlomenin** (revmatoidní artritida, diabetes mellitus a endokrinopatie, malabsorpční stavy, chronická renální insuficience, MGUS ad., léčba inhibitory aromatázy a androgen deprivace, thiazolidindiony, ad.)
- **Předčasné selhání ovariální funkce**/ hypogonadismus u mužů
- **Léčba glukokortikoidy** v denní dávce ≥ 5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce*
- **Chemoterapie** (metotrexát, cyklofosfamid, cisplatina)
- **Transplantace kostní dřeně** **
- **Radioterapie** (pánev, větší rozsah skeletu)

Pozn.: podtržením jsou zdůrazněny rizikové faktory související s léčbou lymfomů

* Podle epidemiologických studií již denní dávka okolo 2,5-5 mg prednisonu je spojena s nárůstem rizika zlomenin. Riziko zlomenin se dále zvyšuje s dávkou glukokortikoidů a významně narůstá již mezi 3-6 měsíci léčby.

**vyšší riziko osteoporózy a zlomenin je u alogenní transplantace (reakce štěpu proti hostiteli, glukokortikoidy a inhibitory calcineurinu, renální insuficience, deficit vitamínu D, léčba G-CSF, renální ztráty Mg a Ca).

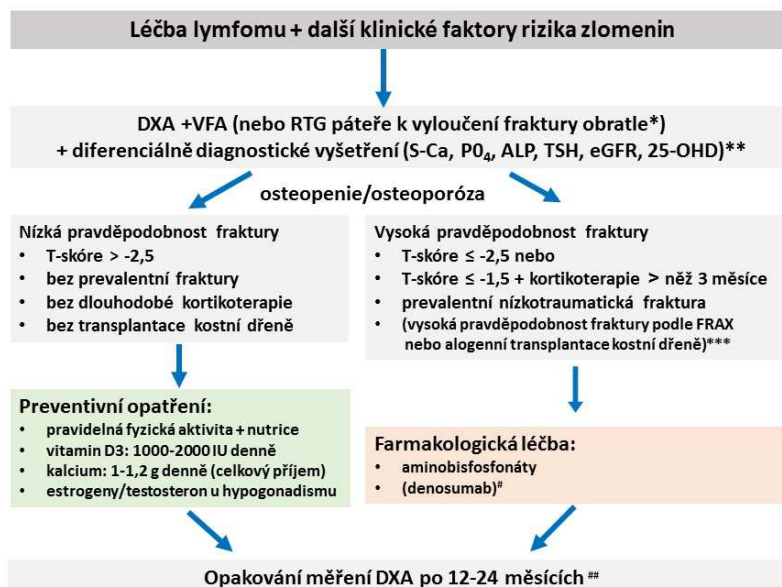
XXI.3.6.2 Indikace měření kostní denzity (BMD; pomocí DXA)*

- zlomenina po nepřiměřeně malém úrazu (zejména u osob starších 50 let)
- ženy starší 65 let a muži starší 70 let
- ženy po menopauze mladší 65 let a muži mladší 70 let, pokud mají alespoň jeden další silný rizikový faktor osteoporózy
- léčba glukokortikoidy v dávce ≥ 5 mg prednisonu denně po dobu delší než 3 měsíce (již před zahájením léčby glukokortikoidy a dále po 12 měsících)
- léčba lymfomů: chemoterapie, transplantace kostní dřeně
- monitorování stavu skeletu u neléčených rizikových pacientů a ověření účinnosti léčebných opatření (po 1-2 letech) **

*DXA (dvouenergiová rentgenová absorpciometrie) hodnotí denzitu kostního minerálu (BMD) v oblasti bederní páteře, celkového proximálního femuru a krčku femuru;

** Prodloužení intervalu opakovaného měření DXA u nízkorizikových pacientů; zkrácení intervalu měření (po 3 -6 měsících) u neléčených pacientů v případě alogenní transplantace kostní dřeně, vysoké dávky glukokortikoidů nebo imobilizace, kdy je očekávána významná změna BMD, která by mohla ovlivnit rozhodnutí o léčbě.

XXI.3.6.3 Návrh pracovního algoritmu vyšetření pro diagnostiku a léčbu osteoporózy



* **VFA**: vertebral fracture assessment: hodnocení morfometrie obratlových těl pomocí software denzitometru pro identifikaci zlomenin obratlů; VFA je indikováno při klinickém podezření (hyperkyfóza hrudního úseku páteře, bolest) a/nebo při snížení tělesné výšky o ≥ 6 cm proti maximální dosažené výšce nebo ≥ 2 cm ve srovnání s předchozím měřením.

** **Diferenciálně diagnostické vyšetření** (anamnéza, klinické a laboratorní vyšetření) slouží k vyloučení jiné metabolické nebo nádorové osteopatie a sekundární etiologie osteoporózy.

*** **FRAX**: elektronický nástroj, který hodnotí ověřené klinické faktory rizika zlomenin a stanovuje pravděpodobnost, že daný pacient prodělá během dalších 10 let některou z hlavních osteoporotických zlomenin (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/>). FRAX t.č. nezahrnuje rizika při léčbě lymfomu (chemoterapie, transplantace kostní dřeně), typ a stáří zlomeniny nebo riziko pádů, ad. FRAX t.č. nelze užít pro určení intervenčního prahu a jeho využití je v ČR omezené.

Farmakologickou léčbu t.č. nelze užít u pacientů s osteopenií, pokud neužívají dlouhodobě glukokortikoidy nebo neprodělali zlomeninu.

XXI.3.7 Poškození nervového systému

Vzniká u 13 % nemocných nejčastěji po:

- chemoterapii (vinkristin, vinblastin, platina)
- radioterapii
- polékově (analgetika, antiemetika)
- v důsledku infekcí herpes zoster, infekce s postižením CNS systému

Projevy poškození nervového systému mohou být různorodé:

- periferní neuropatie
- poruchy zraku, sluchu, čichu, změny vnímání chuti jídla
- poruchy řeči, paměti
- poruchy rovnováhy, vertigo, ataxie
- parézy, plegie
- epiparoxysmy
- inkontinence moči či stolice, zácpa

XXI.3.8 Poškození štítné žlázy

Po radioterapii v oblasti krku (především u nemocných s HL) se objevuje v 50 % snížená činnost štítné žlázy, zvýšená činnost je pozorována u 5 % nemocných. Může dojít ke vzniku benigních nodulů, zvětšení štítné žlázy nebo rozvoji karcinomu.

Rizikové faktory pro poškození štítnice:

- radioterapie krku
- vyšší věk
- ženské pohlaví

XXI.3.9 Imunosuprese a manifestace infekčních komplikací

Hloubka poruchy obranyschopnosti závisí jak na povaze samotného onemocnění, tak na délce a intenzitě terapie. V průběhu léčby jsou vhodná režimová opatření a profylaktické podávání ATB, antivirotik a podpůrných léků pro obnovu krvetvorby (G – CSF).

Rychlost a míra obnovy imunity po léčbě závisí:

- na věku pacienta
- na druhu lymfomu
- na složení a intenzitě léčby
- na přidružených komorbiditách

U pacientů **po radioterapii sleziny či splenektomii a po autologní transplantaci** je doporučeno standardní očkování (proti pneumokokům, hemophilus influenzae typu B, meningokokům) a očkování proti chřipce.

Návody zaměřené na **sledování pozdní toxicity léčby** jsou součástí pracovních schémat velkých onkologických center. Důraz se klade na edukaci lékařů i pacientů. Lékaři mají věnovat pozornost symptomům a stížnostem pacientů, které mohou být známkami pozdních následků léčby (sekundárních malignit a kardiovaskulárních onemocnění). Pacienti mají být informováni o možných pozdních následcích léčby.

XXI.3.10 Nežádoucí účinky CAR–T terapie

- **Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)** – vyskytuje se variabilně a závisí na typu produktu CAR-T, nejčastěji okolo dne 2-3 od podání CAR- T produktu Kymriah®/Yescarta®/Tecartus® s mediánem trvání 7-8 dní.
- **Neurotoxická (ICANS)** - rozvíjí se variabilně v závislosti na podaném CAR-T produktu během 1-14 dnů (medián 6 dní) po infuzi CAR-T produktu Kymriah®/Yescarta®/Tecartus®), doba jeho trvání je různá (medián 7 dní) v rozmezí 1-262 dnů; pozdní neurotoxická (po dni 30) je méně častá.
- **Pancytopenie** – je obvykle chronická, ale nebývá hluboká. Substituce se řídí standardními doporučeními (podávají se deleukotizované a ozářené deriváty). G-CSF má potenciál zhoršovat projevy CRS, a proto není doporučeno ho podávat první 3 týdny po podání LPMT Kymriah® (u Yescarta® není v SPC blíže specifikováno, ale obvykle se podává až po 2. týdnu od podání CAR- T produktu). G-CSF se nepodává při CRS, dokud nedojde k jeho ústupu.
- **Hypogamaglobulinemie** – podat substituční dávku intravenózních imunoglobulinů
 - IgG \leq 4 g/l + současná přítomnost závažné/recidivující infekce
- **Febrilní neutropenie a infekce** jsou řešeny dle příslušných doporučených postupů
- **Hemofagocytární lymfocytóza/syndrom aktivovaných makrofágů**- příznaky HLH/MAS jsou nespecifické a většinou se překrývají s příznaky středně těžkého až těžkého CRS, zahrnují horečku, multiorgánovou dysfunkci a neurologické příznaky.

Doporučení pro management komplikací během a po CAR-T terapii jsou nad rámec této publikace a jsou shrnuta v podobě SOP jednotlivých pracovišť certifikovaných pro CAR-T terapii.

Pomocníkem při hodnocení mohou být některé aplikace, jako například CARTOX.

XXI.4 Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu

Kardiotoxicita

EKG a echokardiografické vyšetření: po skončení terapie, **1. a 2. roku a dále po 5 letech** (při patologických nálezech dle ordinace kardiologa), event.v kombinaci s **funkční (zátěžovou) spiroergometrií**

Plicní toxicita:

Dle stavu nemocného a typu léčby funkční vyšetření plic s difúzí CO: **1 rok po terapii a poté jen** při patologickém nálezů nebo klinických potížích.

Vyšetření štítné žlázy

TSH, fT4 – kontroly **1x ročně** (riziko postradiační hypothyreózy – velmi časté)

Sekundární malignity

Riziko Ca prsu po radioterapii mediastina, podklíčků a axil (mammologické vyš., preferenčně UZ nebo MRI, event. mammografie)

Ženám po radioterapii na oblast hrudníku by měla být nabídnuta od 25 let věku nebo 8 let od ukončení radioterapie účast na intenzivním skríninkovém vyšetření ve specializovaném centru zahrnujícím klinické vyšetření prsu, dále roční vyšetření MR mamografie min. do 50 let věku a ultrazvukové vyšetření prsů každých 6 měsíců. Od věku 30 let se střídá mamografie a MR mamografie po 6 měsících.

Samovyšetření prsu, klinické vyšetření prsu ani ultrazvukové vyšetření nepostačují jako jediná metoda skríninku rakoviny prsu u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu v rámci prevence sekundární neoplázie.

www.mamo.cz

Ca kolorekta (po radioterapii na oblast břicha)

Vyšetření zahájit za 8 až 10 let od radioterapie na oblast břicha, malé pánve a třísel; u pacientů > 50 let nebo > 40 let v případě vyššího rizika tumoru po léčbě

Gonadální toxicita:

muži: spermioqram, hormonální hladiny – dle konzultace s endokrinologem stran event. substituce

ženy: sledování menstruačního cyklu a hormonálních hladin (FSH, LH, estradiol, fakultativně AMH). V případě amenorhey a/nebo laboratorních známkách předčasné menopauzy (POF – předčasné ovariální selhání) odeslat na gynekologické pracoviště ke zvážení HRT.

Sekundární prevence ICHS

Kontrola lipidogramu (TAG, cholesterol, HDL, LDL), kontrola tělesné hmotnosti, glykémie a kontrola TK 1x ročně od 5. roku po skončení RT

Doporučené schéma pro sledování pozdní toxicity po léčbě Hodgkinova lymfomu

Po léčbě	Vyšetření	Rok sledování									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Celkový stav	Anamnéza, fyz.vyš., KO + diff, CRP, FW	1x za 3 měsíce		1x za 6 měsíců			1 x ročně dlouhodobě				
Sekundární malignity	Po radioterapii hrudníku: mamologické vyšetření	Ženám po RT na oblast hrudníku by měla být nabídnuta od 25 let věku nebo 8 let od ukončení radioterapie účast na intenzivním skríninkovém vyšetření ve specializovaném centru (roční vyšetření MR mamografie min. do 50 let věku a UZ vyšetření prsů á 6 měsíců) (od věku 30 let se střídá mamografie a MR mamografie po 6 měsících)									
	Kolonoskopie ≥ 50 let (event. od 40 let u pac. s vyšším rizikem tumoru); dále i po RT břicha										X, dále á 10 let
Kardiovaskulární onemocnění po léčbě antracykliny a/nebo radioterapii na hrudník	EKG a UZ srdce	1x ročně				X					X, dále á 5 let
	Zátěžové EKG										X, dále á 10 let
	Po radioterapii krku: UZ karotid										X, dále á 10 let
	TK, lipidogram, hmotnost, glykemie	1x ročně cestou praktického lékaře od 5. roku od ukončení terapie									
Endokrino-patie	Po radioterapii krku: TSH, při abn. fT3, fT4	1x ročně									
Amenorea/předčasné ovariální selhání	Gynekologie, osteologie	Dle doporučení specialistů									
Plicní toxicita (bleomycin)		Funkční spirometrie + krevní plyny: 1 rok po terapii (dle zvažení), dále pouze při obtížích									

XXII. Léčebné režimy

XXII.1 Standardní chemoterapie

Obecné poznámky

- Podání chemoterapie a imunoterapie vychází ze standardních doporučení výrobců léků k jejich přípravě, ředění a způsobu aplikace.
- V přehledu léčebných schémat je uvedena pouze dávka léku a způsob aplikace.
- Při podání dose-denzních nebo dose-intenzivních režimů je podání G-CSF povinné.
- U ostatních režimů se řídí podání G-CSF v rámci primární profylaxe EORTC doporučeními (doporučováno u režimů s rizikem febrilní neutropenie > 20 %).
- Pegylovaný G-CSF (pegfilgrastim) lze použít k urychlení regenerace u intenzivních nestimulačních režimů – pro stimulaci kmenových buněk nutno podávat filgrastim.

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-COP (R-CVP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.den	
prednison	40	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
COPP				
cyklofosfamid	650	i.v.	1. a 8. den	à 4 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. a 8. den	
prokarbazin	100	p.o.	1. – 14. den	
prednison	40	p.o.	1. – 14. den	
Pozn: prokarbazin (Natulan) je dostupný pouze na mimořádný dovoz				
R-CHO(E)P 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1.den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
R-CHOP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 21, pouze interval podávání je 14 dní				à 2 týdny
G-CSF obligatorně - filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10 ⁹ /l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BV-CHP (A-CHP)				
brentuximab vedotin	1,8 mg/kg	i.v.	1. den	à 3 týdny
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	
doxorubicin	50	i.v.	1.den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.- 5. den	
BV-CHEP (CHEPA)				
brentuximab vedotin	1,8 mg/kg	i.v.	1. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	
doxorubicin	50	i.v.	1.den	
etoposid	100	i.v.	1.- 3. den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.- 5. den	

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +				
etoposid	100	i.v.	1.-3.den	à 2 týdny
CHOP-L pro NK/T lymfomy				
Cyklofosfamid	750	iv	1. den	á 3 týdny
Adriamycin	50	iv	1. den	
Vincristin	1,4 (max. 2 mg)	iv	1. den	
Dexamethason	10 absolutně	iv	1.-8. den	
L-asparagináza	6000 U	iv	2.-8. den	
<i>Pozn:</i> při pozitivním intradermálním testu na E. coli je doporučena peg-asparagináza 2500 U/m ² i.m. den 2				
<i>Pozn.:</i> 6-8 cyklů, lokální radioterapie 50-56 Gy po 4. - 6. cyklu				
DA-EPOCH-R při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Rituximab	375	iv	1. den	á 3 týdny
Etoposid	50	iv	1.-4. den	
Doxorubicin	10	iv	1.-4. den	
Vincristin	0,4	iv	1.-4. den	
Cyklofosfamid	750	iv	5. den	
Prednison	60	po	1.-5. den, 2x denně	
<i>Pozn.:</i> Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuze, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m ² , atd.)				
<i>Pozn.:</i> Výše uvedenou infuzi nutno podávat do centrální kanyly				
<i>Pozn.:</i> Cyklofosfamid v 1hodinové infuzi				
<i>Pozn.:</i> filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5x 10 ⁹ /l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6				
<i>Pozn.:</i> kontrola KO+diff 2x týdně				
<i>Pozn.:</i> 6-8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise).				
U HIV-pozitivních pacientů: Rituximab 375 mg/m ² den 1+5, Methotrexát 12 mg intratekálně den 1+5 od 3. cyklu (6 dávek), 3-6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise)				
Úpravy dávkování:				
Nadir ANC nepoklesne pod 0,5x 10 ⁹ /l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20%				
Nadir ANC <0,5x 10 ⁹ /l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu				
Nadir ANC <0,5x 10 ⁹ /l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25x10 ⁹ /l alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %				
Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:				
Nadir ANC <0,5x 10 ⁹ /l nebo nadir trombocytů <25x 10 ⁹ /l po 2-4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 25 %				
Nadir ANC <0,5x 10 ⁹ /l nebo nadir trombocytů <25x 10 ⁹ /l po ≥ 5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 50 %				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-megaCHOP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	1. cyklus 2000, 2. a 3. cyklus 3000	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	75	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	60	p.o.	1. - 5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den (první dva cykly i 14. den)	
<i>Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2-4) či s velkou nádorovou náloží zvážit prefázi Vincristin – Prednison: jednorázově VCR 2 mg + Prednison 60 mg/m² po 5 dní, poté zahájit CHT</i>				
<i>Uromitexan 1,5g/m² i.v.: 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosfamidu G-CSF obligatorně - filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10⁹/l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 ampule 2. den cyklu jednorázově s.c.</i>				
FCR i.v. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	25	i.v.	1. - 3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	i.v.	1. - 3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
* u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m ²				
FCR p.o. při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	40	p.o.	1. - 3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	250	p.o.	1. - 3. den	
rituximab*	375	i.v.	1. den	
* u SLL se od druhého cyklu podává dávka 500 mg/m ²				
DRC pro WM (Dimopoulos 2007)				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny 6 – 8 cyklů
cyklofosfamid	100 2x denně	p.o.	1. – 5. den	
dexametazon	20 mg fixní dávka	i.v.	1. den	
BR				
rituximab	375*	i.v.	1. den	à 4 týdny 6 cyklů
bendamustin	90	i.v.	1. – 2. den	
* V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m ²				
RCD (pro SLL/CLL)				
rituximab	375 (od 2. cyklu 500)	i.v.	1. den	à 3 týdny 6 cyklů
cyklofosfamid	750	p.o.	1. den	
dexametazon	40 mg fixní dávka	p.o. nebo i.v.	1. - 4. den + 10. - 13.den	

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
ABVD				
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 4 týdny
bleomycin	10	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	
BEACOPP eskalovaný				
cyklofosfamid	1250	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	35	i.v.	1. den	
etoposid	200	i.v.	1. - 3. den	
procarbazin	100	p.o.	1. - 7. den	
vinristin	1,4 (max.2 mg)	i.v.	8. den	
bleomycin	10	i.v.	8. den	
prednison	40	p.o.	1. - 14. den	
G-CSF obligatorně: Filgrastim - 48 µg s.c. od 4. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 2x 10 ⁹ /l nebo Pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15x 10 ⁹ /l)				

Pozn.: alternativou režimu BEACOPP je režim **BEACOPD**, kde místo procarbazuinu je podáván dakarbazin 250 mg/m² i.v. den 2 a 3. Výhodou je nižší hematologická toxicita.

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
A-AVD				
brentuximab vedotin	1,2 mg/kg	i.v.	1. a 15. den	à 3 týdny
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	
SMILE pro NK/T lymfomy (mladší pacienti)				
metotrexát	2000	i.v.	den 1	à 4 týdny
leukovorin	4x 15 mg	i.v. nebo p.o.	24 h po ukončení MTX do jeho vyloučení	
ifosfamid	1500	i.v.	den 2 - 4	
mesna	3x 300	i.v.	den 2 - 4	
dexametason	40 mg/den	i.v. nebo p.o.	den 2 - 4	
etoposid	100	i.v.	den 2 - 4	
L-asparagináza	6000 U/m ²	i.v.	den 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20	
obligatorně G-CSF s.c. nebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5x 10 ⁹ /l 4-6 cyklů, lokální radioterapie 50 Gy po 2. - 4. cyklu				

XXII.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	100	i.v.	1. - 3. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v. 24 hod	2. den	
karboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
uroprotektce: mesna (100 % dávky ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infúze ifosfamidu				
Výpočet dávky karboplatiny:				
1) výpočet glomerulní filtrace (GFR)				
(140 – věk v letech) x hmotnost v kg/72 x sérový kreatinin v mg/dl				
(u žen: vypočtená x 0,85)				
2) výpočet dávky karboplatiny v mg				
5 mg/ml/min x (GFR + 25) ml/min				
G-CSF obligatorně				
filgrastim 5µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10 ⁹ /l				
<i>nebo</i>				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 4. den jednorázově s.c.				
R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1. den	à 3 týdny
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexametazon	40	i.v.	1.- 4.den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně				
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10 ⁹ /l				
<i>nebo</i>				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.				
R-ESAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	60	i.v.	1. – 4. den	à 3 týdny
cisplatina	25	i.v.	1. – 4. den	
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5. den	
methylprednisolon	500 mg/den	i.v.	1. – 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně				
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10 ⁹ /l				
<i>nebo</i>				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s.c.				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-GDP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.- 4. den	
cisplatina	75	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GD při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GIFOX při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	2. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v.	3. den*	
mesna	5000	i.v.	3. den**	
oxaliplatina	130	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c. *) u nemocných > 65 let frakcionovaně 3. – 5. den **) podání zahájit 30 min před ifosfamidem				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-DHAOx (při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny)				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny
oxaliplatin	130	i.v.	1. den	
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexamethason	40	i.v.	1.- 4. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.)				
pozn.: při použití u starších nemocných nutná redukce dávek!!!				
R-IVAM				
rituximab	375	i.v.	1. den	Jednorázově v rámci sekvenčního protokolu
cytarabin	100	i.v.	1. - 3. den	
ifosfamid	1500	i.v.	1. - 5.	
mesna	400	i.v.	1. - 5.*	
etoposid	150	i.v.	1. - 3. den	
methotrexát	3000	i.v.	5. den**	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 10. dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 10. den s.c., resp. po vyloučení methotrexátu *) 30 min. před podáním, 4. a 8. hodinu po podání ifosfamidu **) podání ve 24hodinové KIN, v případě vysokého rizika CNS postižení ve 3hodinové infúzi. Standardní hydratace, alkalizace moči a rescue i.v. kalcium folinátem				
Ara-C + dexametason				
cytosin-arabinosid	2000* 2x denně	i.v.	1. a 2. den	à 4 týdny
dexametason	20 mg fixní dávka*	p.o.	1. – 4. den	
*) redukce dávek u nemocných > 65 let: ara-C 1000 mg/m ² dexametazon 10 mg/den				
Etoposid + Dexametazon				
etoposid	100	p.o.	1. – 5. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka	p.o.	1. – 5. den	
IGEV				
ifosfamid	2000 mg/m ²	i.v.	1. – 4. den	à 3 týdny
mesna	2600 mg/m ²	i.v.	1. – 4. den	
gemcitabin	800 mg/m ²	i.v.	1. – 4. den	
vinorelbin	20 mg/m ²	i.v.	1. den	
prednison	100 mg	p.o.	1. – 4. den	

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BEGEV				
bendamustin	90	i.v.	2. – 3. den	à 3 týdny celkem 4 cykly
gemcitabin	800	i.v.	1. a 4. den	
vinorelbin	25	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně				
IVE				
ifosfamid	3 g/m ² /24 hod	i.v.	1. – 3. den	à 3 týdny
mesna	1,8 g/m ²	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidu	
	3 g/m ² /d	i.v.	1. – 3. den	
	5,4 g/m ²	i.v.	12 hodin po ifosfamidu	
etoposid	200 mg/m ² /2 hod	i.v.	1. – 3. den	
epirubicin	50	i.v.	1. den	
Profylaxe phenytoin 300 mg/den den -1 až den 8 Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu neu 1,0 × 10 ⁹ /l Nemobilizační cykly: G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7 Mobilizační cykly: G-CSF 300 µg denně s.c. ode dne 5				
R-BAC				
bendamustin	70	i.v.	1.-2.den	à 4 týdny
cytarabin	800	i.v.	2.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-BAC 500				
bendamustin	70	i.v.	1.-2.den	à 4 týdny
cytarabin	500	i.v.	2.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-GEMOX				
rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Den 0	à 2 týdny
gemcitabine	1 g/m ²	i.v.	Den 1	
oxalipatin	100 mg/m ²	i.v.	Den 1	
BR – polatuzumab vedotin				
rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Den 1	à 3 týdny**
polatuzumab vedotin	1,8 mg/kg*	i.v.	Den 1	
bendamustin	90	i.v.	Den 1 a 2	
* Nepřekračovat jednotlivou dávku 240 mg				
** CAVE! Oproti standardnímu režimu BR je v této kombinaci délka cyklu 3 týdny				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R²				
rituximab	375 mg/m ²	i.v.	Cyklus 1: Den 1, 8, 15 a 22 Cykly 2-5: Den 1	à 4 týdny
lenalidomid	20 mg	p.o.	Den 1-21 Max. 12 cyklů	

XXII.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
R-CODOX-M/IVAC pro pacienty do 65 let při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny			
a) R-CODOX-M			
rituximab	375	i.v.	1.+10. den
cyklofosfamid	800	i.v.	1.-2. den
doxorubicin	50	i.v.	1. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	1. a 10. den
cytosin-arabinosid	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den, 3.den pouze u vysokého rizika
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den 3.den pouze u vysokého rizika
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den
leukovorin	15 mg fixní dávka	24 hod po i.t. MTX	
metotrexát	3000	i.v. kontinuálně/24 hod.	10. den
leukovorin	200	i.v.	po skončení aplikace MTX
leukovorin	15	i.v. každých 6 hodin do poklesu hladiny MTX <0,05 µmol/l	
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 3. do 8. dne <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 3. den kúra se podává se cestou centrálního žilního katetru , nutná alkalizace moči (pH>7,5) po celou dobu podávání MTX až do ukončení rescue fáze, kontroly pH po 2 hod. kontroly hladiny MTX ve 24. a 48. hod. po skončení MTX – pokud je hladina MTX>3 µmol/l ve 24. hod. nebo >0,3 µmol/l ve 48. hod., nutno podat Leucovorin 50 mg i.v. po 6 hod., dokud hladina MTX neklesne pod 0,05 µmol/l			
b) R-IVAC			
rituximab	375	i.v.	1.a 10. den
etoposid	60	i.v.	1. – 5. den
ifosfamid	1500	i.v.	1. – 5. den
uromitexan	1500	i.v. společně s ifosfamidem a poté každé 3 hod., celkem 7 dávek	1. – 5. den
metotrexát	12 mg fixní dávka		5.den
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	5.den
cytosin-arabinosid	2000	i.v. 2x denně (á12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 6.den			

Nutno aplikovat oční kapky jako prevence poškození (kortikoid, umělé slzy)

Další cyklus v rámci protokolu CODOX-M/IVAC bude zahájen po vzestupu granulocytů $>3 \times 10^9/l$ a trombocytů $>100 \times 10^9/l$. **Redukce dávek nejsou přípustné!**

Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intrathékální terapie v prvním cyklu:

- v R-CODOX-M: ARA C 50 mg i.t. den 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 10

- v cyklu R-IVAC: ARA C 50 mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 5

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
R-maxiCHOP/R-HD araC (Nordický MCL2 protokol)			
při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny			
Oba režimy se podávají střídavě à 21 dní (každý režim 3x, celkem tedy 6 cyklů)			
a) R-maxiCHOP			
rituximab	375	i.v.	1. den
cyklofosfamid	1200	i.v. ve 2hodinové infuzi	1. den
doxorubicin	75	i.v.	1. den
vinkristin	1,4 (max.2 mg)	i.v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	i.v.	1. – 5.
G-CSF obligatorně:			
filgrastim 5µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)			
Mesna – 1200 mg/m ² v bolusech při podávání cyklofosfamidů (CFA):			
400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA			
Hydratace při CFA: p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)			
b) R-HD araC			
rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000 <i>nebo</i> 2000 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (celkem 4 dávky)	1. a 2.den
G-CSF obligatorně			
filgrastim 5µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)			

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
HyperCVAD-HD MTX/Ara-C (+ rituximab u CD20 pozitivních lymfomů) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny			
a) 1. část (cyklus 1,3,5,7)			
rituximab	375	i.v.	1. a 11. den v cyklu 1 a 3
cyklofosfamid uromitexan	300 600	i.v. 2x denně po 12 hodinách i.v. kontinuálně v průběhu aplikace cyklofosfamidů	1. – 3. den 1. – 3. den
doxorubicin	50	i.v. kontinuálně 24 hod	4. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v. 12 hodin po cyklofosfamidů	4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.	1. – 4. den + 11. – 14. den
G-CSF obligatorně: filgrastim 10µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů >3 tis., <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 6.den			
b) 2. část (cyklus 2,4,6,8)			
rituximab	375	i.v.	2. a 8. den v cyklu 2 a 4
metotrexát leukovorin	1000 50	i.v. kontinuálně 24 hod. i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v.á 6 hod. celkem 8x nebo do poklesu hladiny MTX <0,1µmol/L	1. den
cytosin-arabinosid	3000	i.v. 2x denně po 12 hodinách	2. - 3. den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den			
Poznámky k léčbě Burkittova lymfomu			
<ul style="list-style-type: none"> • i.v. hydratace, alkalizace moči, allopurinol, bikarbonát sodný • podává se cestou centrálního žilního katetru • Rituximab celkem 8 dávek podaných v prvních 4 cyklech léčby • CNS profylaxe – MTX i.t. 12 mg den 2 a AraC 100 mg i.t. den 7 nebo 8 každého cyklu 			
Počet profylaktických i.t. aplikací dle rizika (Vysoké LDH a vysoký prolif. index S+G2M ≥14%)			Počet aplikací
Vysoké riziko (elevace LDH a/nebo S+G2M)			8
Intermediární riziko (1 RF neznámý)			8
Nízké riziko (bez rizikových faktorů)			6
<ul style="list-style-type: none"> • další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50 tis. • další cyklus á 21dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech >3000 a trombocytech >50 tis. • redukce AraC na 1 g/m² u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 µmol/l či hladině metotrexátu >20 µmol/l na konci 24hodinové infúze 			

- redukce vincristinu na 1mg i.v. při hladině bilirubinu > 2mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr.2+
- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu >2-3mg/dl, redukce doxorubicinu o 75% při bilirubinu >5 mg/dL
- redukce MTX na 50 % při clearance kreatininu 10-50 ml/min. a při pleurálních výpotcích nebo ascitu
- profylakticky se RT neaplikuje, pouze z indikace intrakraniální masy (odstup od i.t. a systémového MTX minimálně 2 týdny).
- profylaxe: Biseptol 2x 1 tbl 3x týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol

Poznámky k léčbě lymfoblastového lymfomu

- celkem 8 cyklů léčby á 21 dní, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14. dne)
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC)
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) bez ohledu na to, zda je v mediastinu reziduum

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1-5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m² p.o. nebo i.v. v **jediné dávce 1x týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg 3x denně, cykly á 28 dní, podání v měsících 1-5, 8-17, 20-30. **S 6-MP se nesmí podávat Milurit.**
- úprava dávek udržovací medikace: granulocyty kolem 1x 10⁹/l, trombocyty > 40x 10⁹/l, bilirubin < 30 μmol/l, ALT, AST < 4násobek normy.
- profylaxe: Biseptol 2x1 tbl 3x týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby**, acyklovir, zvážit ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů.

Intenzifikace

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m² i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20 %)
- **Metotrexát** 100 mg/m² i.v. den 1 1x týdně 4x v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1x týdně 4x v měsících 7 a 19

XXII.4 Přípravné režimy pro transplantace

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Den podání
Slavinův režim		
fludarabin	30	-10 až -5
busulfan	4 mg/kg	-9 až -8
ATG	5 – 10 mg/kg	-4 až -1
Imunosuprese: CyA/MTX		
Flu/Cy		
fludarabin	25	-5 až -3
cyklofosfamid	400	-5 až -3
Imunosuprese: CyA/ (MTX)		
Flu/Cy(tisacel)		
fludarabin	25	3 dny po době
cyklofosfamid	250	3 dny po sobě
Podání Kymriah® 2-14 dní po přípravném režimu		
Flu/Cy(axicel)		
fludarabin	30	-5 až -3
cyklofosfamid	500	-5 až -3
Podání Yescarta® 48 h po přípravném režimu		
Bendamustin (tisacel)		
Bendamustin	90	2 dny po sobě
cyklofosfamid	500	2 dny po sobě
Podání Kymriah® 2-14 dní po přípravném režimu		
Cisplatina-AraC-fludarabin		
cisplatina	25 (v kontinuální infuzi)	-6 až -3
fludarabin	30	-4 až -3
cytosin-arabinosid	500-1000	-4 až -3
BEAM		
BCNU	300	-6
etoposid	200	-5 až -2
cytosin-arabinosid	200 (2x denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1
TEAM		
thiotepa	300 mg/m ²	-6
etoposid	200	-5 až -2
cytosin-arabinosid	200 (2x denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Den podání
BCNU - thiotepa pro CNS lymfomy		
BCNU	400	-6
Thiotepa	5 mg/kg (2x denně, tedy 4 dávky)	-5 a -4

XXII.5 Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové			
Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Podání	
5x R-MPV (po 14 dnech)			
rituximab	500	den 1	
metotrexát	3500 ve 2hod infúzi	den 2	
leukovorin	20-25 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1×10^{-8} mg/dL	
	40 mg à 4 hod	při toxických hladinách MTX	
vinkristin	1,4 (max 2,8)	den 2	
prokarbazin	100	7 dní v 1., 3. a 5. cyklu (liché cykly léčby)	
metotrexát	12 mg i.t.	mezi dnem 5 a 12 každého cyklu u pacientů s pozitivní cytologií likvoru	
<p><i>Pozn.:</i> u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500-2500 mg/m²</p> <p>G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg/den:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) <i>nebo</i> • 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX $<1 \times 10^{-8}$ mg/dL (sudé cykly) 			
Restaging			
CR	PR		SD,PD
	2x R-MPV		
	Restaging		
	CR	PR	
RT mozku 23,4 Gy		RT mozku 45 Gy	
vysokodávkované Ara-C	3g /m² (max. dávka 6 g) den 1,2	2 cykly s odstupem 4 týdnů	
<p>G-CSF: filgrastim 5 µg/kg/den: zahájit 48 hodin po infuzi cytarabinu v den 2, aplikace 5-10 dní dle vývoje KO.</p> <p>Radioterapii zahájit za 3 - 5 týdnů po skončení R-MPV</p> <p>Pacienti s postižením oka budou ozáření bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36 Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.</p>			

Schéma dle IESLG		
Metotrexát	3,5 g/m ² i.v.	den 1
ARA C	2 g/m ² (1hod. inf.) á 12h. den 2 a 3 (tj. celkem 4 dávky)	
celkem 4 cykly á 3 týdny		
Restaging		
CR, PR, SD		PD
2x HD MTX/HD ARA C		
Restaging		
CR	PR	
36Gy (redukce nebo vynechání u pacientů > 60 let)	36 Gy + boost 9 Gy na ložisko tumorů	40 Gy + boost 9 Gy na ložisko tumorů

MATRIX (dle studie IELSG43)		
Rituximab	375 mg/m ²	Den 0 a 5
Metotrexát	3,5 g/m ²	Den 1
AraC	2x 2 g/m ² /d	Den 2-3
Thiotepa	30 mg/m ²	Den 4
celkem 2 cykly á 3 týdny		
zhodnocení odpovědi		
CR / PR / SD		PD
sběr PBSC		WBRT 40 Gy
Rituximab	375 mg/m ²	Den 0 a 5
Metotrexát	3,5 g/m ²	Den 1
AraC	2x 2 g/m ² /d	Den 2-3
Thiotepa	30 mg/m ²	Den 4
celkem 2 cykly á 3 týdny		
zhodnocení odpovědi		
CR / PR		SD / PD
Konsolidace ASCT BCNU 400 mg/m² (den -6) Thiotepa 2x 5 mg/kg/d (den -5 až -4) + ASCT (d0)		Radioterapie

Režim MARIETTA			
Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Podání	
2x R-CHOP-21 (u nově diagnostikovaných pacientů - není povinný)			
2x MATRIX			
rituximab	500	den 0	
metotrexát	3500: - 500 v 15min. infúzi - 3000 ve 3hod. infúzi	den 1	
leukovorin	15 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1×10^{-8} mg/dL	
cytarabin	2 g á 12 h (4 dávky) ve 3hodinových infuzích	den 2+3 (celkem 4 dávky)	
thiotepa	30 mg ve 30min. infuzi	den 4	
lipozomální cytarabin	50 mg i.t.	den 5	
<p><i>Pozn.:</i> u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500-2500 mg/m², cytarabin na 1 g/m² a dle toxicity (níže)</p> <p><i>Pozn.:</i> není-li k dispozici lipozomální cytarabin, pak methotrexát 10 mg + konvenční cytarabin 40 mg + hydrokortizon 50 mg den 5 intratekálně (absolutní dávky)</p> <p>G-CSF obligatorně: filgrastim 2,5 µg/kg/den: den 6-12 nebo pegfilgrastim 6 mg den 6 (v mobilizačním cyklu) filgrastim 10-12 µg/kg/den</p>			
Restaging			
CR, PR		SD, PD	
1x MATRIX 1x R-ICE (rozpis viz výše)		2x R-ICE	
Restaging		Restaging	
CR, PR	SD, PD	CR, PR	SD, PD
2x R-ICE	RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost	1x R-ICE	RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost
Restaging po 2-3x MATRIX a 3x R-ICE			
CR, PR		SD, PD	
HTD + ASCT		RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost	

Režim MARIETTA - pokračování		
Reziduální nemoc po ASCT:		
<ul style="list-style-type: none"> • parenchymatózní: RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost • leptomeningeální: intrathekální léčba <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX 12 mg + araC 50 mg + hydrocortizon 40 mg den 1+8 ○ thiotepa 10 mg + rituximab 25 mg den 4+11 <p>á 28 dní</p>		
<i>Pozn.:</i> Rozpis R-ICE viz Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy, karboplatina však do maximální dávky 700 mg		
<i>Pozn.:</i> Při podání lipozomálního cytarabinu k prevenci chemické arachnoiditidy podat dexamethason 4 mg po á 12 h po 3 dny		
<i>Pozn.:</i> sběr PBPC po 2. cyklu MATRIX, v případě organizačních či jiných důvodů po 3. cyklu MATRIX či 1. cyklu R-ICE		
<i>Pozn.:</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • progrese na MATRIX v jakékoli době: switch na R-ICE (celkem 3x) • progrese na R-ICE v jakékoli době: switch na RT mozku • CR, PR po RT mozku: zvážit pacienta k HDT+ASCT 		
Režim BCNU + thiotepa + ASCT		
Léčivo	dávka mg/m ²	podání
BCNU	400	v 500 ml FR v 1hod. infuzi v den -6
thiotepa	5 mg/kg	ve 250 ml FR ve 2hod. infuzi v dny -5 a -4 á 12 hod (celkem 4 dávky)
Infuse PBPC den 0		

Modifikace režimu MARIETTA dle toxicity:

1. Hematologická toxicita: pouze v případě grade IV (neutrofilů <500/mm³, trombocyty pod 25 000/mm³) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

- redukce dávky AraC či ifosfamidů o 25 % vůči předchozímu cyklu

2. Jiná toxicita:

Toxicita	Grade 3		Grade 4	
	MATRIX	R-ICE	MATRIX	R-ICE
Kardiovaskulární	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit
Koagulace	Beze změny	Beze změny	25% redukce AraC	25% redukce ifosfamidů
Gastrointestinální	Beze změny	Beze změny	25% redukce metotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik
Renální	25% redukce methotrexátu	25% redukce všech cytostatik	25% redukce methotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik
Hepatální	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik
Plicní	Beze změny	Beze změny	25% redukce methotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik

Protokol pro relapsy CNS lymfomů dle Korfela		
Léčivo	Dávka	Den podání
2x MTX/IFO/DEP		
metotrexát	4 g/m ² i.v.	den 1
ifosfamid	2 g/m ² i.v.	den 3-5
lipozomální cytarabin	50 mg intratekálně	den 6
dexametason	2x 4 mg p.o.	den 6-10
Podpurná terapie: <ul style="list-style-type: none"> • intenzivní hydratace • alkalizace moči, • Leukovorin 30 mg/m² á 6 hod po 24 hod.od zahájení HD MTX 		
HD AraC/TT/DEP (u pacientů v progresi hned po 1. cyklu)		
cytarabin	3 g/m ² i.v.	den 1-2
thiotepa	40mg/m ² i.v.	den 2
lipozomální cytarabin	50 mg intratekálně	den 3
dexametason	2x 4mg p.o.	den 3-7
MR mozku restaging – 22. den cyklu 3		
Mobilizace PKB - G-CSF 2x5 µg/kg s.c.- zahajuje D 7 po 2. cyklu chemoterapie		
Vysokodávkovaná léčba před ASCT		
carmustin	400 mg/m ² /2 h i.v.	den -5
thiotepa	2x5 mg/kg/2 h	den -4 a -3
etoposid	150 mg/m ² /2 h i.v.	den -5 až -3
ASCT v den 0		

XXII.6 Vybraná schémata chemoterapie pro děti a dospívající

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
AVPC = DBVE z původního protokolu POG pro nízké riziko 9426			
doxorubicin	25	i.v.	den 1 a 15
bleomycin	10 IU/m ²	i.v.	den 1 a 15
vinkristin	1,5	i.v.	den 1 a 15
etoposid	100	i.v.	dny 1 - 5
ABVE-PC			
doxorubicin	25	i.v.	den 1 a 2
bleomycin	5 IU/m ² 10 IU/m ²	i.v.	den 1 den 8
vinkristin		i.v.	den 1 a 8
etoposid	125	i.v.	dny 1-3
prednison	40	p.o.	dny 1-7
cyklofosfamid	800	i.v.	den 1
DECA			
dexametazon	10	i.v.	den 1 a 2
etoposid	100	i.v.	den 1 a 2
cytosin-arabinosid	3000	i.v.	den 1 a 2
cisplatina	90	i.v.	den 1
OEPA			
prednison	60	p.o.	den 1 - 15
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1, 8 a 15
doxorubicin	40	i.v.	den 1 a 15
etoposid	125	i.v.	den 1 - 5
COPP			
prednison	40	p.o.	den 1 - 15
prokarbazin	100	p.o.	den 1 - 15
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1 a 8
cyklofosfamid	500	i.v.	den 1 a 8
COPDAC			
prednison	40	p.o.	den 1 - 15
dakarbazin	250	i.v.	den 1 - 3
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1 a 8
cyklofosfamid	500	i.v.	den 1 a 8

XXIII. Vybrané informace k cílené/biologické léčbě

Cílem níže uvedeného přehledu je shrnout aktuální postavení nových molekul v léčbě lymfomů. Přehled odkazuje na aktuální stav z hlediska registrace a schválení léků. Aktuální stav z hlediska registrace a úhrady nutno sledovat na stánkách SÚKL. Uvedené informace představují **stav k 1.1.2023**.

Na tomto místě je nutno podotknout, že ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Za stejných podmínek může použít i neregistrovaný léčivý přípravek. Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným výše.

Všechny přípravky jsou rozděleny (a barevně označeny) na 3 skupiny, a to na léky:

	Nutnost schválení revizní lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.
LP s úhradou (trvalou nebo dočasnou)	ne
LP s registrací v dané indikaci v EU, ale bez aktuální úhrady	ano
LP bez registrací v dané indikaci v EU, ale s prokázanou klinickou účinností	ano

XXIII.1 Rituximab

Rituximab je indikován

- v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stádia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie, a to v první linii a v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu: u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce, u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce. Udržovací léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).
- v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.

- v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk, a to v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu; dále v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce podobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve).
- V léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebonevhodných pro) lokálníterapii.
- v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě 1. linie u nemocných s FL ve stádiu I a II v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií či chemoterapií (maximálně 8 cyklů); v léčbě prvního a dalšího relapsu u nemocných ve stádiu I. a II. v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií či chemoterapií (maximálně 8 cyklů)
- k terapii lymfomu z buněk marginální zóny (nodálního) – v rámci 1. linie léčby v kombinaci s chemoterapií či radioterapií (maximálně 8 cyklů), či v monoterapii (4 cykly); k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k terapii relapsu Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě relapsu lymfoblastového B-buněčného CD20+ lymfomu / lymfoblastové B-buněčné CD20+ leukémie - v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě CD20+ Hodgkinova lymfomu typu modulární lymfocytární predominance - v 1. linii léčby v kombinaci s chemoterapií (maximálně 8 cyklů) a k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů), popřípadě v monoterapii u pozdních relapsů s malou nádorovou masou
- k léčbě CD20+ potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění

XXIII.2 Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin je indikován pro

- 1.linii léčby dospělých pacientů s CD30-pozitivním periferním T lymfomem v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Brentuximab je hrazen do progresu onemocnění, projevů nepřijatelné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 8 cyklů kombinační chemoterapie dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) relabujícím nebo refrakterním po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Jedná se se výhradně o pacienty s relabujícím/refrakterním onemocněním po podání nivolumabu nebo o pacienty, kterým z důvodu profilu toxicity nebo kontraindikace nivolumab nelze podat. Pacienti nesmějí být předlčení brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena nejdéle do progresu onemocnění,

nepříjemné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 16 infuzí (cyklů), co nastane dříve.

- léčbu dospělých pacientů s klasickým (CD30-pozitivním) Hodgkinovým lymfomem s vysokým rizikem relapsu po provedené vysokodávkové chemoterapii s následnou ASCT. Jedná se o nemocné ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), kteří v minulosti nebyli léčeni anti-CD30 terapií brentuximab vedotinem. Vysoké riziko relapsu je definováno jako přítomnost alespoň dvou z následujících rizikových faktorů: - nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie, nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby, - nejlepší odpověď na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET u nich byla parciální odpověď (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD), - extranodální onemocnění u relapsu před ASCT, - B symptomy u relapsu před ASCT, - dvě nebo více předchozích záchranných terapií. Léčba je hrazena do progresse onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepříjemné toxicity dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD)
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT ani kombinovaná chemoterapie nepředstavují léčebnou možnost. Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0 - 1), kteří nesmějí být předlčeni brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena do progresse onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepříjemné toxicity dle toho, co nastane dříve
- léčbu dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL.
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem po nejméně jedné předchozí systémové terapii
- Brentuximab vedotin prokázal efektivitu u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním lymfomem, v kombinaci s nivolumabem

XXIII.3 Ibrutinib

Ibrutinib je indikován

- u pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CLL/SLL, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: a) jsou refrakterní na poslední léčbu; b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemoimunoterapii; d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p
- u nemocných s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových při relapsu do 24M od poslední terapie a nemožnosti provést alogenní transplantaci
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií, kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemo-imunoterapie.
- v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.
- existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo MZL

XXIII.4 Idelalisib

Idelalisib je indikován

- v kombinaci s rituximabem u nemocných s relabující nebo refrakterní CLL/SLL a výkonnostním stavem 0-2 dle ECOG předléčených alespoň jednou linií chemo(imuno)terapie, u kterých došlo k časné progresi/relapsu (do 24 měsíců od ukončení předchozí terapie) a u kterých není vhodná další léčba cytotoxickou chemo(imuno)terapií, a to s ohledem na nepříznivou cytogenetiku (delece p17/mutace TP53) nebo na celkový zdravotní stav pacienta (komorbidity, vysoký věk).
- v monoterapii u nemocných s folikulárním lymfomem, který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby

XXIII.5 Lenalidomid

Lenalidomid je indikován

- v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk
- v kombinaci s rituximabem u nemocných s relapsem FL
- v kombinaci s tafasitamabem v relapsu DLBCL
- Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo relabujícím MZL

XXIII.6 Romidepsin

Romidepsin je indikován

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním kožním T-lymfomem a periferním T-lymfomem, kteří obdrželi minimálně 1 systémovou terapii

XXIII.7 Bendamustin

Bendamustin je indikován

- u pacientů s folikulárním lymfomem v rámci léčby 1.linie u pokročilého onemocnění st. III a IV, v kombinaci s rituximabem
- u nemocných se SLL/CLL v 1.linii léčby, v kombinaci s rituximabem - při nevhodnosti režimu s fludarabinem
- v kombinaci s obinutuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem v relapsu onemocnění.
- u nemocných v relapsu FL nebo SLL/CLL
- u pacientů s lymfomem z pláštěvých buněk, marginální zóny nebo lymfomu typu LPL či Waldenströmovy makroglobulinémie
- u nemocných s relapsem Hodgkinova lymfomu

- existují data o efektivitě bendamustinu u nemocných s relapsem PTCL

XXIII.8 Obinutuzumab

Obinutuzumab je indikován

- v kombinaci s chlorambucilem u starších, komorbidních nemocných s lymfomem typu SLL/CLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu.
- v kombinaci s bendamustinem u pacientů s rituximab refrakterním folikulárním lymfomem; u pacientů, kde bylo touto léčbou dosaženo CR nebo PR, je indikována udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let.
- v kombinaci s chemoterapií (CHOP, COP, bendamustin) v první linii léčby nemocných s folikulárním lymfomem středního a vysokého rizika dle FLIPI (2-5) s následnou udržovací léčbou při dosažení CR/PR po indukční léčbě.
- v kombinaci s venetoclaxem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- **Existují data o efektivitě obinutuzumabu v kombinaci s lenalidomidem u nemocných v relapsu FL**

XXIII.9 Venetoclax

Venetoclax je indikován

- v kombinaci s rituximabem u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL) o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p
- v monoterapii pro léčbu pacientů s CLL/SLL, u kterých selhala léčba inhibítorem dráhy B-buněčného receptoru
- v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- **Venetoclax prokázal svoji efektivitu i u nemocných s relapsem MCL a FL**

XXIII.10 Nivolumab

Nivolumab je indikován

- k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a po ní následující léčbě brentuximab vedotinem nebo po autologní transplantaci u nemocných dosud brentuximab vedotinem nepředléčených.
- Existují data o efektivitě nivolumabu v kombinaci s brentuximab vedotinem u nemocných s relabujícím primárním mediastální B lymfomem

XXIII.11 Pembrolizumab

Pembrolizumab je indikován

- pro nemocné s relabujícím/refrakterním Hogkinským lymfomem, u nichž selhala ASCT a brentuximab vedotin nebo u kterých není ASCT vhodná a brentuximab vedotin selhal.
- U nemocných s relabujícím primárním mediastinálním B-lymfomem

XXIII.12 Copanlisib

Copanlisib je indikován

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, který byl léčen minimálně dvěma předchozími liniemi léčby.

XXIII.13 Bortezomib

Bortezomib je indikován

- v léčbě relapsu lymfomu z pláštěvých buněk v kombinaci s rituximabem (případně též dexametazonem) u pacientů nevhodných k intenzivní chemoterapii s následnou alogenní transplantací
- kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z pláštěvých buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.
- Bortezomib dále prokázal klinickou efektivitu u nemocných s relabující Waldenstromovou makroglobulinémií.

XXIII.14 Akalabrutinib

Akalabrutinib je indikován

- u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemo-imunoterapii; (d) je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progrese onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity
- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk
- v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL/SLL)

XXIII.15 Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin je indikován

- v kombinaci s bendamustinem a rituximabem k léčbě dospělých s relabujícím / refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a kteří nejsou vhodní k léčbě některým z uvedených platinových režimů (konkrétně R-ICE, R-GDP nebo R-DHAP) s ohledem na celkový stav nebo předléčenost (platinovými režimy). Léčba je hrazena do progrese onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů terapie.
- v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL IPI 2-5, a to v kombinaci Pola-R-CHP

XXIII.16 Mosunetuzumab

mosunetuzumab je indikován

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním folikulárním lymfomem (FL) po nejméně dvou předchozích systémových terapiích.

XXIII.17 Tafasitamab

Tafasitamab je indikován

- v kombinaci s lenalidomidem u pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL nevhodným po vysokodávkovanou terapii

XXIV. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s ne Hodgkinskými lymfomy

V současné době jsou v EU registrovány 4 přípravky obsahující CAR-T lymfocyty pro terapii lymfomů:

- tisagenlecleucel (tisacel, Kymriah®, Novartis)
- axicabtagen ciloleucel (axi-cel, Yescarta®, Gilead/Kite)
- brexucaptogene autoleucel (brexucel, Tecartus®, Gilead/Kite)
- lisocabtagene maraleucel (liso-cel, Breyanzi®, BMS)

Všechny přípravky jsou individuálně připravované preparáty autologních T-lymfocytů s vneseným chimerickým antigenním receptorem. Odlišnosti jsou v indikacích a zejména v logistice přípravy a podání. Léčba CAR-T lymfocyty je možná pouze v centrech, která jsou certifikována farmaceutickou společností k podání příslušného preparátu. Pro aktualizované informace o certifikovaných léčebných centrech odkazujeme na webové stránky www.lymphoma.cz.

Úhrada terapie pomocí CAR-T lymfocytů je v režimu léků „N“ – vázáno na hospitalizaci; doporučujeme nechat schválit revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXIV.1 Tisacel (tisagenlecleucel)

Indikace k podání:

- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)**, včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojí přestavbou *c-myc/bcl-2* nebo *bcl-6* a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu), po dvou či více liniích systémové léčby.⁵⁷⁸
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL)**, po dvou nebo více liniích systémové léčby.⁵⁷⁹

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Kymriah® jsou odesílány zamražené periferní mononukleární buňky (PBMC), získané nestimulovanou aferézou.
- Mezi odběrem PBMC a podáním Kymriah® je možno podat překlenující („bridging“) terapii (např. chemoterapii, RT, rituximab).

⁵⁷⁸SCHUSTER SJ, BISHOP MR, TAM CS et al. *Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):45-56

⁵⁷⁹FOWLER NH, DICKINSON M, DREYLING M et al. *Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial*. Nat Med. 2022 Feb;28(2):325-332

- Před podáním Kymriah® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem nebo bendamustin. Přípravek se podává 2-14 dní po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Kymriah®
- Přípravek Kymriah® je možno podat i bez lymfodepleční chemoterapie, pokud je počet leukocytů $<1 \times 10^9/l$ v průběhu 1 týdne před podáním.

XXIV.2 Axicel (axicaptagene ciloleucel)

Indikace k podání:

- K léčbě dospělých pacientů s **difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL)** a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), kteřý relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní
- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)** včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojitou přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu), po dvou či více liniích systémové léčby.⁵⁸⁰
- Relabující/refrakterní **primární mediastinální B-lymfom (PMBL)**, po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL)**, po třech či více liniích systémové léčby.⁵⁸¹

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Yescarta® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Yescarta® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem (dávky jsou odlišné od lymfodeplečního FC před podáním Kymriah®). Přípravek se podává 48 hodin po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Yescarta®

⁵⁸⁰NEELAPU SS, LOCKE FL, BARTLETT NL et al. *Axicaptagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma*. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2531-2544

⁵⁸¹JACOBSON CA, CHAVEZ JC, SEHGAL AR et al. *Axicaptagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. Lancet Oncol. 2022 Jan;23(1):91-103

XXIV.3 Brexucel (brexucaptagene autoleucel)

Indikace k podání:

- relabující nebo refrakterní **lymfomem z pláštěvých buněk (MCL)** po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibítorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Tecartusa® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Tecartus® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem.
- Přípravek se podává 48 hodin po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Tecartus®

XXIV.4 Liso-cel (lisokabtagen maraleucel)

Indikace k podání:

- Relabující nebo refrakterní **difuzní velkobuněčný lymfom (DLBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **primární mediastinální lymfom (PMBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **folikulární lymfom grade 3B (FL3B)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.⁵⁸²

Logistika přípravy a podání:

- Pro léčbu pomocí LPMT Breyanzi® není v ČR zatím akreditované žádné centrum.

⁵⁸²ABRAMSON JS, PALOMBA ML, GORDON LI et al. *Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study.* Lancet 2020; 396(10254): 839-852

XXIV.6 Bezpečnost CAR-T

U všech přípravků je doporučena denní monitorace pacientů po podání na příznaky syndromu z uvolnění cytokinů (**cytokine release syndrom, CRS**) a neurotoxicity (**immune effector cells associated neurotoxicity, ICANS**) alespoň po 10 dnů po infuzi, v praxi jsou tito pacienti po uvedené dobu hospitalizováni v akreditovaném léčebném zařízení. Po dobu 4 týdnů po infuzi je doporučeno, aby se pacienti zdržovali v dojezdové vzdálenosti (do 2 hodin) od akreditovaného léčebného centra. Diagnostika a management CRS a ICANS jsou popsány v Doporučeních EBMT, JACIE a EHA.⁵⁸³

XXIV.7 Doporučený postup indikace pacienta a vyšetření před aferézou/podáním CAR-T lymfocytů

- Po zvážení aplikace léčby CAR-T lymfocyty kontaktovat akreditované léčebné centrum.
- Pacient má být vyšetřen v akreditovaném léčebném centru před provedením aferézy.
- **Doporučená vyšetření** (probíhají po dohodě s akreditovaným léčebným centrem v indikujícím centru, požadované výsledky – pokud jsou uvedeny – mají orientační hodnotu a jsou posuzovány individuálně):
 - **Kompletní restaging včetně PET-CT**
 - **Sérologická vyšetření** (HBsAg, antiHBs, antiHBc, antiHCV, HIV1, 2, syfilis) – *lokálně provedená mají pouze orientační hodnotu, k separaci platí pouze vyšetření provedená v akreditovaném centru*
 - **Jaterní a ledvinné funkce:** ALT/AST <2,5 násobek normy, bilirubin <1,5 násobek normy, clearance >60 ml/min
 - **Kardiologické vyšetření:** echokardiografie (ejekční frakce > 45-50 %), EKG
 - **Plicní funkce:** SpO₂ >90-92 %
 - **MRI centrálního nervového systému**
 - **Vyšetření CSF** (pozitivita likvoru nemusí být kontraindikací léčby CAR-T lymfocyty)

⁵⁸³HAYDEN PJ, RODDIE C, BADER P et al. *Management of adults and children receiving CAR T-cell therapy: 2021 best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE) and the European Haematology Association (EHA)*. Ann Oncol. 2022; 33(3): 259-275

XXIV.8 Doporučený postup sledování pacienta po léčbě CAR-T lymfocyt

Sledování **expanze CAR-T lymfocytů a hladiny T, B a NK lymfocytů** pomocí průtokové cytometrie:

- den -1, 7, 14 a dále 1x týdně, dokud trvá hospitalizace po podání
- měsíc 1, 2, 3, 6, 9 a 12 od podání
- později nebo v ostatních termínech individuálně

Sledování **efektivity léčby**:

- Podobně jako v případě restagingu po jiných metodách léčby je nutné provést kontrolu všech lokalizací postižených před léčbou.
- Ze zobrazovacích metod doporučujeme PET-CT minimálně 1, 3, 6 a 12 měsíců po léčbě, dále individuálně.
- Pokud je v některém z uvedených termínů dosaženo kompletní metabolické remise, další pokračování v restagingu není nutné.

XXV. Kontaktní adresy

XXV.1 Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny

Datacentrum KLS I. interní klinika – klinika hematologie VFN Praha, U Nemocnice 2 128 00 Praha 2 Fax: 224 963 117, 224 962 120		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
Mgr. Marta Řežábková	224 962 527	marta.rezabkova@vfn.cz
Mgr. Marie Trnková	224 962 528	trnkova@lymphoma.cz
Mgr. Petra Blahovcová	N/A	blahovcova@lymphoma.cz
Jitka Dlouhá, DiS.	224 963 118	dlouha@lymphoma.cz

XXV.2 Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) pro dospělé

Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno Jihlavská 20 625 00 Brno		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
prof. MUDr. J. Mayer, CSc.	532 233 642	mayer.jiri@fnbrno.cz
MUDr. Z. Král CSc.	532 233 642	kral.zdenek@fnbrno.cz
MUDr. D. Šálek, Ph.D.	532 233 515	salek.david@fnbrno.cz
doc. MUDr. A. Janíková, Ph.D.	532 233 877, 554	janikova.andrea@fnbrno.cz
MUDr. L. Volková	532 233 559, 515, 513	smardova.lenka@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie, IV. Interní hematologická klinika Fakultní nemocnice a LF UK Hradec Králové Sokolská 581 500 05 Hradec Králové Fax: 495 832 011		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
doc. MUDr. D. Belada, Ph.D.	495 832159	david.belada@fnhk.cz
MUDr. M. Šimkovič, Ph.D.	495 832 886	martin.simkovic@fnhk.cz
MUDr. A. Sýkorová, Ph.D.	495 833 846	alice.sykorova@fnhk.cz
MUDr. P. Štěpánková	495 833 846	pavla.stepankova@fnhk.cz
prof. MUDr. L. Smolej, Ph.D.	495 834 688	lukas.smolej@fnhk.cz
MUDr. P. Vodárek	495 833 848	pavel.vodarek@fnhk.cz
MUDr. D. ěcsiová	495 834 613	dominika.ecsiova@fnhk.cz

I. Interní klinika Všeobecná fakultní nemocnice v Praze U nemocnice 2 128 00 Praha 2		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
prof. MUDr. M. Trněný, CSc.	224 962 061	trneny@cesnet.cz
MUDr. J. Šálková, CSc.	224 962 542	jana.salkovabonaventurova@vfn.cz
MUDr. K. Benešová, CSc.	224 962 310	katerina.benesova@hotmail.com
MUDr. J. Karban, CSc.	224 966 325	josef.karban@vfn.cz
prof. MUDr. P. Klener	224 966 398	pavel.klener@gmail.com
MUDr. M. Špaček, Ph.D.	224 966 845	martin.spacek@vfn.cz
prim. MUDr. J. Kořen	224 962 310	jan.koren@vfn.cz

Interní hematologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Šrobárova 50 100 34 Praha 10 Fax: 267 163 058		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
prof. MUDr. T. Kozák, Ph.D. MBA	267 162 292	kozak@fnkv.cz
MUDr. H. Móciková, Ph.D.	267 163 554	heidi.mocikova@seznam.cz
MUDr. L. Gahérová	267 163 709	lubica.gaherova@gmail.com
MUDr. M. Maco	267 162 875	maria.krcmeryova@fnkv.cz

Hematoonkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc I.P. Pavlova 6 775 20 Olomouc Fax: 585 428 102		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
prof. MUDr. V. Procházka, Ph.D.	588 444 330	vit.prochazka@fnol.cz
MUDr. A. Obr, Ph. D	588 442 790	ales.obr@fnol.cz
MUDr. V. Hanáčková	588 443 196	veronika.hanackova@fnol.cz
MUDr. A. Hrušková	588 443 196	andrea.hruskova@fnol.cz
MUDr. A. Kredátusová	588 443 196	alexandra.kredatusova@fnol.cz

Hemato-onkologické oddělení Fakultní nemocnice Plzeň Alej Svobody 80 304 60 Plzeň Fax: 377 103 719, 377 104 623		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
MUDr. P. Jindra, Ph.D.	377 104 628	jindra@fnplzen.cz
doc. MUDr. D. Lysák	377 103 722	lysak@fnplzen.cz
MUDr. K. Steinerová	377103 722	steinerovak@fnplzen.cz

Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava 17. listopadu 1790 708 52 Ostrava Poruba fax: +420 597 374 156		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
MUDr. J. Ďuraš	597 372 755	juraj.duras@fno.cz
MUDr. M. Kaščák	597 372 755	micHAL.kascak@fno.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze U nemocnice 1 128 20 Praha 2		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
doc. MUDr. V. Válková, CSc.	221 977 182	veronika.valkova@uhkt.cz

XXV.3 Certifikovaná centra pro podání CAR-T terapie

Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno Jihlavská 20 625 00 Brno		
Certifikace pro preparáty:	axicel, tisacel, brexucel	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
MUDr. F. Folber	532 233 573, 532 233 603	Folber.frantisek@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie, IV. Interní hematologická klinika Fakultní nemocnice a LF UK Hradec Králové Sokolská 581 500 05 Hradec Králové Fax: 495 832 011		
Certifikace pro preparáty:	axicel, tisacel, brexucel	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
doc. MUDr. D. Belada, Ph.D.	495 832 159	david.belada@fnhk.cz

I. Interní klinika Všeobecná fakultní nemocnice v Praze U nemocnice 2 128 00 Praha 2		
Certifikace pro preparáty:	axicel, tisacel, brexucel	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
MUDr. K. Polgárová, Ph.D.	224 962 555	kamila.polgarova@vfn.cz

Hemato-onkologické oddělení Fakultní nemocnice Plzeň Alej Svobody 80 304 60 Plzeň Fax: 377 103 719, 377 104 623		
Certifikace pro preparáty:	tisacel	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
doc. MUDr. D. Lysák	377 103 722	lysak@fnplzen.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze U nemocnice 1 128 20 Praha 2		
Certifikace pro preparáty:	axicel, tisacel, brexucel	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
MUDr. R. Pytlík, Ph.D.	224 436 065	Robert.pytlik@uhkt.cz

Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava 17. listopadu 1790 708 52 Ostrava Poruba fax: +420 597 374 156		
Certifikace pro preparáty:	tisacel	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
MUDr. J. Mihályová	597 372 151, 597 374 567	jana.mihalyova@fno.cz

Hematoonkologická klinika Fakultní nemocnice Olomouc I.P. Pavlova 6 775 20 Olomouc Fax: 585 428 102		
Certifikace pro preparáty:	tisacel	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
doc. MUDr. T. Szotkowski, Ph. D	588 442 849	tomas.szotkowski@fnol.cz

XXV.4 Komplexní onkologická centra (KOC), která spolupracují s KLS

Onkologické oddělení B. Němcové 54 Krajská nemocnice a.s. 370 87 České Budějovice Fax: 387 875 160		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
MUDr. J. Pirnos	387 875 021	pirnos@nemcb.cz

Radioterapeuticko - onkologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole V Úvalu 84 150 06 Praha 5 Fax: 224 434 720		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
MUDr. K. Kopečková	224 434 750	kkubackova@seznam.cz

Oddělení klinické hematologie Masarykova nemocnice V podhájí 21 401 13 Ústí n/Labem Fax: 475 683 263		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
MUDr. J. Ullrychová	477 112 480	jana.ullrychova@kzcr.cz

Komplexní onkologické centrum Nový Jičín Revoluční 214/35 Hematologické oddělení 741 01 Nový Jičín Fax: +420 556 794 137		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
prim. MUDr. M. Brejcha	556 794 136 724 232 453	martin.brejcha@onkologickecentrum.cz
MUDr. D. Klodová	556 794 132	drahomira.klodova@onkologickecentrum.cz
MUDr. M. Wróbel	556 794 140	marek.wrobel@onkologickecentrum.cz

Komplexní onkologické centrum Krajská nemocnice Liberec Husova 10 460 63 Liberec 1 fax: 485312027		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
prim. MUDr. J. Bartoš, MBA	485 312 639	jiri.bartos@nemlib.cz
MUDr. L. Barsová	485 312 267	lucie.barsova@nemlib.cz

XXV.5 Dermatologická centra s možností preskripce bexarotenu pro léčbu T-lymfomů

Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Šrobárova 50 100 34 Praha 10		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prof. MUDr. Petr Arenberger DrSc. MBA	724 177 767	avemedia@email.cz
MUDr. Jiří Ettlér	724 177 767	lymfom@fnkv.cz

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole V Úvalu 84 150 06 Praha 5		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prim. Alena Machovcová Ph.D. MBA	724 068 037	alena.machovcova@fnmotol.cz

I. Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice U Sv. Anny v Brně Pekařská 53 656 91 Brno		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prof. MUDr. Vladimír Vašků CSc.	739 082 989	vladimir.vasku@fnusa.cz

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava 17. listopadu 1790 708 52 Ostrava Poruba		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prim. MUDr. Yveta Vantuchová Ph.D.	603 144 969	yveta.vantuchova@fno.cz

XXV.6 Centra poskytující komplexní péči včetně transplantační dětem a dospívajícím

Klinika dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice v Motole V Úvalu 84 150 06 Praha 5 Fax: 224 436 420		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
MUDr. Edita Kabíčková Ph.D.	224 436 401	edita.kabickova@lfmotol.cuni.cz

Klinika dětské onkologie Dětská fakultní nemocnice s poliklinikou Černopolní 9 662 63 Brno		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prof. MUDr. Jaroslav Šterba Ph.D.	532 234 600 532 234 614	sterba.jaroslav@fnbrno.cz

XXV.7 Referenční pracoviště patologie

Pracoviště	Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
FN Brno	doc. MUDr. L. Křen, Ph.D.	532 233 505	Kren.Leos@fnbrno.cz
FN Hradec Králové	MUDr. P. Kašparová, Ph.D.	495 832 287	benespet@tiscali.cz
	MUDr. K. Kamarádová	495 832 461	kamaradova@gmail.com
FN Olomouc	doc. MUDr. M. Tichý, CSc.	585 632 452	patologie@fnol.cz
	MUDr. P. Flodr, Ph.D.	585 639 550	flodrpatrik@seznam.cz
	MUDr. J. Janková	585 639 560	jana.jankova@fnol.cz
	MUDr. L. Kučerová	585 639 558	patologie@fnol.cz
FN Plzeň	prof. MUDr. L. Boudová, Ph.D.	377 104 644	boudova@medima.cz
	MUDr. J. Kuntscherová	377 402 511	KUNTSCHEROVA@fnplzen.cz
	MUDr. Pavla Veselá, Ph.D.		vesela@biopticka.cz
	prof. MUDr. M. Michal	603 835 353	michal@medima.cz
FNKV Praha	MUDr. Z. Prouzová		zuzana.prouzova@fnkv.cz
	MUDr. V. Eis, Ph.D.	267 163 549	vaclav.eis@fnkv.cz
FN Motol	prof. MUDr. R. Kodet, CSc.	224 435 601	roman.kodet@lfmotol.cuni.cz
	MUDr. V. Campr	224 435 619	vcampr@yahoo.com
	MUDr. J. Soukup	224 435 629	jan.soukup@lfmotol.cuni.cz
VFN Praha	MUDr. J. Strítěský, CSc.	224 968 653	jan.stritesky@seznam.cz
	MUDr. Z. Velenská	224 968 637	zuzana.velenska@vfn.cz
	MUDr. R. Jakša	224 968 662	radek.jaksa@vfn.cz

Adresy

Ústav patologie, **FN Brno**, Jihlavská 20, 625 00, Brno

Fingerlandův ústav patologie, **FN Hradec Králové**, Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové

Ústav patologie, **FN Olomouc**, I.P.Pavlova 6, 775 20, Olomouc

Šiklův patologický ústav, **FN Plzeň**, E. Beneše 13, 305 99, Plzeň

Bioptická laboratoř s.r.o., Mikulášské nám. 4, 326 00, Plzeň

Ústav patologie, **VFN**, Studničkova 2, 128 00, Praha 2

Ústav patologie a molekulární medicíny, **FN v Motole**, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5

Ústav patologie **FNKV** a UK 3. LF, Šrobárova 50, 100 34, Praha 10

XXV.8 Referenční pracoviště paliativní medicíny

Centrum podpůrné a paliativní péče při VFN a 1. LF UK Praha Včetně superkonziliární konzultace pro celou ČR		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail /web
doc. MUDr. MgA Kateřina Rusinová, Ph.D. MUDr. Ondřej Kopecký	601102816	paliativni.pece@vfn.cz www.paliace.cz

Ambulance paliativní medicíny, Ústav hematologie a krevní transfúze		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
MUDr. Michal Kouba	603543770	michal.kouba@uhkt.cz

Ambulance paliativní a podpůrné péče, KARIM, FN Ostrava		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail /web
MUDr. J. Kušnírová	597 372 180, 703 868 246	podpurna.pece@fno.cz

Oddělení podpůrné a paliativní péče, FN Hradec Králové		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail /web
MUDr. M. Hrnčiarik	495 834 228 702 231 747	paliativni.tym@fnhk.cz

Paliativní tým Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail /web
MUDr. Renata Urbanová, Ph. D	588 445 398	renata.urbanova@fnol.cz