Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s lymfomy - XVI. vydání

David Belada, Marek Trněný
a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny

Září 2026 – 16. vydání (pouze elektronické)

Editoři:
doc. MUDr. David Belada, Ph.D.
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.
I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Spoluautoři:
MUDr. Vít Campr Ústav patologie a molekulární medicíny, FN Motol a Homolka
MUDr. Kateřina Dědečková, Ph.D. Proton Therapy Center Czech, Praha
MUDr. Juraj Ďuráš Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava
MUDr. František Folber, Ph.D. Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
MUDr. Michal Kaščák Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava
prof. MUDr. Pavel Klener, Ph.D. I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
MUDr. Ondřej Kopecký Centrum podpůrné a paliativní péče, VFN Praha
MUDr. Michal Kouba ÚHKT Praha
doc. MUDr. Heidi Móciková, Ph.D. Hematologická klinika FNKV, Praha
MUDr. Aleš Obr, Ph.D. Hematoonkologická klinika FN Olomouc
MUDr. Kamila Polgárová, Ph.D. I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
MUDr. Jindřich Polívka ÚHKT a ÚKEH 1. LF UK Praha
prof. MUDr. Vít Procházka, Ph.D. Hematoonkologická klinika FN Olomouc
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D. ÚHKT Praha
doc. MUDr. MgA. Kateřina Rusinová, Ph.D. Klinika paliativní medicíny 1. LF UK a VFN Praha
MUDr. Kateřina Steinerová Hematologicko-onkologické oddělení FN Plzeň
MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D. IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK HK
doc. MUDr. Cyril Šálek, Ph.D. ÚHKT Praha
MUDr. Martin Špaček, Ph.D. I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
MUDr. Prokop Vodička I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
prof. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D. Onkologická a radioterapeutická klinika LF a UK FN Plzeň

Spoluautoři pediatrických témat:
MUDr. Edita Kabíčková, Ph.D. Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol a Homolka

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 ... 9

II. Epidemiologie lymfomů ... 10

III. Diagnostika a staging lymfomů ... 15
III.1 Odběr vzorku ... 15
III.1.1 Obecné poznámky k odběru vzorku ... 15
III.1.2 Morfologická diagnostika lymfomů ... 16
III.1.3 Doporučený postup při odběru a zpracování diagnostického vzorku ... 16
III.1.4 Opakovaný odběr ... 17
III.1.5 Bioptický nález ... 17
III.1.6 Vyšetření volné nádorové DNA (ctDNA) – tekutá biopsie lymfomů ... 18
III.2 Klasifikace lymfomů ... 19
III.3 Vstupní vyšetření – přehled ... 25
III.3.1 Soubor základních vyšetření"" ... 25
III.3.2 Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech ... 26
III.3.3 Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby ... 27
III.3.4 Opatření k zachování fertility ... 29
III.3.5 Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky ... 30
III.3.6 Hodnocení schopnosti denních aktivit – ADL (activities of daily living) ... 31
III.3.7 Mini-mental state examination (MMSE) ... 32
III.3.8 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

IV. Klasifikace léčebné odpovědi ... 41
IV.1 Revidovaná Chesonova kriteria ... 41
IV.1.1 Doporučení pro použití PET nebo PET/CT" ... 42
IV.2 Definice léčebné odpovědi dle platných doporučení ... 43
IV.2.1 Kompletní remise (CR) ... 43
IV.2.2 Parciální remise (PR) ... 44
IV.2.3 Stabilní choroba (SD) ... 45
IV.2.4 Relaps / progrese choroby ... 46
IV.2.5 Léčebná odpověď zjednodušeně dle PET/CT a CT ... 47
IV.2.6 Hodnocení léčebné odpovědi pro nemocné s lymfomy u léků ovlivňujících imunitní systém ... 48
IV.3 Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy ... 49

V. Indolentní lymfomy ... 50
V.1 Charakteristika skupiny a obecné poznámky ... 50
V.1.1 Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v 1.linii ... 50
V.1.2 Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v relapsu ... 50
V.2 Prognostická skóre pro indolentní lymfomy ... 52
V.2.1 GELF kriteria ... 52
V.2.2 Rizikové faktory pro lokalizovaná stádia indolentních lymfomů ... 52
V.3 Folikulární lymfom ... 53

V.3.1 Prognostické faktory pro indolentní lymfomy ... 53
V.3.2 Léčba folikulárního lymfomu ... 56
V.4 Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfotocytární leukémie (SLL/CLL) ... 60
V.4.1 SLL/CLL - terapie ... 61
V.5 Lymfomy z marginální zóny ... 65
V.5.1 Prognostická skóre pro MZL ... 67
V.5.2 Nodální B-lymfom z marginální zóny (NMZL) ... 69
V.5.3 Splenický difuzní B-lymfom z malých buněk (splenický lymfom z marginální zóny - SMZL) ... 71
V.6 Waldenströmova makroglobulinémie/lymfoplazmocytární lymfom ... 73
V.6.1 Klasifikace léčebné odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii ... 74
V.6.2 Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie ... 75
V.6.3 WM – principy léčby ... 77
V.6.4 Bing-Neel syndrom" ... 79

VI. Agresivní lymfomy ... 82
VI.1.1 Prognostické faktory pro agresivní lymfomy ... 82
VI.1.2 Vyšetření ke stanovení prognosticky odlišných podskupin u DLBCL a high-grade B-lymfomů ... 86
VI.2 Velkobuněčné B-lymfomy (LBCL) ... 88
VI.2.1 Principy léčby 1. linie ... 89
VI.2.2 Principy léčby relabujícího/refrakterního onemocnění ... 90
VI.2.3 Algoritmus úvodní léčby pacientů s LBCL ... 92
VI.2.4 Léčba relabujícího/refrakterního LBCL ... 93
VI.3 Lymfomatoidní granulomatóza (LyG)" ... 95
VI.3.1 Principy léčby LyG ... 97
VI.4 Plazmablastický lymfom ... 98
VI.5 Zralé T-lymfomy a NK-lymfomy ... 99
VI.5.1 PIT - Prognostický index pro periferní T-lymfomy ... 100
VI.5.2 Principy léčby 1. linie ... 100
VI.5.3 Principy léčby relabujícího/refrakterního onemocnění ... 101
VI.5.4 Principy léčby extranodálního NK/T-lymfomu, nasální typ ... 101
VI.5.5 Léčba periferních T lymfomů v 1. linii ... 102
VI.5.6 Léčba relapsů periferních T-lymfomů ... 103

VII. Lymfom z plášťových buněk – mantle cell lymphoma (MCL) ... 104
VII.1 Prognostická skóre pro MCL ... 107
VII.1.1 MIPI pro lymfom z buněk plášťové zóny ... 107
VII.1.2 MIPI – C – kombinované MIPI pro MCL ... 109
VII.1.3 Prognostický význam aberace supresorového onkogenu *TP53* u mladých nemocných s MCL ... 110
VII.2 MCL - Léčba 1. linie ... 111
VII.2.1 Pacienti schopní vysokodávkované terapie ... 113
VII.2.2 Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like) ... 114
VII.2.3 Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like) ... 115
VII.3 Léčba relapsu/progrese onemocnění ... 116
VII.3.1 Pacienti schopní intenzifikované terapie ... 116
VII.4 Léčba pacientů s postižením CNS ... 118

VIII. Vysoce agresivní lymfomy ... 119
VIII.1 Prekurzorové lymfoidní neoplázie ... 119

VIII.1.1 Lymfoblastová leukémie/lymfom: T nebo B-ALL/LBL 119
VIII.1.2 Léčba první linie..... 121
VIII.1.3 Léčba relapsu a refrakterního onemocnění 123
VIII.2 Burkittův lymfom (BL) 125
VIII.2.1 BL-IPI..... 126
VIII.2.2 Léčba první linie..... 127
VIII.2.3 Léčba relapsu..... 127

IX. Castelmanova choroba 128
IX.1 Léčba Castelmanovy choroby 129
IX.1.1 Unicentrická varianta 129
IX.1.2 Multicentrická varianta 130

X. Lymfomy u imunokompromitovaných nemocných..... 131
X.1 B-NHL spojené s AIDS..... 131
X.2 Posttransplantační lymfoproliferativní stavy (PTLD)..... 132

XI. Primární extranodální lymfomy 133
XI.1 Primární GIT lymfomy..... 134
XI.1.1 Indolentní lymfomy GIT (MALT): 135
XI.1.2 Agresivní lymfomy GIT (DLBCL, MCL, PTCL)..... 136
XI.2 Primární lymfomy CNS 137
XI.2.1 Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL..... 138
XI.2.2 Prognostická skóre pro PCNSL..... 139
XI.2.3 Úvodní léčba PCNSL 140
XI.2.4 Léčba relapsu PCNSL 143
XI.3 Primární lymfomy oka 144
XI.4 Primární testikulární lymfomy 144
XI.5 Primární lymfomy orbity a očních adnex..... 145
XI.5.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)..... 145
XI.5.2 Terapie agresivního lymfomu, včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu..... 146
XI.6 Primární lymfomy štítné žlázy 147
XI.6.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)..... 147
XI.6.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu..... 148
XI.7 Primární lymfomy slinných žláz 149
XI.7.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)..... 149
XI.7.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu..... 150
XI.8 Primární kožní lymfomy 151
XI.8.1 Specifická stagingová vyšetření u primárních kožních lymfomů 152
XI.8.2 Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (MF/SS)' 155
XI.8.3 Rozsah kožního postižení u MF/SS –mSWAT 157
XI.8.4 Staging kožních T-buněčných lymfomů (jiných než Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom) a kožních B-buněčných lymfomů, upravený ISCL/USCLC/EORTC 2021 159
XI.8.5 Prognostická skóre a rizikové faktory u primárních kožních lymfomů"" 161
XI.8.6 Primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL) 165
XI.8.7 Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)..... 181

XII. Hodgkinův lymfom ... 186
XII.1.1 Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu ... 186
XII.2 Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL) ... 191
XII.2.1 NLPHL – léčba 1. linie ... 192
XII.2.2 NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění ... 193
XII.2.3 NLPHL – transformace do DLBCL ... 193
XII.3 Klasický Hodgkinův lymfom (cHL) ... 194
XII.3.2 Hodgkinův lymfom –léčba 1.linie ... 195
XII.3.3 Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu ... 198

XIII. Postavení transplantací v léčbě lymfomů ... 201
XIII.1 Autologní transplantace v léčbě lymfomů ... 201
XIII.1.1 Standardní indikace ... 201
XIII.1.2 Individuální indikace (klinická možnost) ... 201
XIII.1.3 Podmínky pro autologní transplantaci ... 202
XIII.2 Alogenní transplantace v léčbě lymfomů ... 203
XIII.2.1 Standardní indikace ... 203
XIII.2.2 Individuální indikace ... 203
XIII.2.3 Podmínky pro alogenní transplantaci ... 203
XIII.3 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk dle doporučení ČHS a ČOS ... 204

XIV. Radioterapie u maligních lymfomů ... 206
XIV.1 Obecný úvod ... 206
XIV.2 Základní principy radioterapie ... 206
XIV.2.1 Definice cílových objemů (extended-field, involved-field, involved-site) ... 207
XIV.2.2 Doporučení pro jednotlivé extranodální lymfomy ... 212
XIV.2.3 Dávky RT pro jednotlivé typy a stadia lymfomů ... 222
XIV.3 Provedení RT ... 224
XIV.3.1 Plánování RT ... 224
XIV.3.2 Užití jednotlivých typů cílových objemů dle stadií lymfomů ... 225
XIV.3.3 Rizikové orgány ... 226
XIV.3.4 Ozařovací techniky ... 229

XV. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy ... 231
XV.1.1 Klinická stádia maligních lymfomů u dětí ... 231
XV.2 Nehodgkinské lymfomy u dětí a dospívajících ... 233
XV.2.1 Prekurzorový T- a B-lymfoblastový lymfom ... 234
XV.2.2 Difuzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu ... 236
XV.2.3 Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL) ... 238
XV.2.4 Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ... 239
XV.2.5 Folikulární lymfom, pediatrický typ ... 240
XV.2.6 Periferní T-buněčné lymfomy u dětí ... 241
XV.2.7 Primární lymfomy CNS (PCNSL) u dětí ... 241
XV.3 Hodgkinův lymfom u dětí ... 242
XV.3.1 Severoamerický systém léčby (COG schéma) ... 242
XV.3.2 Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C2) ... 244
XV.3.3 Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí ... 245
XV.3.4 Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí ... 245

XVI. Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby ... 246
XVI.1 Cytostatika se specifickým opatřením při aplikaci ... 246

XVI.2 Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce ... 247
XVI.3 Prevence tumor lysis syndromu ... 247
XVI.4 Profylaxe tromboembolie ... 248
XVI.5 Transfuze erytrocytů a trombokoncentrátů ... 249
XVI.5.1 Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů ... 249
XVI.5.2 Iradiace (ozáření) ... 249
XVI.5.3 CMV negativní přípravek ... 249
XVI.6 Neutropenie a růstové faktory granulopezy (G-CSF) ... 250
XVI.7 Anémie a růstové faktory erytropoezy (EPO) ... 251
XVI.8 Antiinfekční profylaxe ... 251

XVII. COVID-19 a lymfomy ... 252
XVII.1 Doporučení stran vakcinace proti COVID-19 ... 252

XVIII. Léčba lymfomů v graviditě ... 253

XIX. Lymfomy u starších nemocných ... 255

XX. Časná podpůrná a paliativní péče u pacientů s lymfomy ... 259
XX.1 Pojmy a koncepty ... 259
XX.2 Souhrn literatury ... 261
XX.3 Pro které pacienty s lymfomem indikovat specializovanou paliativní péči? ... 262
XX.4 Jak zjistit potřebu specializované podpůrné a paliativní péče? ... 263

XXI. Sledování nemocných po terapii lymfomů ... 264
XXI.1 Obecná pravidla pro sledování po léčbě ... 264
XXI.1.1 Kurabilní lymfomy ... 264
XXI.1.2 Nekurabilní lymfomy ... 265
XXI.1.3 Obecná pravidla pro nemocné s lymfomy bez léčby (strategie „watch and wait“) ... 266
XXI.2 Nežádoucí účinky protilymfomové léčby - chemoterapie a radioterapie ... 267
XXI.2.1 Sekundární malignity”” ... 267
XXI.2.2 Kardiovaskulární (KV) komplikace ... 268
XXI.2.3 Porucha fertility - u mladých pacientů ve fertilním věku ... 271
XXI.2.4 Plicní toxicita ... 272
XXI.2.5 Poškození činnosti ledvin ... 272
XXI.2.6 Poškození kostí ... 273
XXI.2.7 Poškození nervového systému ... 276
XXI.2.8 Poškození štítné žlázy ... 276
XXI.2.9 Imunosuprese a manifestace infekčních komplikací ... 276
XXI.2.10 Nežádoucí účinky CAR–T terapie ... 277
XXI.3 Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu ... 278

XXII. Léčebné režimy ... 281
XXII.1 Standardní chemoterapie ... 281
XXII.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy ... 289
XXII.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy ... 296
XXII.4 Přípravné režimy pro transplantace a CAR-T ... 302
XXII.5 Režimy pro CNS lymfomy ... 303
XXII.6 Vybraná schémata chemoterapie pro děti a dospívající ... 308

XXIII. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s nehodgkinskými lymfomy 309
XXIII.1 Tisa-cel (tisagenlekleucel) ... 309
XXIII.2 Axi-cel (axikabtagen ciloleucel) ... 310
XXIII.3 Brexu-cel (brexukabtagen autoleucel) ... 311
XXIII.4 Liso-cel (lisokabtagen maraleucel) ... 311
XXIII.5 Bezpečnost CAR-T ... 312
XXIII.5.1 CAR-HEMATOTOX skóre ... 312
XXIII.6 Doporučený postup indikace pacienta a vyšetření před aferézou/podáním CAR-T lymfocytů ... 314
XXIII.7 Doporučený postup sledování pacienta po léčbě CAR-T lymfocyty ... 314

XXIV. Kontaktní adresy ... 315
XXIV.1 Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny ... 315
XXIV.2 Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) pro dospělé ... 316
XXIV.3 Certifikovaná centra pro podání CAR-T terapie ... 318
XXIV.4 Komplexní onkologická centra (KOC), která spolupracují s KLS ... 320
XXIV.5 Dermatologická centra s možností preskripce bexarotenu pro léčbu T-lymfomů ... 321
XXIV.6 Centra poskytující komplexní péči včetně transplantační dětem a dospívajícím ... 322
XXIV.7 Referenční pracoviště patologie ... 323
XXIV.8 Referenční pracoviště paliativní medicíny ... 324

I. Úvod

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

po roce se k vám dostává již **16. vydání** diagnostických a léčebných postupů, tentokráte jen v elektronické podobě. Předkládaná doporučení vycházejí z mezinárodních doporučení pro léčbu lymfomů, na druhou stranu se stále snažíme, aby byla přizpůsobena na podmínky a možnosti České republiky.

- Text doporučení se již **nevyjadřuje k úhradě** daného léku – důvodem je skutečnost, že systém úhrad je velmi dynamický a variabilní, a to jak stran jednotlivých léků, ale i pojišťoven a jednotlivých zdravotnických zařízení. Doporučení uvádí medicínsky indikované možnosti terapie. Ohledně úhrady daného léku je nutné postupovat dle aktuálně platných pravidel. Aktuální podmínky úhrady léčiv jsou dostupné na www.sukl.cz.

Přehled aktuálně běžících klinických hodnocení je dostupný na webových stránkách www.lymphoma.cz.

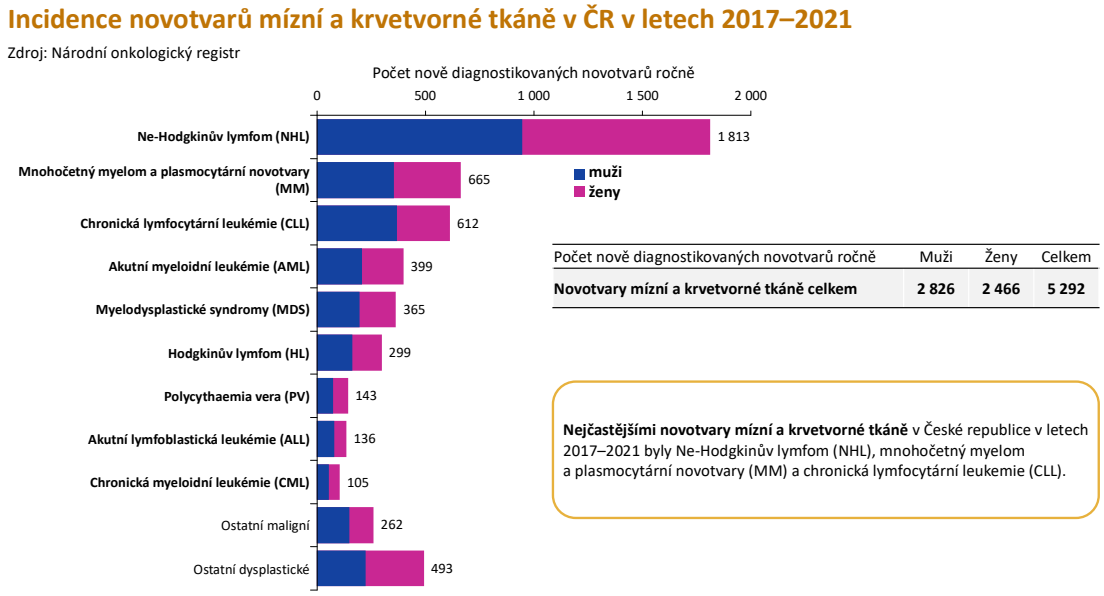
Věříme, že předkládaný text vám bude jako v minulosti opět cenným pomocníkem při rozhodování o správné diagnostice a léčbě nemocných s lymfomy v České republice.

David Belada a Marek Trněný za kolektiv autorů

II. Epidemiologie lymfomů

Lymfomy a chronická lymfatická leukémie jako heterogenní skupina nádorů vycházejících z periferních lymfocytů zaujímají 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 dělící 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 3/100 000 obyvatel, pro NHL to je 18/100000 obyvatel (údaje za rok 2017 - 2021). Odhadem pak v současnosti žije v ČR více než 22 000 obyvatel, u nichž byla učiněna někdy v minulosti diagnóza maligního lymfomu. V ČR patří k nejčastějším podtypům lymfomu difuzní 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 (viz graf č. 2). Na grafu č.3 je dokumentována vzrůstající incidence NHL a poměrně stabilní incidence HL. Stejný graf ukazuje klesající mortalitu HL a při vzrůstající incidenci stabilní mortalitu NHL. Graf č. 4 ukazuje vzrůstající prevalenci lymfomů v ČR, což je dáno jednak zvyšující se incidencí v případě NHL, jednak zlepšením celkového přežití pacientů s lymfomy. Toto zlepšení je demonstrováno na grafu č. 5: 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), tak u pacientů NHL, u nichž došlo ke zlepšení z 41,5 % (v letech 1990 - 1994) na 63,7 % (v letech 2010 - 2015).

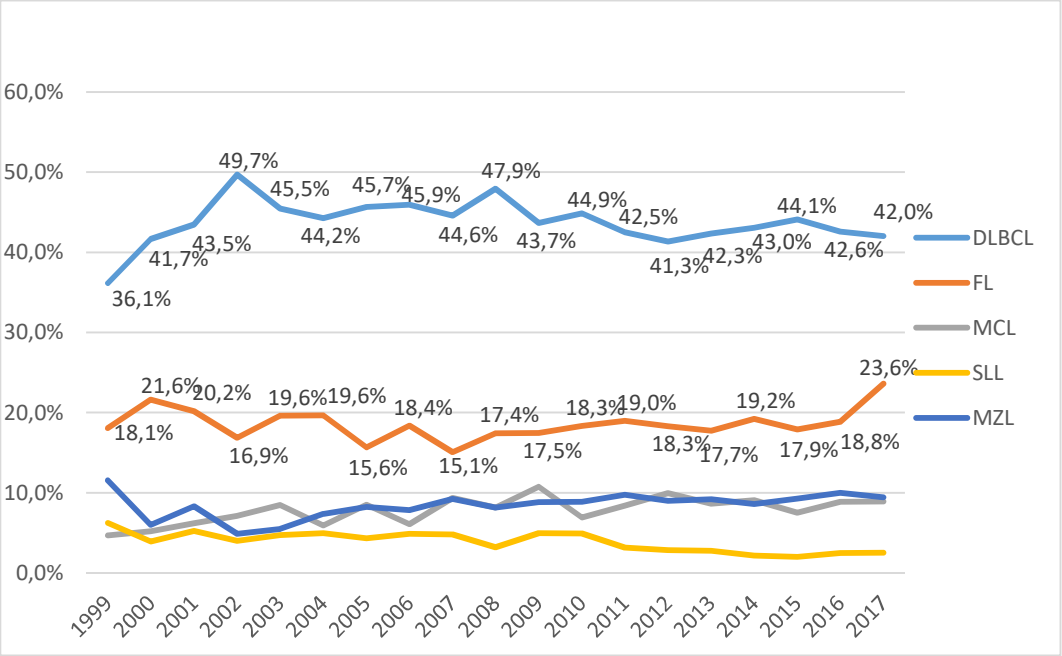
Graf 1: Incidence krevních nádorů (data Národního onkologického registru)



Počet nově diagnostikovaných novotvarů ročně	Muži	Ženy	Celkem
Novotvary mízní a krvetvorné tkáně celkem	**2 826**	**2 466**	**5 292**

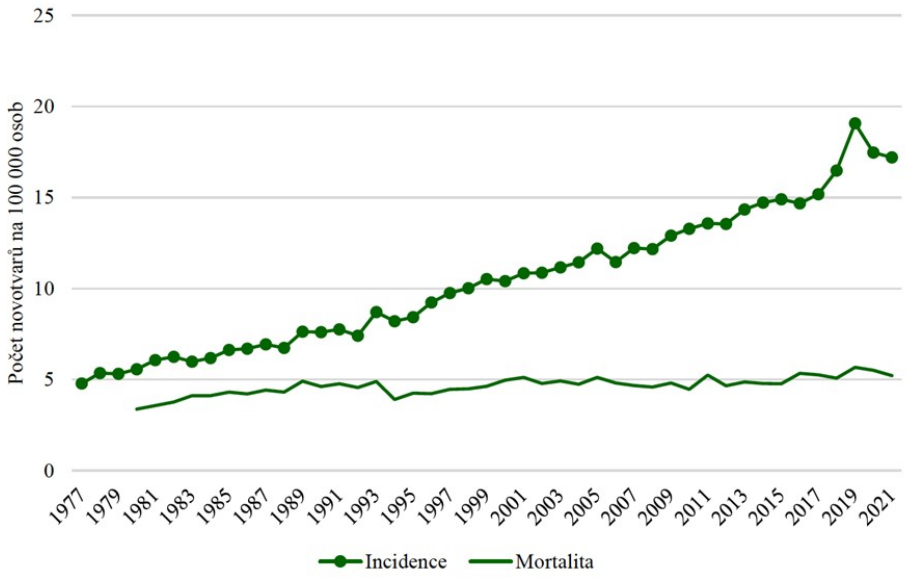
Nejčastějšími novotvary mízní a krvetvorné tkáně v České republice v letech 2017–2021 byly Ne-Hodgkinův lymfom (NHL), mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary (MM) a chronická lymfocytární leukemie (CLL).

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

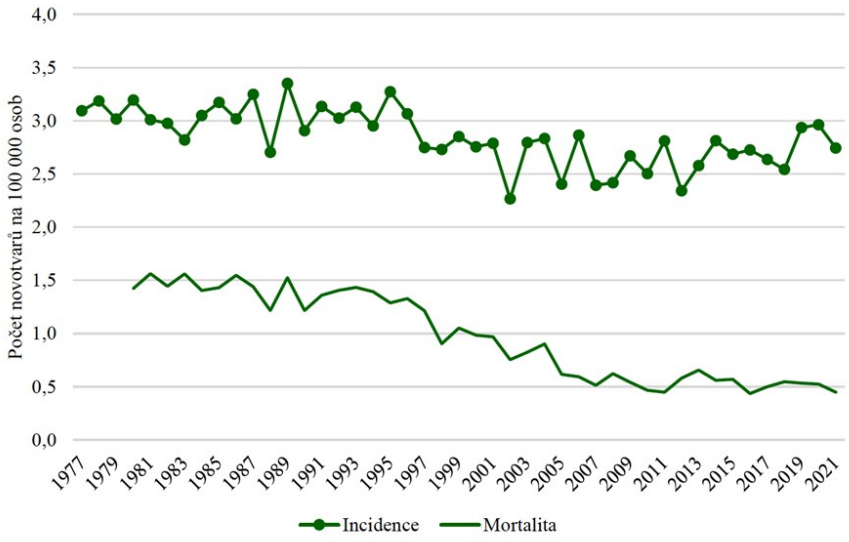


Graf 3: Incidence a mortalita lymfomů v ČR (data Národního onkologického registru)

Vývoj incidence a mortality – Non-Hodgkinovy lymfomy (v roce 2021 nově diagnostikováno 1806 pacientů, zemřelo 547 pacientů)

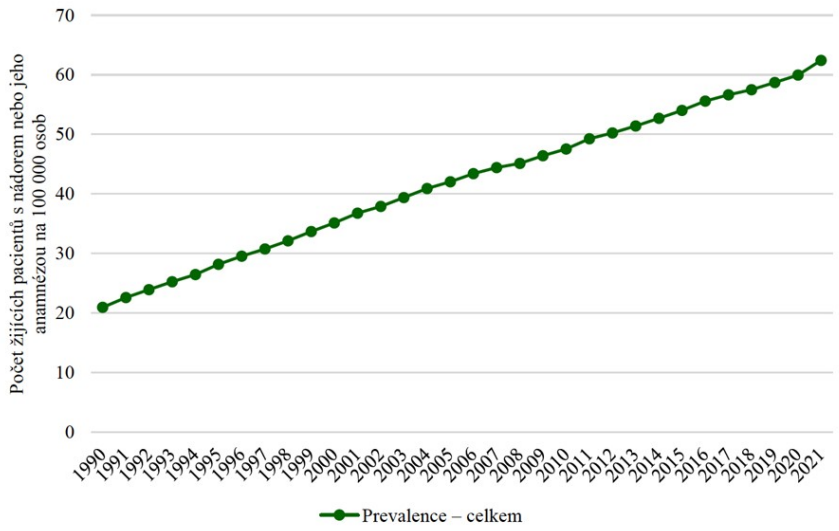


Vývoj incidence a mortality Hodgkinův lymfom (v roce 2021 nově diagnostikováno celkem 288 pacientů, zemřelo 48)

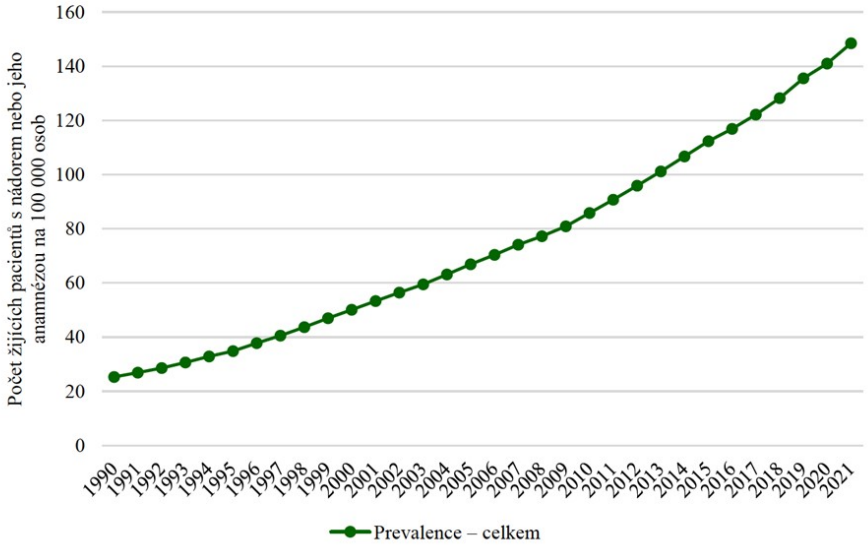


Graf 4: Prevalence lymfomů v ČR (data Národního onkologického registru)

A: Hodgkinův lymfom (v roce 2021 celkem 6 555 obyvatel)

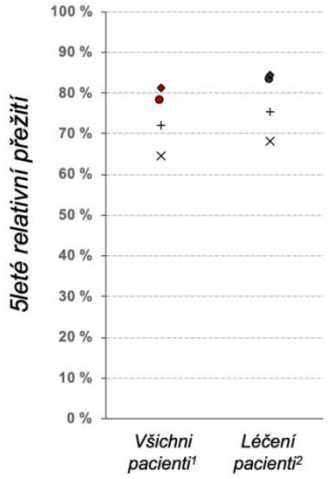


B. NHL (v roce 2021 celkem 15 600 obyvatel)



Graf 5: Vývoj relativního 5letého přežití lymfomů od roku 1990.

B: 5leté relativní přežití: Hodgkinův lymfom



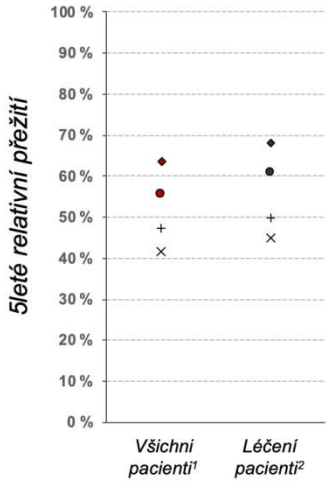
5leté relativní přežití v daném období (95% intervaly spolehlivosti)

	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 vzorku[1]

Mezi základní pravidla odebírání vzorku patří:

- Na prvém 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.
- Exstipaci 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, je-li možné,provést 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 a molekulárně genetických vyšetření (PCR, NGS, vyšetření genové exprese).
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. NGS a další), jejichž výsledky lze využít např. při monitoraci minimální reziduální nemoci.

III.1.3 Doporučený postup při odběru a zpracování diagnostického vzorku

1. **Transport vzorku na patologii.**
   Reprezentativní (nikoli nejdostupnější!) 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.1.4 Opakovaný odběr

Pokud z primárního odběru nelze stanovit jednoznačnou diagnózu (nereprezentativní, zhmožděný nebo pouze FFPE materiál v případu 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 progrese 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** (**nepožadovat jako 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.1.5 Bioptický nález

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 patology je možné zapůjčit i imunohistochemické preparáty. Pokud je z různých důvodů materiál od téhož pacienta posílán do více center, je třeba tuto skutečnost do všech center sdělit.
Výstupem patologického vyšetření je **písemný nález**. 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 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 diferenciálně 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.1.6 Vyšetření volné nádorové DNA (ctDNA) – tekutá biopsie lymfomů

Volná cirkulující DNA (cfDNA) je extracelulární fragmentovaná dvouvláknová DNA přítomná v periferní krvi a dalších tělních tekutinách (např. mozkomíšním moku, moči). Její nádorová frakce, označovaná jako cirkulující nádorová DNA (ctDNA), je ta část cfDNA, která pochází z lymfomových buněk. Izolace cfDNA z plazmy a její následná analýza metodami sekvenování představuje minimálně invazivní metodu umožňující zejména detekci nádorově specifických genetických změn, stanovení nádorové nálože a sledování odpovědi na léčbu.
Analýza cfDNA představuje technicky náročnou metodiku, která není standardizována. Tato metodika není v současné době používána v rutinní praxi a je vázána zejména na klinické studie, grantové projekty a specializovaná pracoviště.

Možný klinický význam ctDNA:

- doplnění diagnostiky lymfomů (tekutá biopsie), ve vybraných případech molekulární klasifikace
- určení celkové nádorové nálože
- stanovení mutačního profilu lymfomu (detekce genetických změn pocházejících z různých anatomických lokalit zasažených lymfomem; zachycuje tak jeho prostorovou genetickou heterogenitu)
- sledování genetické evoluce nádoru v průběhu léčby
- hodnocení léčebné odpovědi
- monitorování minimální reziduální nemoci
- časná detekce relapsu
- identifikace mechanismů rezistence
- potenciální využití pro individualizaci léčby včetně eskalace nebo deeskalace v rámci klinických studií

Výhody:

- minimálně invazivní vyšetření
- možnost opakovaného vyšetření v čase
- zachycení anatomické genetické heterogenity onemocnění
- potenciální prognostický význam, zejména v kombinaci s PET/CT a klinickými parametry
- potenciální využití v personalizované medicíně

Limitace:

- ctDNA nenahrazuje histologickou verifikaci diagnózy
- senzitivita a specificita jsou variabilní a závisejí na typu lymfomu, nádorové náloži, metodě vyšetření a načasování odběru
- nízká nádorová nálož nebo přítomnost lymfomu v některých lokalizacích mohou vést k falešně negativnímu výsledku
- chybí jednotná standardizace metod, cut-off hodnot, načasování odběrů
- klinická rozhodnutí založená výhradně na ctDNA nejsou mimo vybrané situace a klinické studie standardně doporučena

III.2 Klasifikace lymfomů

V červnu 2022 byl časopisecky publikován návrh změn pro novou, 5. edici klasifikace WHO (WHO HAEM5)[2], která byla knižně vydána až koncem roku 2024. Současně však skupina autorů pod hlavičkou Clinical Advisory Committee (CAC) vydala svůj návrh nové klasifikace pod poněkud sporným názvem International Consensus Classification (ICC)[3], která se od WHO HAEM5 v řadě případů liší. Výbor patologům silně doporučuje, aby v případě diskrepance mezi označením nádoru dle WHO HAEM5 a dle ICC uváděli v závěru obě verze.

WHO HAEM5 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 diferenciace, podle klinického obrazu, podle primární lokalizace a podle cytomorfologie. Do obou skupin byla z diferenciálně 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 HAEM5, doplněna je případná běžně užívaná zkratka a doporučený M-kód dle ICD-O. V případě rozdílu proti klasifikaci WHO HAEM4R (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.

---

[2]ALAGGIO R et al. *The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms.* Leukemia;
[3]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	9811/3
B lymfoblastová leukémie / lymfom, rekurentní genetické abnormality (jednotlivé subtypy neuvádíme)		

Zralé B neoplázie

Preneoplastické a neoplastické malobuněčné proliferace

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

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

ICC: Variantní hairy cell leukemie, 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

ICC: FL G1-2, FL G3A

Folikulární velkobuněčný B lymfom	FLBCL	9698/3

ICC: FL G3B

FL s neobvyklými rysy (cytologickými, histologickými)	uFL	9690/3
Folikulární lymfom s převážně difuzním růstem		9690/3

ICC: BCL2-R negativní CD23 pozitivní lymfom folikulárního centra

Folikulární lymfom pediatrického typu		9690/3
Folikulární lymfom duodenálního typu		9695/3
*(ICC: Testikulární folikulární lymfom)*ve WHO 5neuvedeno		

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

ICC: B-PLL část

Transformace indolentních B lymfomů

Transformace indolentních B lymfomů

(ICC: neuvedeno)

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 *MYC* a *BCL2*	DHL	9680/3
ICC: HGBL s přestavbami MYC a BCL2 anebo BCL6		
ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom		9737/3
Velkobuněčný B lymfom s přestavbou *IRF4*		9698/3
High grade B lymfom s aberacemi 11q		9697/3
ICC: Burkitt-like lymfom s aberacemi 11q		
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
Velkobuněčný B lymfom spojený s výpotky (fluid-overload)		9678/3
Plazmoblastický lymfom	PBL	9735/3
Primární velkobuněčný B lymfom imunitně vyloučených míst		9680/3
(ICC: skupina neuvedena)		
Primární velkobuněčný B lymfom CNS	PCNSL	9680/3
Primární velkobuněčný B lymfom vitreoretinální		9680/3
(ICC: neuvedeno)		
Primární velkobuněčný B lymfom varlete		9680/3
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
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
ICC: PTLD nedestruktivní aj.		
Polymorfní lymfoproliferace vznikající v deficitu/dysregulaci imunity		9971/1
ICC: PTLD polymorfní aj.		
EBV pozitivní mukokutánní vřed		9680/1
Lymfomy vznikající v deficitu / dysregulaci imunity		-
ICC: PTLD monomorfní aj.		
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		-
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
(ICC: neuvedeno)		
Nemoci s depozicí monoklonálních imunoglobulinů		
Amyloidóza spojená s imunoglobuliny	AL	9769/1
ICC: Amyloidóza z lehkých řetězců		
Lokalizovaná amyloidóza z lehkých řetězců		
Nemoc z depozice monoklonálních imunoglobulinů	MIDD	9769/1
ICC: 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
ICC: Mnohočetný myelom s translokacemi CCND, MAF, NSD2, s hyperploidií		
Plazmocelulární neoplázie spojené s paraneoplastickým syndromem (POEMS, TEMPI, AESOP)		9732/3
ICC: neuvedeno		

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	NK-LGL	9831/3
ICC: Chronická NK lymfoproliferace		
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		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		9702/3
(ICC: neuvedeno)		
Intestinální T a NK lymfoproliferace a lymfomy		
Indolentní T lymfom gastrointestinálního traktu		9702/1
Indolentní NK lymfoproliferace gastrointestinálního traktu		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	ALK+ ALCL	9714/3
ICC: ALCL, ALK+		
ALK negativní anaplastický velkobuněčný lymfom	ALK- ALCL	9715/3
ICC: ALCL, ALK-		
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
Nodální TFH lymfom, folikulární typ		9702/3

Nodální TFH lymfom, NOS		9702/3
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
Extranodální NK/T lymfom	ENKTL	9719/3
ICC: ENKTL, nasální typ		
EBV pozitivní dětské T a NK lymfoproliferace a lymfomy		
Závažná alergie na štípnutí moskytem		-
Lymfoproliferace hydroa vacciniforme		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[4,5,6,7,8,9,10,11]

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) Vyšetření periferních lymfatických uzlin (dva rozměry v cm), velikost jater a sleziny Ostatní vyšetření jako součást standardního interního vyšetření
Laboratorní vyšetření
Sedimentace erytrocytů (u HL), 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, beta-2-mikroglobulin Kvantitativní stanovení hladiny imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM) Sérologické vyšetření: anti-HCV, HBsAg, anti-HBC total, anti-HIV 1, 2 (se souhlasem nemocného)
Vyšetření kostní dřeně trepanobiopsie s odběrem materiálu na cytologické, histologické vyšetření (vzorek o minimální délce 25 mm)
Hodgkinův lymfom (HL) a DLBCL – dle revidovaných kritérií není nezbytně nutné vyšetření kostní dřeně provádět za předpokladu, že bylo provedeno vstupní PET/CT vyšetření. V obou případech je na zvážení vyšetření dřeně při podezření na jinou patologii (například myelodysplazii atd.). Přítomnost diskordantní malobuněčné komponenty není spojena s horší prognózou u DLBCL.
Zobrazovací metody obligatorní
PET/CT u (^{18}F)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 a primárního CNS lymfomu standardně PET/CT rovněž neprovádíme. **CT krku a trupu u (^{18}F)FDG neavidních lymfomů**

[4] *Lymphoid neoplasms. In: American Joint Committee on Cancer:* AJCC Cancer Staging Manual. 6. Vydání; 2002. s. 393-406
[5] *NCCN Guidelines ®.* Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
[6] TILLY 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
[7] DREYLING M, GHIELMINI M, RULE S et al. *ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up.* Ann Oncol 2016 Sep;27(suppl 5):83-90
[8] DREYLING M, CAMPO E, HERMINE O et al. *ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up.* Ann Oncol 2017 Jul 1;28(suppl 4):62-71
[9] ZUCCA E, COPIE-BERGMAN C, RICARDI U et al. *ESMO guidelines committee. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up.* Ann Oncol 2013 Oct;24 Suppl 6: 144-8
[10] VITOLO 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, tretament and follow-up.* Ann Oncol. 2016 Sep;27(suppl 5):91-102
[11] SAVAGE 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

III.3.2 Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech

Fakultativní vyšetření
CT nebo UZ vyšetření (v případě klinické indikace) **Imunofenotypizace** kostní dřeně, eventuálně i periferní krve **Genetické (FISH), molekulárně genetické** vyšetření kostní dřeně, event. NGS testování **ORL** vyšetření **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 měnil léčebnou strategii. U lymfomů žaludku endoskopický ultrazvuk (endosonografie) ke zhodnocení infiltrace žaludku a regionálních uzlin **Diagnostická laparotomie nebo laparoskopie, thorakotomie či thorakoskopie** – pouze, pokud není možnost získání diagnostického materiálu z periferní uzliny **Oftalmologické vyšetření** při postižení CNS/očí **Neurologické vyšetření a provedení CT nebo lépe MRI mozku** při podezření na infiltraci CNS **UZ varlat** (pokud je suspekce na postižení) **Histologické ověření** postižení **při nejasném nálezu** 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
MALT lymfom: vyloučení infekční etiologie
spojivka – Chlamydia psittaci **zažívací trakt (GIT)** – Helicobacter pylori (žaludek), Campylobacter jejuni (tenké střevo) **kůže** – Borrelia burgdorferi
Vyšetření mozkomíšního moku
<u>vždy při klinickém podezření na postižení CNS</u> (neurologické příznaky) → pak doplnit i MRI **lymfoblastový lymfom** **Burkittův lymfom jakéhokoliv rozsahu** **blastoidní varianta lymfomu z plášťové zóny** **agresivní B-lymfomy asociované s HIV infekcí** **intravaskulární varianta DLBCL** **difuzní velkobuněčný B–lymfom (DLBCL):** a) varlete, dělohy, ledvin/nadledvin nezávisle na CNS-IPI b) s vysokým rizikem dle CNS-IPI (4-6) c) vysoké LDH a postižení > 1 extranodálního orgánu d) double-hit/triple-hit lymfomy **lymfomy CNS**

III.3.3 Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby

III.3.3.1 Kardiovaskulární riziko

- Echokardiografie (u všech nemocných je doporučeno stanovení GLS (global longitudinal strain), je-li dostupné; event. MUGA scan (před léčbou antracykliny), případně stanovení calciového skóre koronárních arterií (CACS) v rámci stážovacího PET/CT[12]
- Iniciální stanovení natriuretických peptidů nebo srdečního troponinu je doporučeno u všech nemocných s maligním lymfomem, kteří jsou v riziku srdeční dysfunkce, a pokud budou tyto markery využity k detekci event. srdeční dysfunkce v průběhu terapie

Obecný přístup ke kategorizaci kardiovaskulárního rizika před léčbou

- Před zahájením potenciálně kardiotoxické terapie je doporučeno provést stratifikaci rizika kardiovaskulární (KV) toxicity u všech pacientů. Kardiologické vyšetření je doporučeno u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem kardiotoxicity ještě před zahájením terapie a v případě neexistujícího kardiovaskulárního onemocnění nebo v případě abnormálních nálezů při iniciální stratifikaci rizika.

Iniciální stratifikace rizika podle HFA-ICOS (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society) - před terapií antracykliny	
Vstupní rizikové faktory KV toxicity	**Úroveň rizika**
Srdeční selhávání , kardiomyopatie	Velmi vysoce rizikový faktor
Významná chlopenní vada	Vysoce riziková faktor
Infarkt myokardu nebo perkutánní koronární intervence	Vysoce rizikový faktor
Stabilní angina pectoris	Vysoce rizikový faktor
Ejekční frakce levé komory < 50 %	Vysoce rizikový faktor
Ejekční frakce levé komory 50 - 54 %	M2 – středně rizikový faktor
Iniciální zvýšení srdečního troponinu (cTn)	M1 – středně rizikový faktor
Iniciální zvýšení NT-proBNP	M1 – středně rizikový faktor
Věk ≥ 80 let	Vysoce rizikový faktor
Věk 65 - 79 let	M2 – středně rizikový faktor

[12] PUDIL R, DANZIG V, VESELÝ J, ET AL. *Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro kardioonkologii z roku 2022 vypracované ve spolupráci s European Hematology Association (EHA), European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) a International Cardio-Oncology Society (IC-OS).* Cor Vasa 2023;65:350–434

Arteriální hypertenze	M1 – středně rizikový faktor
Chronické onemocnění ledvin	M1 – středně rizikový faktor
Diabetes mellitus	M1 – středně rizikový faktor
Předchozí expozice antracykliny	Vysoce rizikovýfaktor
Předchozí radioterapie levého hemithoraxu nebo mediastina	Vysoce rizikový faktor
Předchozí neatracyklinová chemoterapie	M1 – středně rizikový faktor
Kouření nebo významně dříve	M1 – středně rizikový faktor
Obezita (BMI > 30 kg/m^2)	M1 – středně rizikový faktor

Úroveň kardiovaskulárního rizika dle HFA-ICOS:

- Nízké riziko = žádné rizikové faktory nebo 1 střední rizikový faktor
- Střední riziko (M) = rizikové faktory se 2 - 4 body
- Vysoké riziko (H) = střední rizikové faktory s celkovým počtem ≥ 5 bodů nebo jakýkoli vysoce rizikový faktor
- Velmi vysoké riziko (VH) = jakýkoli velmi vysoký rizikový faktor

Poznámka: střední riziko M1 = 1 bod, střední riziko M2 = 2 body

- Vstupní echokardiografie je indikována **před léčbou inhibitory BTK** u nemocných ve vysokém riziku a dále v průběhu terapie, pokud se rozvine fibrilace síní.
- **Před zahájením terapie checkpoint inhibitory** se u všech nemocných doporučuje provedení EKG, vyšetření srdečního troponinu a natriuretického peptidu. U vysoce rizikových nemocných se doporučuje výchozí echokardiografie. Opakovené zhodnocení by mělo být zváženo před 2. - 4. dávkou a pokud jsou normální, pak před každou 3. dávkou do dokončení terapie. Při dlouhodobé terapii je na zvážení echokardiografie každý rok.
- **Před zahájením CAR-T terapie** je u všech pacientů doporučeno provedení EKG, stanovení natriuretického peptidu, srdečního troponinu a vstupní echokardiografie.

III.3.3.2 Další vyšetření před zahájením léčby

- 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: HBsAg, anti HBc total, anti HCV; v případě pozitivity anti HBc total protilátek nutno dovyšetřit HBV DNA, anti HBs, HBe Ag a antiHBe.

III.3.4 Opatření k zachování fertility

Ženy: dle věku, histologického typu lymfomu (typu plánované léčby) a přání pacientky lze po konzultaci gynekologického pracoviště zabývajícího 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 spermiogramu + kryokonzervace spermatu

.

III.3.5 Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky[13]

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

[13]KARNOFSKY 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.3.6 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)[14], které je součástí tzv. komplexního hodnocení starších nemocných (Comprehensive Geratric Asessment - CGA[15]) s řadou dalších testů.[16,17,18]

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

Personální ADL pADL (zahrnuje činnosti, které se vztahují k péči o sebe):	**Instrumentální ADL** iADL (zahrnuje širší soběstačnost)[19]:
• hygiena • oblékání • přesuny • jídlo a pití • toaleta	• 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“	

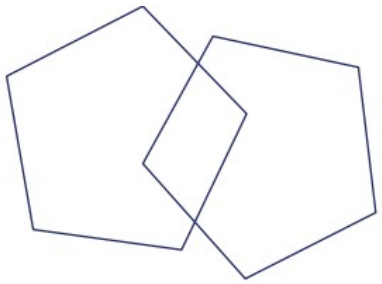
[14]KATZ S et al. *Studies of illness in the age. The index of ADL: a standardised measure of biological and psychological functions.* JAMA 1963(185): 914-919
[15]EXTERMANN M *Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer.* Cancer Control 2003; 10: 465–468
[16]WILDIERS H, HEEREN 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
[17]TUCCI 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
[18]HICKIE C, SNOWDON J. *Depression scales for the elderly: GDS.* Clin gerontol 1987; (6): 51-53
[19]LAWTON MP, BRODY EM: *Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living.* Gerontologist (1969)9: 179-186

III.3.7 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).[20]

Oblast hodnocení:	Max.skóre:
1. Orientace: Položte nemocnému 10 otázek. Za každou správnou odpověď započítejte 1 bod. - 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?)	 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
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	 3
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.	 5
4. Krátkodobá paměť (= výbavnost): Úkol zopakovat 3 dříve jmenované předměty (viz bod 2.)	 3
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: - Žádná ale - Jestliže - Kdyby 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).	 2 1 1 1 1

[20]FOLSTEIN 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

Vyzvěte nemocného, aby na zvláštní papír nakreslil obrazec podle předlohy. 1 bod jsou-li zachovány všechny úhly a protnutí vytváří čtyřúhelník. 	1
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	

III.3.8 Hodnocení přidružených komorbidit

III.3.8.1 Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

CIRS je validovaný diagnostický nástroj, který umožňuje hodnotit zátěž pacientů přidruženými chorobami kvantitativním způsobem[21].
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 předchozí problém bez klinického významu
1 stávající mírný problém či předchozí 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.3.8.2 Komorbiditní index Charlsonové (CCI)

Tento index vznikl jako prognostický nástroj pro přidružená onemocnění (komorbidity), která buď samostatněnebo v kombinaci mohou změnit riziko krátkodobého úmrtí u pacientů v longitudinálních studiích.[22,23]
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.

---

[21] SALVI F et al. *Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale:* J Am Geriatr Soc. 2008; 56(10): 1926-31
[22] CHARLSON 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
[23] CHARLSON 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)[24,25,26,27,28]

III.4.1 Ann-Arbor klasifikace (revidovaná Lugano klasifikace 2014)[29]

Stádium I	postižení 1 oblasti lymfatických uzlin *nebo* 1 extralymfatického orgánu (IE)
Stádium II	postižení 2 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice *nebo* 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	Přídatné postižení extralymfatické tkáně (postižení nesousedících extranodálních orgánů)

Určování rozsahu postižení:

- PET/CT u (^{18}F)FDG avidních lymfomů
- CT u (^{18}F)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 mízní okruh, appendix, Peyerovy plaky

---

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

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

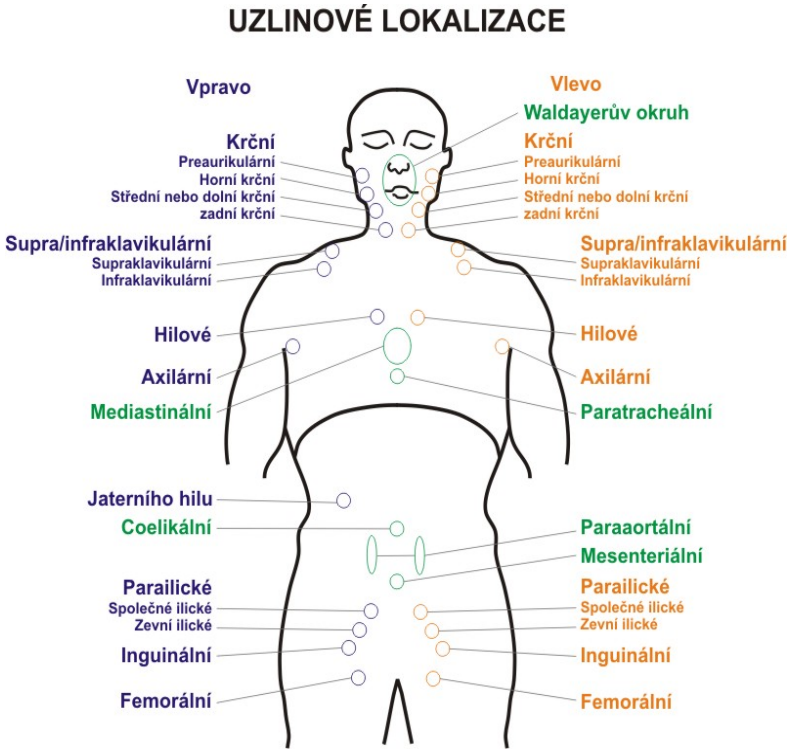
[26]LISTER TA, CROWTHER D, SUTCLIFFE SB et al. *Report of a commitee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting.* J Clin Oncol 1989; 7(11):1630-36

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

[28]MUSSHOFF K. *Klinische Stadienteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome.* Strahlentherapie 1977; 153:218-21

[29]CHESON 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

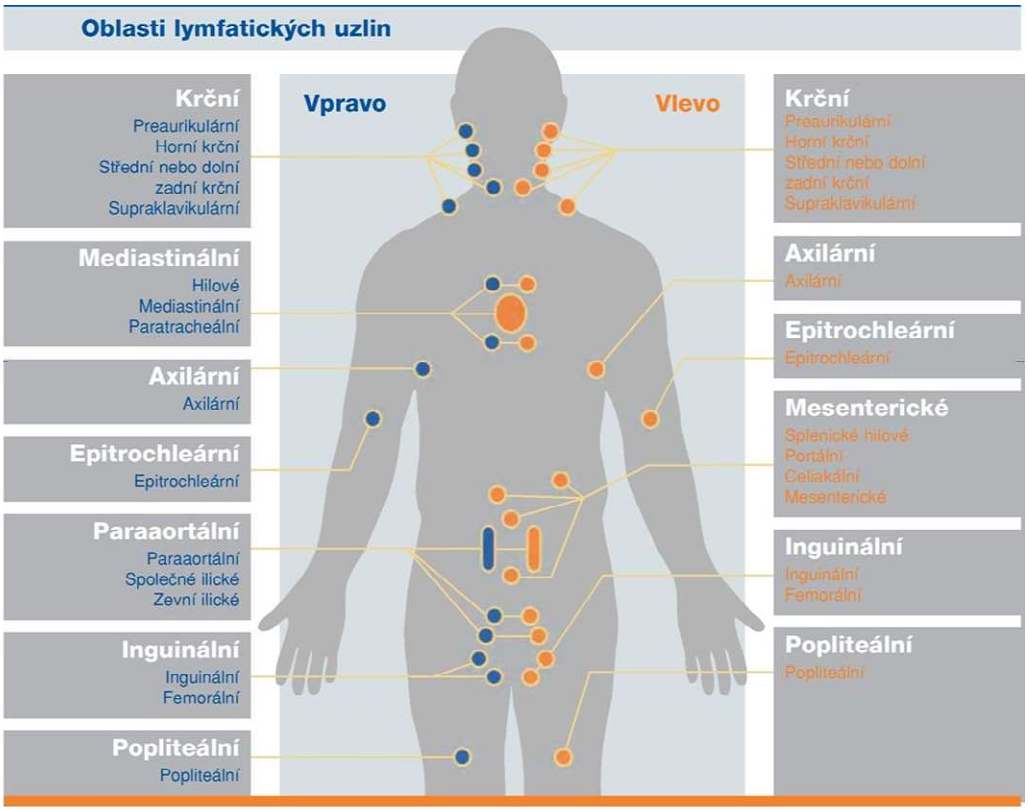
Obr. 1: Jednotlivé oblasti lymfatických uzlin užívané v Ann Arbor klasifikaci (po úpravě KLS)[30]: (u párových uzlinových lokalizací se počítá levostranná a pravostranná lokalizace zvlášť)



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

[30]SÝKOROVÁ 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 <u>folikulární lymfomy</u>
(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 (^{18}F)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 (^{18}F)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)[31]

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“:

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

Extranodální orgány- „velké“ a „malé“:

„Velké“ extranodální orgány:	„Malé“ extranodální orgány:
játra plíce mezotel (pleura, pobřišnice, perikard) kostra měkké tkáně	ostatní: pankreas, štítná žláza, děloha, ledvina, vaječník atd.

Diseminované postižení extranodálního orgánu nebo tkáně:

Diseminované postižení extranodálního orgánu nebo tkáně	**2 a více ložisek** (např. 2 a více ložisek v játrech)
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)

[31] SÝKOROVÁ 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

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 a DLBCL, kde je dostačující PET pozitivita, zde trepanobiopsie není nutná)

- U lymfoblastového lymfomu při postižení kostní dřeně s více než 20 % 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 s počem lymfocytů 5 x 10^9/l v periferní krvi (dle WHO se však jedná od jednu jednotku). Při minimálním nálezu postižení kostní dřeně dle FACS (do 1 - 2 %) a negativitě histologického vyšetření dřeně dle trepanobiopsie se nejedná o stadium IV a doporučuje se hodnotit jako klinicky negativní nález.

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 sterna)

Systémové příznaky
A - nepřítomny
B - přítomnost alespoň 1 z příznaků (horečka neinfekčního původu >38 °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
- u NHL se vyžaduje uvádění systémových příznaků u pacientů s indolentními lymfomy (např. FL, CLL), kde jsou mezi kritériemi, používanými k rozhodnutí o zahájení léčby (např. GELF)

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 či progrese.

III.4.3 Lymfomy GIT – revidovaná Blackledge klasifikace[32]

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

[32]ROHATINER 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

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).

Při hodnocení efektu léčby (a následně při zadávání pacientů do registru) nutno **odlišit počty linií léčby od počtu relapsů/progresí**. Pokud například pacient s DLBCL obdržel 1.linii léčby a dosáhl jen parciální remise, nejedná se o relaps/progresi, ale o selhání terapie, které je důvodem pro léčbu 2.linie. V rámci úhrad léků je podstatný většinou počet podaných linií léčby, nikoliv jen počet relapsů/progresí.

IV.1 Revidovaná Chesonova kriteria

- 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 variabilněavidních lymfomů. Většina lymfomů je (^{18}F)FDG avidních (viz výše).
- Léčebná odpověď je obvykle hodnocena jak **v průběhu léčby**, povinně vždy**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 až 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[33,34,35]

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

(^{18}F)FDG avidita lymfomů dle WHO klasifikace

Histologie	Počet pacientů	FDG avidita (%)
Hodgkinův lymfom	489	97-100
Difuzní 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 tkáně	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 (jen62%kožnípostižení)	100
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	14	40-60
Lymfomatoidní papulóza	2	50
Podkožní panikulitický T-lymfom	7	71
Kožní B-lymfom	2	0

[33]ELSTROM R, GUAN L, BAKER G et al: *Utility of FDG-PET scanning in lymphoma by WHO classification.* Blood 101:3875-3876, 2003
[34]TSUKAMOTO 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
[35]WEILER-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)

Léčebná odpověď	**dle PET-CT**	**dle CT**
Pro nemocné bez vstupního (^{18}F)FDG PET nebo se vstupně negativním (^{18}F)FDG PET musí být použita CT kriteria		
Kompletní remise	**Kompletní metabolická remise**	**Kompletní remise**
úplné **vymizení všech detekovatelných** klinických známek nemoci a přidružených symptomů, pokud byly přítomny před léčbou		
Uzliny, extranodální léze	Skóre 1-3 (PS-5) s/bez reziduální masy	Uzliny/masy musí regredovat ≤ 1,5 cm v nejdelší ose Není extralymfatické postižení
Neměřitelné léze	NA	Nepřítomny
Zvětšení orgánů	NA	Regrese na normální velikost **(slezina < 13 cm)**
Nová ložiska	Žádná	Žádná
Kostní dřeň	musí být PET negativní	Normální morfologický nález, pokud neurčeno, pak negativní imunohistochemie
Při postižení **kostní dřeně** před léčbou musí být po léčbě opakována biopsie dřeně. Vzorek diagnosticky nejednoznačný morfologicky musí být imunohistochemicky negativní. **Negativní imunohistochemie s minimální klonální populací detekovanou průtokovou cytometrií je považována za CR**.		

IV.2.2 Parciální remise (PR)

Parciální remise	Parciální metabolická remise dle PET/CT	Parciální remise dle CT
V průběhu léčby skóre 4 a 5 znamená léčebnou odpověď, pokud došlo ke snížení akumulace (^{18}F)FDG, na konci léčby signalizuje přítomnost perzistující viabilní tkáně.		
uzliny, extranodální léze	Skóre 4-5 (PS-5) s nižší (^{18}F)FDG aviditou oproti vstupnímu vyšetření (**v průběhu léčby** skóre 4 a 5 znamená léčebnou odpověď, pokud došlo ke snížení akumulace (^{18}F)FDG, **na konci léčby** signalizuje přítomnost perzistující viabilní tkáně)	≥ **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. V případě, že se původně celistvá masa po léčbě rozpadne na jednotlivé uzliny, je nutno při hodnocení použít součet SPD všech těchto uzlin.
neměřitelné léze	NA	Chybí/normální, regrese, bez zvětšení
zvětšení orgánů	NA	Nesmí se zvětšit jakákoliv uzlina, játra nebo slezina. **Slezina se musí zmenšit > 50 %** původního zvětšení v dlouhé ose (norma-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.)
nová ložiska	Žádná	Žádná
kostní dřeň	snížení akumulace (^{18}F)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 dřeně nebo zopakovat PET/CT v čase)	NA
Hodnocení **kostní dřeně** 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 dřeně, nebo ti, kteří měli dřeň původně postiženou, ale po léčbě **nehodnocenou,** musí být hodnoceni jako PR.		

IV.2.3 Stabilní choroba (SD)

Stabilní onemocnění	Žádná metabolická odpověď dle PET/CT	Žádná radiologická odpověď dle CT
nejsou splněna kritéria pro CR, PR, SD či progresi		
uzliny, extranodální léze	Skóre 4-5 bez regrese akumulace (^{18}F)FDG v průběhu nebo na konci léčby oproti vstupnímu PET/CT, zůstává pozitivita v původních lokalizacích a nikde jinde	< 50% pokles SPD u maximálně 6 největších uzlinových lokalizací a extranodálních ložisek
neměřitelné léze	NA	Žádné zvětšení odpovídající progresi
zvětšení orgánů	NA	Žádné zvětšení odpovídající progresi
nová ložiska	Žádná	Žádná
kostní dřeň	Akumulace (^{18}F)FDG beze změn oproti výchozímu stavu	NA

IV.2.4 Relaps / progrese choroby

Progrese/relaps	Progrese/relaps dle PET/CT	Progrese/relaps dle CT
uzliny/masy, extranodální léze	**Progrese akumulace** (^{18}F)FDG u **uzlinových lézí/infiltrátů/extranodálních** lézí oproti výchozímu stavu – skóre 4 a 5 a/nebo nové uzlinové/extranodální léze související s lymfomem v průběhu léčby nebo po léčbě (zvýšení akumulace (^{18}F)FDG v dosud nepostižených oblastech může být považováno za relaps nebo progresi po potvrzení dalšími vyšetřeními)	Musí být přítomna **abnormální uzlina/extranodální léze větší než 1,5 cm** **-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). **-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.**
neměřitelné léze	žádná	Nová nebo jasná progrese velikosti (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 2 cm).
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.		
nová ložiska	**Nové (^{18}F)FDG avidní léze** po vyloučení zánětu či jiné etiologie (při nejasnostech je na zvážení biopsie léze nebo kontrolní vyšetření v čase)	**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)
kostní dřeň	Nové nebo rekurentní (^{18}F)FDG postižení	Nové nebo rekurentní postižení
Vysvětlivky: NA – nehodnoceno, 5-PS (five - point scale) – Deauville 5 bodová škála, FDG – fluorodeoxyglukóza		

***Poznámka*: pseudoprogrese -** jedná se o nový vzor léčebné odpovědi, která se může objevit po imunoterapii (při blokádě kontrolních bodů imunitní rekace – např. anti PD-1 terapie u HL – nivolumab, pembrolizumab). Při imunoterapii se objevují nežádoucí autoimunitní reakce, které se mohou projevit zvýšenou (^{18}F)FDG aktivitou, přetrváváním či kolísáním pozitivity 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 problematičtějším.
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	1 - 2 (CR) 3 (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	Pokles akumulace (^{18}F)FDG = PR Stejná akumulace (^{18}F)FDG = SD Zvýšení akumulace (^{18}F)FDG či nová léze = PD
Vysvětlivky: 5-PS (five - point scale) – Deauville 5 bodová škála, CR – kompletní remise, PR – parciální remise, PD – progresivní choroba		

Léčebná odpověd	**Léčebná odpověď dle CT (Cheson 2014)**
CR	LU ≤ 1,5 cm, nepřítomné EN postižení, nepřítomna nová léze či neměřitelná léze, normální velikost jater a sleziny (slezina <13 cm), negativita dřeně (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 dřeň: 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 dřeně 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
Vysvětlivky: 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)[36]

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 ≥ 50% ze 6 měřitelných lézí (SPD) v prvních 12 týdnech léčby bez zhoršení klinického stavu **IR2:**< 50% zvětšení (SPD) tumorózní masy s: a) novou lézí (lézemi), nebo b) ≥ 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.

[36]CHESON 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 Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy[37]

OS – overall survival - celkové přežití:
doba od diagnózy lymfomu do úmrtí z jakékoliv příčiny

PFS – progression free survival – přežití bez progrese:
doba od zahájení léčby lymfomu do progrese 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)
*Pozn:*definice EFS se může mezi jednotlivými klinickými studiemi či analýzami lišit

DFS – disease free survival – období bez aktivity lymfomu:
doba od dosažení kompletní remise do progrese/relapsu lymfomu nebo úmrtí jako důsledku lymfomu nebo akutní toxicity

TTP – time to progression - doba do progrese:
období od zahájení léčby nebo sledování do progrese onemocnění nebo úmrtí na lymfom

DR – duration of response – trvání odpovědi:
období od stanovení odpovědi (PR nebo CR) do progrese onemocnění

LSS – lymphoma specific survival:
období od diagnózy (případně od zahájení léčby) do úmrtí z důvodu lymfomu

[37] *Clinical 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:[38]
  - folikulární lymfom (FL) grade 1, 2 a 3A
  - lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)
  - lymfoplazmocytární lymfom
  - nodální lymfomy z marginální zóny
  - splenický lymfom z buněk marginální zóny

  Poznámka: MALT lymfomy jsou zařazeny v kapitole extranodálních lymfomů

- Folikulární lymfomy **grade 3** se dělí na grade 3A a 3B, přičemž FL grade 3B by měl být léčen dle pravidel pro difuzní B-velkobuněčný lymfom.

V.1.1 Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v 1.linii

- Označení indolentní lymfom je obecné a zahrnuje celou řadu typů lymfomů.
- U nemocných s indolentními lymfomy je doporučeno v případě chybění známek aktivity či progrese onemocnění u pokročilých klinických stádií s malou nádorovou masou (dle GELF kritérií) nemocné jen sledovat a léčbu zahájit až při splnění některého z těchto kritérií.
- K SLL se přistupuje diagnosticky i léčebně stejným způsobem jako k chronické lymfocytární leukémii (CLL).

V.1.2 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.[39,40]
- Nemocní s časným relapsem do 24 měsíců od zahájení léčby mají špatnou prognózu (POD 24).[41]
- Při použití bendamustinu v relapsu FL je třeba zohlednit jeho potenciálně negativní efekt při následném podání léčby založené na využití aktivity T-lymfocytů (CAR-T nebo bispecifické protilátky).

---

[38] TSANG RW, GOSPODAROWICZ MK *Low-grade Non-Hodgkin Lymphomas.* Seminars in Radiation Oncolgy 2007; 17: 198-205

[39] SMITH 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

[40] MacDONALD 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.

[41] CASULO 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.2 Prognostická skóre pro indolentní lymfomy

V.2.1 GELF kriteria

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 ≥ 7 cm

Největší prognostickou váhu pro zahájení terapie mají cytopenie, serózní výpotky a B-symptomy; samotná přítomnost masy ≥ 7 cm, postižení 3 a více uzlinových oblastí s velikostí ≥ 3 cm nebo splenomegalie mohou být u vybraných pacientů důvodem k pečlivému sledování a oddálení zahájení léčby. Známky orgánové komprese jsou indikací k terapii vždy.[42]

V.2.2 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.

[42] GRIEVE C. et al. *Are all GELF kriteria created equal? Utility of individual GELF criteria as guidance for treatment initiation in patiens with advanced stage FL.* Blood 2025;146(Suppl 1):1008.

V.3 Folikulární lymfom[43]

Kategorie folikulárního lymfomu zahrnuje aktuálně: Folikulární lymfom (gr 1 - 3B), dále jednotky s poněkud odlišným morfologickým 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 aktuálně platné WHO klasifikace již není přesný grading, kromě rozdělení na 3A a 3B, striktně vyžadován.

V.3.1 Prognostické faktory pro indolentní lymfomy

V.3.1.1 FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index[44]

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“

[43]DREYLING 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

[44]SOLAL-CÉLIGNY P, ROY P, COLOMBAT P et al. *Follicular lymphoma international prognostic index.* Blood 2004; 104(5): 1258–1265

V.3.1.2 FLIPI 2 Index

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI-2[45]:

- 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 %

V.3.1.3 PRIMA prognostický index[46]

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 %

V.3.1.4 FLIPI24

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI24 indexu:[47]

- věk
- hemoglobin
- počet leukocytů
- β2-mikroglobulin
- LDH

Index využívá rizikové faktory v kontinuální formě a definuje tři rizikové skupiny.
Kalkulátor pro výpočet indexu naleznete na stránkách www.lymphoma.cz v sekci „Nástroje“.

---

[45] FEDERICO M, BELLEI M, MARCHESELLI L et al. *Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project.* J ClinOncol 2009; 27(27): 4555–4562

[46] BACHY 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)

[47] MAURER MJ, PROCHAZKA V, EL-GALALY TC et al. *FLIPI24: A Modern Prognostic Model and Clinical Trial Enrichment Tool for Newly Diagnosed Follicular Lymphoma* J Clin Oncol 2026 Jan 10;44(2):117-128

V.3.1.5 Riziko časné progrese/relapsu u folikulárního lymfomu

Časná progrese/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.[48] Pacienti, kteří časně zprogredují/zrelabují do 24 měsíců od zahájení léčby, 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 časné progrese (9,6 % resp. 46,5 %).[49]

Nezávislé faktory pro výpočet rizika časného 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“

[48] CASULO C, BYRTEK M, DAWSON KL et al. *Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, and prednisone defines patiens at high risk for death: ananalysis from the National LymphomaCare Study.* J ClinOncol 2015;33(23):2516-22

[49] PROCHÁZKA V, PAPAJÍK T, JANÍKOVÁ A et al. *Early progressionafter R–CHOP in follicular lymphoma: Key role for the maintenance therapy.* Blood 2016 ; 128(22):1779-1779

V.3.2 Léčba folikulárního lymfomu

V.3.2.1 Klinické stádium I a II – léčba 1. Linie

V.3.2.1.1 Klinické stádium I a II s nízkým rizikem

- radioterapie „involved site“ (24 - 30 Gy) ± rituximab 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 (např. úplná excise ložiska, významné riziko toxicity radioterapie, krátké očekávané přežití) je možné zvážit přístup sledování („watch & watt“)[50,51]

Pozn.: doporučené definice „involved site“ RT (ISRT) vizXIV

[50] ADVANI 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

[51] FRIEDBERG 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.3.2.1.2 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 **<u>alespoň jeden</u>** 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, neutrofily < 1,5x 10^9/l, trombocyty < 100x 10^9/l)
- Bulky choroba > 7 cm
- Přítomnost klinicky významného výpotku indukovaného lymfomem
- Poškození orgánu nebo systému lymfomem

V.3.2.2 Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s malou nádorovou masou

- Standardním přístupem je nadále sledování (watch & wait).
- Alternativou je podání 4 dávek rituximabu s možným následným podáním 4 dávek rituximabu po 1 - 2 měsících, případně s opakovaním cyklů 4 dávek rituximabu v týdeních intervalech každých 6 měsíců, maximálně po dobu 2 let.[52,53]

[52]HAINSWORTH 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

[53]LUKENS 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.3.2.3 Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s velkou nádorovou masou dle GELF

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s FL v 1. linii	
6-8x obinutuzumab (G)/rituximab (R) + 6-8 cyklů chemoterapie Standardní řežimy: - R-CHOP - G-CHOP (pro pacienty s FLIPI skóre 2-5) - R-bendamustin - G-bendamustin (pro pacienty s FLIPI skóre 2-5) - R-COP - G-COP (pro pacienty s FLIPI skóre 2-5) V individuálních případech sekvenční protokol PACEBO/IVAM[54]	
Při **dosažení CR nebo PR**	**Udržovací léčba obinutuzumabem** po 2 měsících *nebo* **rituximabem** po 2 - 3 měsících po dobu 2 let nebo do progrese (pokud nastane dříve) U pacientů v PR lze zvážit i další léčbu (viz níže)

[54]PROCHÁZKA V, PAPAJÍK 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.3.2.4 Léčba 2. a další linie při refrakterním nebo relabujícím FL

<table>
<tr><th colspan="2">Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem FL</th></tr>
<tr><td>Symptomatický pacient
Léčba dle následujícího schématu (viz níže)</td><td>Asymptomatický pacient
Sledování do progrese vyžadující léčbu</td></tr>
<tr><td colspan="2">Možnosti léčby od 2. linie (řazeno abecedně)
• bendamustin + obinutuzumab ± udržovací léčba obinutuzumabem
• epkoritamab + R^2 (epkoritamab + rituximab + lenalidomid)
• idelalisib
• rituximab v monoterapii
• R^2 (rituximab + lenalidomid)
• R-CHOP, R-bendamustin (opačná volba dle režimu užitého v 1. linii)
• salvage terapie: R-ESAP, R-DHAP, R-ICE, R-GDP ± ASCT
• tafasitamab + R^2 (tafasitamab + rituximab + lenalidomid)

Možnosti léčby od 3. linie výše (řazeno abecedně)
• CAR-T terapie lisocelem, tisacelem
• epkoritamab, mosunetuzumab
• zanubrutinib
Možnosti léčby od 4. linie výše
• CAR-T terapie axicelem

Poznámka: volba terapie závisí na celé řadě faktorů (věk, předchozí terapie a její efekt, POD-24 stav, plán terapie s využitím T lymfocytů v budoucnu atd.).</td></tr>
<tr><td>Při dosažení CR/PR</td><td>• Lze zvážit udržovací léčbu rituximabem po 3 měsících po dobu 2 let či do progrese nebo obinutuzumabem po 2 měsících po dobu 2 let (u rituximab refrakterních po indukčním režimu BG)
• Lze zvážit RT na izolované PET pozitivní reziduum
• Při dosažení PR zvážit další terapii modalitami pro 3+ linii (např. bispecifické protilátky, CAR-T)</td></tr>
</table>

V.4 Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfotocytární leukémie (SLL/CLL)

Charakteristika jednotky[55,56]

- Dle WHO klasifikace lymfoidních malignit tvoří SLL **společnou jednotku s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)**. SLL se liší od CLL pouze kritériem B-lymfocytózy ≥ 5x 10^9/l v periferní krvi u CLL.[57]
- V praxi nemá rozlišování SLL a CLL význam a indikace k léčbě, výběr terapie atd. se u SLL řídí podle doporučení pro CLL.[58]
- V případě SLL je staging shodný s ostatními indolentními lymfomy
- Řadu nemocných lze dlouhodobě pouze sledovat (postup „watch & wait"). Léčba je indikována pouze při jasných známkách aktivity nemoci, mezi které patří zejména:
  - masivní nebo progredující nebo symptomatická lymfadenopatie
  - masivní nebo progredující nebo symptomatická splenomegalie
  - rozvoj či zhoršení anémie/trombocytopenie
  - autoimunitní hemolytická anémie či trombocytopenie nereagující na kortikoterapii či jinou standardní léčbu
  - systémové příznaky:
    - neinfekční horečky > 38 ºC 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
- Volba vhodného léčebného režimu je dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pacienta, přítomnosti delece *17p*/mutace *TP53* (doporučeno vyšetřovat před každou linií léčby), mutačním stavem IGHV, pacientovými preferencemi či dostupností léčby.

---

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

[56]ZELENETZ 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

[57]SWERDLOW SH., CAMPO E, HARRIS NL & WHO CLASSIFICATION OF TUMOURS EDITORIAL BOARD. (2022). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (5th ed.)*. International Agency for Research on Cancer (IARC)

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

V.4.1SLL/CLL - terapie

V.4.1.1 Léčba 1. linie u pacientů bez delece/mutace *p53*

Zejména v první linii léčby je vždy vhodné nejdříve zvážit časově omezenou cílenou terapii, která proti kontinuální terapii má řadu výhod, vyplývajících z fixní délky léčby (nízké riziko vzniku rezistentních klonů, bez dlouhodobé kumulace nežádoucích účinků apod.).

- Kombinace **ibrutinib + venetoklax** (3 cykly ibrutinib, poté 12 cyklů ibrutinib + venetoklax) je plně perorální léčbou zpravidla bez nutnosti hospitalizace, je ale potřeba opatrně zvažovat indikaci zejména u starších pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem.[59,60]
- **Venetoklax + obinutuzumab** je dalším časově omezeným režimem (venetoklax po dobu 12 cyklů), který lze použít u mladších nemocných i starších/komorbidních pacientů.[61,62]
- Recentně byla schválena pro léčbu CLL v první linii kombinace akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab (2 cykly akalabrutinib, poté 12 cyklů akalabrutinib + venetoklax).[63]

Další možnosti léčby:

- u významně starších pacientů s výraznými komorbiditami, lze při nevhodnosti cílené léčby použít obinutuzumab + chlorambucil, a to především v případě mutovaného stavu IGHV
- akalabrutinib ± obinutuzumab, ibrutinib a zanubrutinib[64,65,66]
- RCD (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (zejména pokud je progrese CLL spojena s autoimunitní hemolytickou anémií či imunitní trombocytopenií)
- Chemoimunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) by již neměla být používána, a to při vědomí nižší účinnosti proti cílené léčbě a signifikantní toxicity, včetně vyššího rizika vzniku sekundárních malignit. Zcela výjimečně lze zvážit pouze

---

[59] KATER AP, OWEN C, MORENO C et al. *Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patientswith Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities*. NEJM Evid. 2022;1(7).

[60] TAM CS, ALLAN JN, SIDDIQI T, et al. *Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort.*Blood. 2022;139(22):3278–3289.

[61] AL-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(9):1188–1200

[62] EICHHORST B, NIEMANN CU, KATER AP et al. *First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia.* N. Engl. J. Med. 2023;388(19):1739–1754.

[63] BROWN JR, SEYMOUR JF, JURCZAK W et al. *Fixed-Duration Acalabrutinib Combinations in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. NEJM.* 2025;392(8):748-762.

[64] SHARMAN JP, EGYED M, JURCZAK W et al. *Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzmab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet 2020;395(10232):1278–1291.

[65] BURGER JA, BARR PM, ROBAK T et al. *Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patiens with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study*. Leukemia. 2020;34(3):787–798.

[66] TAM CS, BROWN JR, KAHLl BS et al. *Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial.* Lancet. Oncol. 2022;23(8):1031–1043.

při nedostupnosti cílené léčby, a to jen u nemocných s prognosticky příznivým genetickým profilem.

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

V.4.1.2 Léčba 1. linie u pacientů s delecí *17p* a/nebo mutací *TP53*

Preferována je kontinuální léčba **inhibitorem Brutonovy tyrozinkinázy** (BTK), tj. akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib). Další možností je kombinace ibrutinib + venetoklax, případně venetoklax + obinutuzumab. V současné době nejsou k dispozici dostačující data přímo porovnávající uvedenou kontinuální a časově omezenou terapii u nemocných s aberací *TP53*, nicméně převládá konsenzus, že kontinuální léčba BTK inhibitory může u těchto pacientů zpravidla poskytnout delší kontrolu nemoci.

Přehled možností pro 1. linii léčby CLL		
	Hlavní léčebné možnosti (dle abecedy)	**Další léčebné možnosti (dle abecedy)**
Nepřítomnost delece *17p* / mutace *TP53*	Akalabrutinib + venetoklax ± obinutuzumab Ibrutinib + venetoklax Venetoklax + obinutuzumab	Akalabrutinib ± obinutuzumab Ibrutinib Obinutuzumab + chlorambucil Zanubrutinib
Přítomnost delece *17p* / mutace *TP53*	Kovalentní BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) **	Ibrutinib + venetoklax Idelalisib + rituximab* Venetoklax + obinutuzumab
* U pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba ** Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).		

V.4.1.3 Léčba relapsu SLL/CLL

Hlavní léčebné možnosti představují (dle abecedy):

- Akalabrutinib[67,68]
- Ibrutinib[69,70]
- Idelalisib + rituximab[71]
- Pirtobrutinib[72]
- Venetoklax + rituximab[73,74]
- Zanubrutinib[75]

- Kombinace venetoklax + rituximab představuje v současnosti v relapsech jedinou dostupnou možnost časově omezené terapie (venetoklax se podává po dobu 2 let). BTK inhibitory (akalabrutinib, ibrutinib, pirtobrutinib, zanubrutinib), PI3Kδ inhibitor (idelalisib) a venetoklax v monoterapii se podávají kontinuálně do progrese či neakceptovatelné toxicity.
- Volba vhodného léčebného režimu je opět dána celkovým stavem, komorbiditami a věkem pacienta. Kromě toho je zásadní, jakou pacient dostal předchozí terapii, jaká byla odpověď a délka jejího trvání.
- V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze režim s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 2 až 3 roky. Při kratší odpovědi či refrakterní chorobě jsou hlavní možností léčby kovalentní BTK inhibitory.
- V případě ukončení předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem z důvodu nežádoucích účinků, lze zvážit terapii alternativním kovalentním BTK inhibitorem.
- V případě ukončení předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem z důvodu progrese je hlavní léčebnou možností venetoklax + rituximab nebo pirtobrutinib.
- Kontinuální terapii venetoklaxem v monoterapii lze zvážit u pacientů po selhání léčby BCR inhibitory, a to zejména v případě přítomnosti delece *17p* a/nebo mutace *TP53*.

---

[67]GHIA 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 ClinOncol 2020 Sep 1;38(25):2849-2861

[68]BYRD JC, HILLMEN P, GHIA P et al. *Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial*. J. Clin. Oncol. 2021;39(31):3441–3452.

[69]BYRD 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

[70]BYRD JC, HILLMEN P, O'BRIEN S et al. *Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab*. *Blood*. 2019;133(19):2031–2042.

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

[72]MATO AR, SHAH NN, JURCZAK W et al: *Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study*. Lancet. 2021 Mar 6;397(10277):892-901

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

[74]KATER AP, WU JQ, KIPPS T et al. *Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study.* J. Clin. Oncol. 2020;38(34):4042–4054.

[75]BROWN JR, EICHHORST B, HILLMEN P, et al. *Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med. 2023;388(4):319–332.

- Kombinaci idelalisib + rituximab lze využít při nevhodnosti terapie BTK inhibitory či venetoklaxem, případně při předléčenosti těmito preparáty.
- Mezi další možnosti léčby patří v některých případech režim RCD (zejména při současné autoimunitní cytopenii).

.

Možnosti léčby relapsu/refrakterní CLL podle předchozí léčby	
Předchozí léčba CLL	**Hlavní léčebná možnost (dle abecedy)**
Bez předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem nebo venetoklaxem	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) * Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor – progrese	Pirtobrutinib Venetoklax + rituximab Venetoklax***
Kovalentní BTK inhibitor – intolerance	Alternativní kovalentní BTK inhibitor Pirtobrutinib Venetoklax + rituximab
Venetoklax – progrese / intolerance	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) *
Venetoklax – pozdní relaps**	BTK inhibitor (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib) * Venetoklax + rituximab
Kovalentní BTK inhibitor i venetoklax	Pirtobrutinib

* Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).

** Pozdní relaps není po léčbě venetoklaxem v současné době jasně definován, předpokládá se trvání předchozí remise minimálně 1 - 2 roky po dokončení léčby.

*** Kontinuální monoterapii venetoklaxem lze zvážit zejména v případě přítomnosti delece *17p* a/nebo mutace *TP53*.

V.5 Lymfomy z marginální zóny

Charakteristika jednotky
Tato skupina obsahuje několik dalších podjednotek:[76]

- WHO klasifikace (WHO HAEM-5) rozeznává 5 subytypů lymfomů marginální zóny (MZL) dle primárně postižené tkáně, jde o:
    1. Extranodální lymfomy marginální zóny (EMZL, též MALT lymfomy) vycházející primárně z extranodálních tkání (s výjimkou kůže) (viz kapitola extranodální lymfomy XI)
    2. Nodální B-lymfom z marginální zóny (NMZL) – diagnostika a léčba se prakticky shoduje s folikulárními lymfomy.
    3. Splenický lymfom z marginální zóny (SMZL)
    4. Primárně kožní lymfom marginální zóny s postižením omezeným pouze na kůži
    5. Pediatrický nodální lymfom marginální zóny vyskytující se vzácně v adolescenci s typickým postižením hlavy a krčních uzlin
- K MZL je možno volně řadit některé případy klonální B-lymfocytózy (lymfocytóza fenotypu MZL bez jiného orgánového postižení, není cut-off počtu lymfocytů pro odlišení od lymfomu, jen minorita – do 20 % - přechází v MZL)[77]
- Nová verze WHO klasifikace (WHO HAEM-5) zařazuje nově jednotku splenický B-lymfom/leukémie s prominujícími jadérky, 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(-). Zvážit vyšetření mutace MYD88 a v případě gastrických MZL provedení FISH vyšetření k průkazu t(11;18)(p21;p21)

[76]PIRIS MA, ISAACSON PI, SWERDLOW SH et al. *Splenic marginal zone lymphoma. In:* SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Revised 4th ed.Lyon: IARC Press; 2017:223e225
[77]XOCHELLI A, KALPADAKIS C, GARDINER A et al. *Clonal B-cell lymphocytosis exhibiting immunophenotypic features consistent with a margine zone origin: is this a distinct entity?* Blood. 2014

Klinické a genetické znaky subtypů lymfomů marginální zóny				
Znak	NMZL	SMZL	EMZL	*MBL*
Postižení lymfatických orgánů	Primární nodální onemocnění, bez extranodálního nebo splenického postižení	Minimální nebo žádné postižení lymfatických uzlin	Obvykle nepřítomné, primárně postihuje extranodální tkáně	Žádná významná lymfadenopatie
Postižení sleziny	Chybí	Převážně postižena	Vzácně postižena	Chybí
Postižení periferní krve	Vzácné	Časté, často s villózními lymfocyty	Vzácné	Přítomné, ale s nízkou hladinou klonálních B buněk
Postižení kostní dřeně	Přítomné asi u třetiny případů	Časté, často s intrasinusoidálnímpostižením	Vzácné	Obvykle nepřítomné
Hlavní genetické znaky	Časté mutace NOTCH2, KMT2D, PTPRD, KLF2	Časté del(7q), mutace NOTCH2, KLF2, MYD88 (7 – 15 %)	Časté translokace t(11;18), t(14;18), trisomie 3, 18	Obvykle bez specifických genetických změn, MYD-88 negativní
Legenda: Nodální MZL (NMZL), Splenický MZL (SMZL), Extranodální MZL (EMZL) Monoklonální B-buněčná lymfocytóza (MBL) Pozn. Jako **diseminovaný MZL** klasifikujeme onemocnění, které postihuje současně více lokalit, netypických pro původní subtyp MZL, případně nelze určit původní postižený lymfatický orgán.				

V.5.1 Prognostická skóre pro MZL

V.5.1.1 MZL-IPI

Slouží k výpočtu rizika u všech typů MZL (tj. EMZL, NMZL i SMZL).

Rizikové faktory pro stanovení MZL – IPI[78]:

- elevace LDH
- hemoglobin < 120 g/l
- absolutní počet lymfocytů < 1,0x 10^9/l
- trombocyty < 100x 10^9/l
- nodální typ MZL (NMZL) a nebo diseminovaný MZL

Riziková skupina	MZL–IPI skóre	5leté PFS	5leté OS
Nízké riziko	0	85 %	97 %
Střední riziko	1-2	66 %	88 %
Vysoké riziko	3+	37 %	56 %

V.5.1.2 MALT – IPI

Slouží k výpočtu rizika pouze u nemocných s extranodálním MZL typu MALT (EMZL).

Rizikové faktory pro stanovení MALT – IPI[79]:

- klinické stadium III a IV
- věk ≥ 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“

[78] ARCAINI L, BOMMIER C, ALDERUCCIO JP et al. *Marginal zone lymphoma international prognostic index: a unifying prognostic index for margine zone lymphomas requiring systemic treatment*. EClinicalMedicine 2024;72:102592.
[79] THIEBLEMONT C, CASCIONE L, CONCONI A et al. *A MALT lymphoma prognostic index.* Blood 2017: 130(12):1409-141

V.5.1.3 Revidovaný MALT-IPI[80]

Slouží k výpočtu rizika pouze u nemocných s extranodálním MZL typu MALT (EMZL).
Rizikové faktory pro stanovení revidovaného R-MALT – IPI:

- klinické stadium III a IV – 1 bod
- věk ≥ 60 let - 1 bod
- elevace LDH - 1 bod
- vícečetné mukózní lokalizace - 2body (přítomnost dvou nebo více různých extranodálních lokalizací nezávisle na postižení kostní dřeně a sleziny)

Pozn. tato definice zahrnuje EMZL lokalizovaný ve dvou různých orgánech — například okulární adnexa a plíce nebo žaludek, pankreas a játra. Bilaterální postižení téhož orgánu — například obou očí nebo obou plic — ani postižení více oblastí kůže se za vícečetné mukózní lokalizace nepovažuje.

Riziková skupina	R-MALT–IPI skóre	5leté PFS	5leté OS
Nízké riziko	0	82,3 %	93,7 %
Středně nízké riziko	1	69,9 %	86,7 %
Středně vysoké riziko	2	52,5 %	82,6 %
Vysoké riziko	≥ 3	21,3 %	67,1 %

[80] ALDERUCCIO JP, REIS IM, HABERMANN TM et al. *Revised MALT-IPI: a new predictive model that identifies high-risk patients with extranodal margine zone lymphoma*. American Journal of Hematology. 2022;97(12):1529–1537

V.5.2 Nodální B-lymfom z marginální zóny (NMZL)

Charakteristika jednotky:

- NMZL je primární nodální B-buněčný lymfom, který morfologicky připomíná postižení uzlin extranodálním MALT lymfomem (EMZL) nebo splenickým marginálním lymfomem (SMZL), avšak **bez důkazu o postižení sleziny nebo extranodálních lokalizací**.[81]
- Většina pacientů se prezentuje **diseminovaným, ale často neobjemným uzlinovým postižením**, periferní krev bývá postižena vzácně, postižení kostní dřeně je přítomné přibližně u jedné třetiny případů.[82]
- **5leté celkové přežití** (OS) pacientů s nodálním marginálním lymfomem (NMZL) je přibližně **80 – 90 %**, optimálním prognostickým nástrojem je MZL-IPI
- V cca 1 % případů ročně dochází k **transformaci do agresivního lymfomu** (nejčastěji difuzního velkobuněčného B-lymfomu – DLBCL), což je spojeno s horší prognózou.[83]
- Pacienti by měli být při diagnóze vyšetřeni pomocí CT nebo PET/CT pro správné stážování a vyloučení nodální diseminace EMZL/MALT.
- Diferenciálně diagnosticky je nutné odlišit NMZL od lymfoplazmocytického lymfomu (LPL) – pomocné mohou být genetické testy (např. MYD88 mutace je typická pro LPL a vzácná v NMZL).

V.5.2.1 principy léčby nodálního MZL

Primární léčba:
Rozhodnutí o zahájení terapie (GELF kritéria), případně typy systémové léčby kopírují strategii u nemocných s folikulárním lymfomem**.**
Léčebné možnosti:

- **Rituximab** 375 mg/m² intravenózně týdně po dobu 4 – 6 týdnů s možností udržovací léčby rituximabem každé 2 – 3 měsíce po dobu 2 let.
- **Rituximab v kombinaci s chemoterapií**:
  - **R-CVP** (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison)
  - **RB** (rituximab + bendamustin) – preferováno u fit pacientů, zejména mladších.
  - **R-CHOP** (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) se doporučuje v případě podezření na transformaci do agresivního lymfomu.
- **Udržovací terapie rituximabem** po indukční léčbě může zlepšit bezpříznakové období, ale vliv na celkové přežití není jednoznačný.
- **Radioterapie** (involved site radiotherapy – ISRT) může být zvážena u pacientů s omezeným onemocněním nevhodných k systémové léčbě.

---

[81] WALEWSKA R, EYRE TA, BARRINGTON S et al. *Guideline for the diagnosis and management of margine zone lymphomas: A British Society of Haematology Guideline*. Br J Haematol. 2024;204(1):86-107.
[82] STUVER R, DRILL E, QUALLS D et al. *Retrospective characterization of nodal margine zone lymphoma*. Blood Adv. 2023;7(17):4838-4847.
[83] BOMMIER C, LINK BK, GYSBERS BJ et al. *Transformation in margine zone lymphoma: results from a prospective cohort and a meta-analysis of the literature*. Blood Adv. 2024;8(23):5939-5948.

Léčba relapsu:

- **Rituximab** v monoterapii
- **Rituximab v kombinaci s chemoterapií**: (s výhodou možno použít jiný režim, než byl v 1. linii)
    - **R-CVP** (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison)
    - **RB** (rituximab + bendamustin) – preferováno u fit pacientů, zejména mladších.
    - **R-CHOP** (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) se doporučuje v případě podezření na transformaci do agresivního lymfomu.
- **Radioterapie** (involved site radiotherapy – ISRT) může být zvážena u pacientů s omezeným onemocněním nevhodných k systémové léčbě.
- R^2 – rituximab + lenalidomid
- Salvage imunochemoterapie ± ASCT
- Zanubrutinib
- CAR-T terapie

V.5.3 Splenický difuzní B-lymfom z malých buněk (splenický lymfom z marginální zóny - SMZL)

Charakteristika jednotky:

- Splenický lymfom zůstává **obvykle indolentní** a pacienti v úvodu nevyžadují léčbu. Indikací terapie jsou: B-symptomy, progresivní cytopenie, symptomatická splenomegalie
- 5leté přežití se pohybuje kolem 80 %, negativní prognostické faktory jsou definovány dle MZL-IPI.[84]
- 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.**[85]
- SMZL může být provázen autoimutní hemolytickou anémií, poruchou srážlivosti, případně kryoglobulinéémií a změnami hodnot C3 a C4 složek komplementu.

V.5.3.1 Principy léčby splenického MZL

Primární léčba:[86,87,88,89]

- Při prokázané infekci **HCV** (PCR, serologie), která je považována za kauzální příčinu MZL, je nejdříve indikována léčba HCV ve spolupráci s hepatologem/ infektologem.[90] Léčebnou odpověď lze v těchto případech očekávat již po antivirotické léčbě.
- **Rituximab** v dávce 375 mg/m^2/týden 6 až 8 dávek dávek s případnou následnou udržovací imunoterapií co 2 měsíce po dobu 1 roku[91,92,93,94,95,96]

---

[84] ARCAINI L, BOMMIER C, ALDERUCCIO JP et al. *Marginal zone lymphoma international prognostic index: a unifying prognostic index for marginal zone lymphomas requiring systemic treatment*. EClinicalMedicine. 2024;72:102592.

[85] HERMINE 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

[86] CERVETTTI 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.

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

[88] PERRONE 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

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

[90] VALLISA 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

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

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

[93] KALPADAKIS 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.

[94] STARR 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

[95] CASTELLI R, GIDARO A, DELILIERS 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)

[96] FAN 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.

- **Rituximab s chemoterapií** - R-COP[97], RB[98,99], RCD, R-chlorambucil - nutno vždy ale zohlednit, věk, celkový stav nemocného, přidružená onemocnění atd.[100,101,102]
- R-CHOP v případě na podezření na transformaci do high-grade lymfomu
- Ve vybraných případech mohou nemocní v CR/PR profitovat s udržovací terapie rituximabem[103]
- **Splenektomie -** může mít význam u fit nemocných s velkou splenomegalií s projevy hypersplenismu, výkon je potřeba provést po řádné vakcinaci proti OPSI[104]
- **Radioterapie na oblast sleziny 4 až 8 Gy -** zvážit u pacientů **kontraindikovaných k splenektomii či nevhodných k systémové léčbě**

Léčba relapsu:

- **Rituximab** v monoterapii (s výhodou možno použít jiný režim, než byl v 1. linii)
- **Rituximab** v kombinaci **s chemoterapií**:
  - **R-CVP** (rituximab, cyklofosfamid, vinkristin, prednison)
  - **RB** (rituximab + bendamustin) – preferováno u fit pacientů, zejména mladších.
  - **R-CHOP** (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) se doporučuje v případě podezření na transformaci do agresivního lymfomu.
- **Radioterapie** (involved site radiotherapy – ISRT) může být zvážena u pacientů s omezeným onemocněním nevhodných k systémové léčbě.
- R^2 – rituximab + lenalidomid
- Salvage imunochemoterapie ± ASCT
- Zanubrutinib
- CAR-T terapie

---

[97]OH 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

[98]CASTELLI 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

[99]IANNITTO E, BELLEI M, AMORIM S et al. *Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study*. Br J Haematol. 2018;183(5):755–65

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

[101]CENCINI 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

[102]CASTELLI R, BERGAMASCHINI L, DELILIERS GL *First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenicmarginalzone lymphomas.* Med Oncol. 2017 Dec 29;35(2):15

[103]RUMMEL MJ, KOENIGSMANN M, CHOW KU et al. *Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with marginal zone lymphoma (MZL): results of a prospective, randomized, multicenter phase 2 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial)*. J Clin Oncol. 2018;36(15 Suppl 1):7515.

[104]WALEWSKA R, EYRE TA, BARRINGTON S et al. *Guideline for the diagnosis and management of marginal zone lymphomas: A British Society of Haematology Guideline*. Br J Haematol. 2024;204(1):86-107

V.6 Waldenströmova makroglobulinémie/lymfoplazmocytární lymfom

Charakteristika jednotky:

- Lymfoplasmocytární lymfom - nádor z malých B-lymfocytů, plazmocytoidních lymfocytů a plazmatických buněk, který nesplňuje kritéria jiného lymfomu z malých lymfocytů s plazmacytickou diferenciací.
- Waldenströmova makroglobulinemie (WM) je definována infiltrací kostní dřeně LPL (morfologický průkaz infiltrace kostní dřeně) a IgM monoklonální gamapatií 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.[105]
- Typickým molekulárně genetickým znakem je průkaz mutace MYD 88^{L265P}.
- Kromě nespecifických B-symptomů, lymfadenopatie, organomegalie a cytopenie se WM 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, vyšetření na amyloid z biopsie podkožního tuku nebo cílového orgánu, hladinu sérových volných lehkých řetězců, hladinu NTproBNP a troponinu, provést EMG a vyšetření anti-MAG/anti-GM1 protilátek.[106]

[105] BUSKE 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

[106] KASTRITIS 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

V.6.1 Klasifikace léčebné odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii[107]

Léčebná odpověď	Kritéria
CR	Negativní ELFO a imunofixaceséra pro monoklonální IgM Normální hladina celkového sérového IgM Vymizení lymfadenopatie/splenomegalie a extramedulárního postižení, pokud byly vstupně přítomny Normální morfologie aspirátu kostní dřeně a trepanobiopsie (nepřítomná infiltrace LPL) Bez symptomů/známek konzistentních s progresí onemocnění
VGPR	Celkové sérové IgM: pokles hodnoty ≥ 90 % oproti hodnotě před léčbou nebo úprava do normy Bez symptomů/známek konzistentních s progresí onemocnění
PR	Celkové sérové IgM: pokles hodnoty ≥ 50 %, ale < 90 % oproti hodnotě před léčbou Bez symptomů/známek konzistentních s progresí onemocnění
MR	Celkové sérové IgM: pokles hodnoty o ≥ 25 %, ale < 50 % oproti hodnotě před léčbou Bez symptomů/známek konzistentních s progresí onemocnění
SD	Celkové sérové IgM: pokles hodnoty o < 25 % nebo < 25 % zvýšení hodnoty oproti hodnotě před léčbou Bez symptomů/známek konzistentních s progresí onemocnění
PD	Celkové sérovéIgM: ≥ 25 % vzestup hodnoty z nadiru a minimálně o 5g/l od nejnižší naměřené hodnoty (nadir). Pro potvrzení PD podle IgM je nutné odběr s odstupem času zopakovat (2 sekvenční měření). Nová extramedulární léze >1,5 cm nebo nárůst o 50 % v jakékoliv ose u preexistujícíextramedulární léze na minimálně > 1,5 cm. Nová léze konzistentní s histologickou transformací. Progrese podle zobrazovacího vyšetření nevyžaduje kontrolní vyšetření s odstupem času. (v případě diskordatní odpovědi podle IgM a zobrazovacího vyšetření pro potvrzení PD postačí kterékoliv kritérium)
NE	Podezření na IgM flare (> 25% nárůst IgM po zahájení léčby rituximabem v monoterapii nebo kombinaci) nebo IgM rebound (> 25% nárůst IgM po přerušení léčby BTKi)
Vysvětlivky: BTKi – inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy, CR – kompletní remise, ELFO – elektroforéza séra, NE/nonevaluable – nehodnotitelná odpověď, LPL – lymfoplasmocytární lymfom, VGPR – vemi dobrá parciální remise, PR – parciální remise, MR – minimální léčebná odpověď, SD – stabilní onemocnění, PD – progrese,	

[107] STEVEN P. TREON SP et al. *Report of consensus Panel 4 from the 11th International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia on diagnostic and response criteria*, Seminars in Hematology, Volume 60, Issue 2, 2023, Pages 97-106

V.6.2 Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie

V.6.2.1 IPSSWM

IPSSWM = mezinárodní prognostický index pro Waldenströmovu makroglobulinémii, který určuje prognózu celkového přežití (OS)[108]

Rizikové faktory pro stanovení ISSWM:

- Věk ≥ 65 let
- Hb ≤ 115 g/l
- Trombocyty ≤ 100x 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 %

V.6.2.2 Průkaz mutace MYD 88l265p (myeloid differentiation primary response gene 88)[109,110,111,112,113]

- Mutace *L265P* v genu MYD88 se vyskytují u přibližně 95 % pacientů s Waldeströmovou makroglobulinemii (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 nejčastějí genetickou alterací. Jedná se o více než 40 odlišních mutací. Nejčastější mutací s téměř 50% výskytem je varianta $CXCR4^{S338X}$.

---

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

[109] KALPADAKIS 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

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

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

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

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

- Genotyp MYD88 a CXCR4 má významý dopad na klinické chování a hloubku, rychlost nástupu a trvání léčebných odpovědí při léčbě BTK inhibitory. Vyšetření je obzvlášť 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 generation 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 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 inhibotory.[114,115,116,117,118,119]

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 – Waldeströmova makroglobulinemie/lymfoplazmocytární 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

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

[115]CASTILLO 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

[116]TREON 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

[117]DRANDI 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

[118]ROCCARO 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

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

V.6.3 WM – principy léčby

U asymptomatických nemocných nesplňujících některé z níže uvedených indikačních kritérií se doporučuje pouze sledování.[120]

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“ > 5 cm) lymfadenopatie
- symptomatická hepato- a/nebo splenomegalie nebo 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
- s WM asociovaná amyloidóza
- s WM asociovaná nefropatie
- symptomatická a progredující periferní neuropatie v souvislosti s WM
- cytopenie (Hb < 100 g/l, trombocyty < 100x 10^9/l)
- febrilie, noční pocení, necílený úbytek hmotnosti > 10 % za 6 měsíců, patologická únava (B symptomy)

V.6.3.1 WM - léčba 1. linie

- V případě symptomatické hyperviskozity je indikována v prvé 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 v kombinaci s chemoterapií: režimy bendamustin-rituximab (BR) nebo dexamethason-rituximab-cyklofosfamid (DRC).[121,122,123]

---

[120] KAPOOR 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

[121] PALUDO 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

[122] RUMMEL 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

[123] PALUDO 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.

- V případě závažných infuzních reakcí a/nebo u pacientů netolerujících léčbu rituximabem lze zvážit léčbu obinutuzumabem.[124,125]
- U pacientů, u kterých není vhodná imunochemoterapie, je možno zvážit zanubrutinib[126] nebo ibrutinib. Další možností je kombinovaná léčba ibrutinib + rituximab.[127]
- Úvodní terapie by měla být volena dle převažující symptomatologie: v případě hyperviskozity/asociované amyloidózy nebo u bulky disease volíme BR, v případě cytopenie/neuropatie režim DRC/RCP. U pacientů s WM asociovanou amyloidózou je vhodné zvážit konsolidaci vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací.[128] U těchto pacientů není vhodná léčba inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy.[129]

V.6.3.2 Léčba relapsu

- Léčba se zahajuje opět pouze u symptomatických pacientů
- Při léčebné odpovědi trvající 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.
- Zanubrutinib, ibrutinib, ibrutinib + rituximab[130,131]
- V případě absence neuropatie lze použít i režimy s bortezomibem**:** bortezomib + dexamethason + rituximab (BDR)[132]
- U rituximab refrakterních pacientů je vhodná léčba ibrutinibem či zanubrutinibem
- U mladších pacientů s chemosenzitivním relapsem a po selhání předchozí léčby inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy lze zvážit podání vysokodávkované terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk, u mladších nemocných event. i alogenní transplantaci.

---

[124]TOMOWIAK 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

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

[126]DIMOPOULOS MA, OPAT S, D'SA S et al. *Zanubrutinib versus ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: final analysis from the randomized Phase III ASPEN Study*. J Clin Oncol. 2023;20;41(33): 5099-5106

[127]DIMOPOULOS MA, TEDESCHI A, TROTMAN J et al. *iNNOVATE 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

[128]SIDIQI 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

[129]PIKA 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

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

[131]DIMOPOULOS MA, TEDESCHI A, TROTMAN J et al. *iNNOVATE 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

[132]TEDESCHI 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

V.6.4 Bing-Neel syndrom[133,134,135]

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 nálezu je doporučené 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 doporučená předchozí domluva s radiologem a neurologem. Vyšetření NMRi má předcházet vyšetření mozkomíšního moku pro riziko falešného zobrazení sycení leptomeming[136].
- Nejčastějším nálezem na NMRI je difuzní leptomeningeální a perivaskulární infiltrace nebo obvykle izolovaný intraparenchymatózní tumor.

---

[133] CASTILLO 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

[134] SIMON 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

[135] MINNEMA 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

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

V.6.4.1 Klasifikace léčebné odpovědi pro Bing-Neel syndrom[137]

Klasifikace léčebné odpovědi	
Kompletní remise (CR)	• Normalizace všech reversibilních symptomů • Normalizace mozkomíšního moku • Normalizace obrazu magnetické rezonance o Minimální residuální abnormality v T2 váženém obraze nebo FLAIR zobrazení
Parciální remise (PR)	• 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	• Přetrvávání nebo progrese neurologických, radiologických či likvorologických nálezů
Relaps/ progrese	• Rekurence nových symptomů v rámci BNS nebo cytologicky a/nebo pomocí průtokové cytometrie, a/nebo molekulárně-geneticky potvrzený relaps BNS, nebo progrese 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- až 4měsíčních intervalech a později po 12 měsících
- hodnocení efektu léčby BNS má probíhat nezávisle na hodnocení Waldenströmovy makroglobulinémie

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

V.6.4.2 Bing-Neel syndrom – léčba[138, 139,140, 141,142]

- Asymptomatické pacienty je možné jenom pečlivě sledovat s pravidelnou kontrolou co 2 měsíce v 1. roce sledování, posléze pokračuje sledovávní 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 barierou jako je vysokodávkovaný methotrexát nebo cytosinarabinosid. Další možností je léčba bendamustinem ve standardních dávkách.[143]
- U pacientům s lokalizovanou intraparenchymatózní 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 - 560 mg/den den nebo zanubrutinib[144] v dávce 320 mg/den je podle některých expertů preferovanou léčebnou možností.[145]

---

[138]MINNEMA 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

[139]SIMON 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

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

[141]ABBI 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

[142]HOANG-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

[143]VARETTONI 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

[144]SAROSIEK S, RAMIREZ-GAMERO A, FLYNN CA et al. *Zanubrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome*. Br J Haematol. 2025 Feb 18

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

VI. Agresivní lymfomy

Zahrnují tyto formy:

- **B-velkobuněčné lymfomy** (včetně lymfomatoidní granulomatózy)
- **periferní T-lymfomy**

VI.1.1 Prognostické faktory pro agresivní lymfomy

VI.1.1.1 AA IPI pro pacienty mladší 60 let

AA IPI = věkově upravený („age adjusted“) mezinárodní prognostický index (IPI – International Prognostic Index)[146]

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 %

[146] THE INTERNATIONAL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PROGNOSTIC FACTORS PROJECT: *A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma* N Engl J Med 1993;329:987-994

VI.1.1.2 IPI klasické (věkově neupravené, bez ohledu na věk)

IPI = mezinárodní prognostický index (IPI – International Prognostic Index)[147]
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 %
Nižší střední riziko	2	51 %	67 %
Vyšší střední riziko	3	43 %	55 %
Vysoké riziko	4 – 5	26 %	44 %
***Poznámka.*: Definice věku > 60 let:** až v den dosažení věku 61 let.			

VI.1.1.3 R-IPI (revidovaný index IPI)

R-IPI = revidovaný mezinárodní prognostický index (Revised International Prognostic Index) zavedený v éře používání monoklonálních protilátek v léčbě DLBCL.[148]
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 %

[147] *Predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International NonHodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project.* N Engl J Med 1993; 329: 987–994
[148] SEHN 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 patiens with DLBCL treated with R-CHOP.* Blood, 2007, 109, p. 1857-1861

VI.1.1.4 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 zvážení profylaxe CNS postižení.[149]

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 rizkových faktorů	DSHNHL (2164 pacienti)		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“

[149]SCHMITZ 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

VI.1.1.4.1 Doporučení pro vyšetření a profylaxi CNS u DLBCL dle CNS-IPI[150]

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 **zvážení profylaxe CNS** Zobrazovací vyšetření CNS (MRI) především v případě neurologických obtíží

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

- postižení varlat
- postižení ledvin a/nebo nadledvin
- postižení dělohy
- double/triple hit lymfomů
- lymfomů s vysokým LDH a postižením ≥ 2 extranodálních orgánů

[150]SAVAGE JK *Secondary CNS relapse in difuse large B–cell lymphoma: defining high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies:* Hematology 2017: the ASH Education Program 2017: 578-586

VI.1.2 Vyšetření ke stanovení prognosticky odlišných podskupin u DLBCL a high-grade B-lymfomů

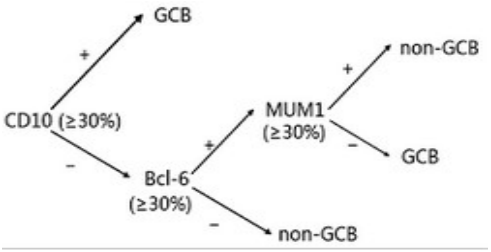
VI.1.2.1 GEP – profil genové exprese u DLBCL

Paralelní analýzou více genů pomocí cDNA microarray (DNA čipů) lze rozlišit minimálně 3 velké základní podskupiny DLBCL s odlišnou prognózou.[151]

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

Poznámka: zatím se využívá zejména v rámci klinických studií

Profil genové exprese je možné stanovit několika metodami, například pomocí technologie **nanostring**. 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**.



[151] RIMSZA 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

VI.1.2.2 Lymfomy s dvojitou expresí („double-expressor“), double hit, triple hit lymfomy

Přítomnost genetických změn pomocí FISH (double hit, triple hit lymfomy) je spojena s agresivnějším chováním lymfomu (často vysoké skóre IPI, riziko postižení CNS) a také horší prognózou.

- současná přítomnost přestavby *BCL2* (18q21) s přestavbou *MYC* (8q24) (double hit lymfomy)[152]
- současná přítomnost přestavby všech tří genů *(BCL2, MYC, BCL6)*(triple hit lymfomy)

VI.1.2.3 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).[153,154] 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 Hansové[155]) a tzv. double expresí proteinů *MYC* a *BCL2* (stanovenou imunohistologicky), které tvoří zhruba 10 % všech DLBCL.

---

[152]JOHNSON 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

[153]SESQUES 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

[154]QING 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

[155]HANS 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

VI.2 Velkobuněčné B-lymfomy (LBCL)

Charakteristka:

- Heterogenní skupina onemocnění
  - 18 klinických jednotek vč. lymfomatoidní granulomatózy
- **Nejčastější histologické subtypy:**
  - Difusní velkobuněčný B-lymfom, blíže neurčený (DLBCL-NOS)
  - Difusní velkobuněčný B-lymfom/high-grade B-lymfom s přestavbou *MYC* a *BCL2*
  - Primární mediastinální B-lymfom
  - Velkobuněčný B-lymfom bohatý na T-buňky/histiocyty
  - High-grade B-NHL blíže neurčený
  - Primární velkobuněčné B-lymfomy imunoprivilegovaných míst (CNS, oko, testis).

Stanovení diagnózy:

- Vzhledem k heterogenitě skupiny je důležité stanovení **přesné histologické diagnózy** s **druhým čtením na referenčním hematopatologickém pracovišti** s možnostmi detailního imunohistochemického a molekulárně-genetického vyšetření
- U DLBCL-NOS je nutné **imunohistochemické vyšetření na stanovení podtypu** (GC, non-GC).
- Vhodné je **imunohistochemické vyšetření bcl-2 a c-*MYC***.
- **FISH na vyšetření přestaveb genů *BCL2* a *MYC* je nezbytná u GC podtypu**, vzhledem k tomu, že tzv. double-hit lymfomy jsou klinickou jednotkou odlišnou od DLBCL s horší prognózou.
- Imunohistochemické vyšetření **exprese CD30** je žádoucí minimálně u primárního mediastinálního B-lymfomu nebo mediastinálního lymfomu šedé zóny vzhledem vzhledem k možné terapii brentuximab vedotinem.[156]

Prognóza:

- Primární mediastinální B-lymfom má lepší prognózu než ostatní podtypy
- Non-GC DLBCL-NOS mají horší prognózu než GC DLBCL-NOS
- Ostatní klinické jednotky mají vesměs horší prognózu než DLBCL-NOS.

[156] ZINZANI PL, PELLEGRINI C, CHIAPPELLA A et al. *Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial.* Blood. 2017 Apr 20;129(16):2328-2330.

VI.2.1 Principy léčby 1. linie

- Při stanovení vzácnějších diagnóz s horší prognózou (např. tzv. double-hit lymfomy, high-grade B-NHL blíže neurčené nebo ALK pozitivní DLBCL) **kontaktovat CIHP**
- **Cílem je vždy dosažení PET-negativní kompletní remise, parciální remise s reziduální PET-pozitivitou je pokládána za selhání léčby**
- Páteří léčby je chemoimunoterapie založená na R-CHOP, dle věku a individuálního rizika (viz dále). U pacientů se vstupním IPI 3-5 je standardem podání režimu Pola-R-CHP
- Nově existují data pro efektivitu režimu R-CHOP + tafasitamab + lenalidomid
- U pacientů nad 80 let doporučujeme zvážit R-MiniCHOP, případně R-MiniCO(E)P, i když pacienti ve velmi dobrém klinickém stavu bez kardiálních komorbidit mohou být léčeni plným R-CHOP.
- U primárních mediastinálních B-lymfomů doporučujeme DA-EPOCH-R (eventuálně R-CHOEP)[157]
- U vzácnějších diagnóz s horší prognózou (např. double-hit lymfomy aj). doporučujeme zvážit zejména u mladších pacientů intenzívnější režimy (například DA-EPOCH-R, R-HyperCVAD/MTX-HD-AraC nebo R-CODOX-M/R-IVAC)

- **Prefáze:** u pacientů s nutností zahájit terapii co nejdříve, ještě před dokončením všech vyšetření, u pacientů s vysokým rizikem rozpadu tumoru, u pacientů v nedobrém klinickém stavu a v dalších individuálních případech
    - kortikoidy v monoterapii – odpovídající dávce 100 mg prednisonu/den 1 až 7 dní
    - rituximab/vincristin
- **Radioterapie:**
    - Vždy ozáření kontralaterálního varlete u LBCL s postižením varlete
    - Zvažte na oblast PET pozitivního rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě
    - Zvažte radioterapii jako součást bridgingu před CAR-T
- **Monitorace léčebné odpovědi:**
    - Zobrazovací metody (vždy po ukončení terapie, vhodné jako interim hodnocení, zejména pokud nelze průběžně efekt hodnotit klinicky)
    - Kvantitativní PCR EBV v plazmě u EBV-pozitivního DLBCL

[157] COOK MR, WILLIAMS LS, DORRIS CS et al. *Improved survival for dose-intensive chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 4,068 patients.* Haematologica. 2024 Mar 1;109(3):846-856.

VI.2.2 Principy léčby relabujícího/refrakterního onemocnění

- Doporučujeme **kontaktovat CIHP**.
- Při **selhání léčby do 12 měsíců (včetně parciální remise po úvodní terapii) je indikována léčba CAR-T lymfocyty** (axi-cel, liso-cel). Pacienti s nízkou nádorovou náloží před CAR-T lymfocyty nemusí dostávat jinou léčbu (ev. pouze kortikoidy), u ostatních pacientů je indikován tzv. bridging (viz XXIII). Pro pacienty, kteří nejsou schopni podstoupit léčbu CAR-T, pak jedna z následujících možností:
    - Glofitamab-GemOx[158]
    - Jiná chemoimunoterapie:
        - platinový režim (R-ESHAP, R-DHAP, R-ICE, R-GDP)
        - bendamustinový režim (Pola-BR, BR)
        - gemcitabinový režim (R-GD, R-GemOx)
    - imunoterapie:
        - tafasitamab + lenalidomid
        - rituximab + lenalidomid + BV
    - radioterapie

- Pro **relaps po 12 měsících** je indikována autologní transplantace po odpovědi (minimálně PR) na předchozí indukční léčbu platinovými deriváty (R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP). Pro pacienty neschopné podstoupit autologní transplantaci pak glofitamab-GemOx, pola-BR, jiná chemoimunoterapie, tafasitamab + lenalidomid.
- **Ve 2. či 3. relapsu se řídíme tím, co pacient dostal v předchozí léčbě.** Obecně je možno použít bispecifickou protilátku (glofitamab, epkoritamab), glofitamab-GemOx CAR-T lymfocyty (axi-cel, liso-cel, tisa-cel), pola-BR, jinou chemoimunoterapii, tafasitamab + lenalidomid ev. brentuximab vedotin + rituximab + lenalidomid, loncastuximab tesirin.
- Pro pacienty s **primárním mediastinálním B-lymfomem** nebo **mediastinálním lymfomem šedé zóny** ve 2. či 3. relapsu zvážit léčbu checkpoint inhibitory (pembrolizumab) nebo brentuximab vedotinem a CAR-T terapii, pokud nebyla dosud podána.
- **Alogenní transplantaci** zvažujeme velmi individuálně po vyčerpání ostatních léčebných možností včetně CAR-T lymfocytů a bispecifických protilátek. Podmínkou úspěšnosti alogenní transplantace je dosažení kompletní remise před zahájením přípravného režimu.
- **Pacienti s CNS relapsem či kombinovaným CNS a systémovým relapsem**: Léčba na bázi HD-MTX

---

[158] ABRAMSON JS, KU M, HERTZBERG M et al. *Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory difuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial.* Lancet. 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954.

VI.2.2.1 Profylaxe CNS relapsu

- V současné době není jasné, zda CNS profylaxe vede ke snížení rizika CNS relapsu u systémového DLBCL bez vstupního CNS postižení[159,160,161,162], s výjimkou LBCL s postižením varlete.
- 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 (CNS-IPI 4 - 6). **U těchto pacientů je vhodné provést minimálně lumbální punkci k vyloučení iniciálního CNS postižení.**

VI.2.2.1.1 Modality CNS profylaxe:

- systémová (i. v.)
  - preferenčně R-HD-MTX ve standardním dávkovacím schématu 3,5 g/m^2
  - preferenčně po ukončení 6 cyklů R-CHOP (aby nedošlo k odkladům léčby)
  - Kromě CNS-IPI 4 - 6 doporučujeme zvážit u pacientů následující kritéria: přiměřený věk, dobrý celkový stav, normální ledvinné funkce
- intrathekální (i. th.)
  - methotrexat i. th. v dávce 12 mg (lze využít podání s diagnostickou lumbální punkcí) a dále pokračovat dle rozhodnutí ošetřujícího lékaře
- U LBCL s **postižením varlete** je některá z forem **CNS profylaxe povinná**
- **Pacienti s konkomitantním postižením CNS při diagnóze**: Léčba na bázi HD-MTX ± ASCT.[163,164] V případě leptomeningeálního postižení intrathekální trojkombinace (MTX + Ara-C + Hydrocortizon) do vyčištění likvoru.

---

[159] LEWIS 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

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

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

[162] TOLLEY ER, LEWINTER C, PEDERSEN LM et al. *Efficacy of intravenous high-dose methotrexate in preventing relapse to the central nervous system in R-CHOP(-like)-treated, high-risk, difuse large B-cell lymphoma patients and it seffect on mortality: a systematic review and meta-analysis.* Haematologica. 2024 Oct 1;109(10):3327-3337.

[163] PEÑALVER 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

[164] FERRERI AJM, DOORDUIJN JK, RE A et al. *MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Haematol. 2021;8(2):e110-e121

VI.2.3 Algoritmus úvodní léčby pacientů s LBCL

Mladší pacienti (do 60 let) IPI = 0 bez bulky onemocnění (do 7,5 cm)	**4x R-CHOP + 2 R**[165]
Pacienti do 80 let IPI = 0 - 2	**6x R-CHOP + 2 R**[166,167]
Pacienti do 80 let IPI = 3 - 5	**6x Pola-RCHP + 2 R** **nebo** **6x R-CHOP + tafasitamab + lenalidomid**
Pacienti nad 80 let věku	**6x R-miniCHOP**[168]
Pacienti s primárním mediastinálním B-lymfomem	Zvážit **DA-EPOCH-R** či **R-CHOEP**
Pacienti se vzácnějšími lymfomy se špatnou prognózou (DLBCL/high-grade B-NHL s přestavbou *BCL2 a MYC*, high-grade B-NHL blíže neurčený)	Zvážit **dávkově intenzifikovanou** léčbu **(DA-EPOCH-R,** **R-HyperCVAD/MTX-HDAraC** **R-CODOX-M/R-IVAC**

[165]POESCHEL 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

[166]COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J et al. *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma.* N Engl J Med. 2002;346:235-242

[167]PFREUNDSCHUH 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

[168]PEYRADE 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

VI.2.4 Léčba relabujícího/refrakterního LBCL

Selhání léčby 1. linie < 12 měsíců od ukončení (včetně nedosažení kompletní remise)	
Pacient **vhodný pro CAR-T**	Pacient **nevhodný pro CAR-T**
Léčba 2. linie (abecedně řazeno) - axicel nebo lisocel (± bridging)	**Léčba 2.linie** - glofitamab-GemOx - jiná chemoimunoterapie (R-GemOx, Pola-BR) - tafasitamab + lenalidomid
Léčba 3. a vyšší linie: - epkoritamab, glofitamab, odronextamab (abecedně řazeno) - glofitamab-GemOx - Pola-BR - loncastuximab tesirin - tafasitamab + lenalidomid - rituximab + lenalidomid + brentuximab vedotin - jiná chemoimunoterapie (R-GemOx) - zvážit možnost alogenní transplantace	**Léčba 3. a vyšší linie:** - zvážit únosnost k léčbě CAR-T (axicel, lisocel, tisacel) (abecedně řazeno) - epkoritamab, glofitamab, odronextamab (abecedně řazeno) - glofitamab-GemOx - loncastuximab tesirin - Pola-BR - tafasitamab + lenalidomid - rituximab + lenalidomid + brentuximab vedotin - jiná chemoimunoterapie (R-GemOx)

<table>
<tr><th colspan="2">Relaps více než 12 měsíců po léčbě 1. linie</th></tr>
<tr><th>Pacient vhodný pro ASCT</th><th>Pacient nevhodný pro ASCT</th></tr>
<tr><td><u>Léčba 2. linie:</u>
- salvage terapie
(R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP,R-GDP)
- + ASCT (při chemosenzitivitě)</td><td><u>Léčba 2. linie</u>
- glofitamab-GemOx
- jiná chemoimunoterapie (R-GemOx, Pola-BR)
- tafasitamab + lenalidomid</td></tr>
<tr><td><u>Léčba 3. linie:</u>
- CAR-T (axicel, lisocel, tisacel) (abecedně řazeno)
- epkoritamab, glofitamab, odronextamab (abecedně řazeno)
- glofitamab-GemOx</td><td rowspan="2"><u>Léčba 3. a vyšší linie:</u>
- CAR-T (axicel, lisocel, tisacel) (abecedně řazeno)
- epkoritamab, glofitamab, odronextamab (abecedně řazeno)
- glofitamab-GemOx
- loncastuximab tesirin
- Pola-BR
- tafasitamab + lenalidomid
- rituximab + lenalidomid + brentuximab vedotin</td></tr>
<tr><td><u>Léčba 4. a další linie:</u>
- epkoritamab, glofitamab, odronextamab (abecedně řazeno)
- Pola-BR
- loncastuximab tesirin
- tafasitamab + lenalidomid
- rituximab + lenalidomid + brentuximab vedotin
- zvážit možnost alogenní transplantace</td></tr>
</table>

V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu nebo mediastinálního lymfomu šedé zóny je možné zvážení terapie pembrolizumabem[169] nebo brentuximab vedotinem.

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

VI.3 Lymfomatoidní granulomatóza (LyG)[170,171,172]

Charakteristika jednotky

- vzácné angiocentrické a angiodestruktivní multisystémové B-lymfoproliferativní onemocnění - primární B-lymfoproliferace asociovaná s virovou infekcí Epsteina-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 nekróz, 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 nekróz
- **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

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

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

[172] CAMPO 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

Laboratorní změny

- charakteristické laboratorní ukazatele nejsou přítomny, kvantita imunoglobulinů je většinou v normě
- řada pacientů má dysfunkční subpopulaci T-lymfoctyů (CD4 pozitivních a CD8 pozitivních T-lymfocytů)
- FW, LDH, CRP či hodnota β2-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 častěji 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 progrese 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 progrese 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).

VI.3.1 Principy léčby LyG

- 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.3.1.1 Low grade LyG (1-2)

- inidviduálně 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 – INF alfa 2b (preference u nemocných s imunodeficitem)
- systémová terapie glukokortikody
- antiCD20 terapie (rituximab)

- u **relapsu, progrese nebo transformace** je indikována terapie jako u LyG 3, individuálně lze zvážit autologní transplantaci krvetvorných buněk; pro prodloužení remise je vhodné podávat udržovací terapii – INF alfa 2b nebo rituximab

VI.3.1.2 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 progrese je indikována vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací krvetvorných buněk, u opakovaného relapsu/progrese experimentálně alogenní transplantace (pouze kazuistická sdělení)

VI.4 Plazmablastický lymfom

Charakteristika[173,174]:

- Jedná se o vzácný a agresivní lymfom s fenotypem plazmatických buněk. Imunofenotyp: exprese **CD38, CD138, MUM1**, často **negativita CD20** a dalších klasických B-lymfocytárních markerů.
- Typicky je asociován s **HIV infekcí**, ale vyskytuje se i u imunokompetentních pacientů.
- **Extranodální** lokalizace je častá – typicky dutina ústní, ale také GIT, kůže či měkké tkáně.
- Mnohdy je v nádorových buňkách přítomna **EBV infekce** (detekce pomocí EBER in situ hybridizace).
- **Prognóza je velmi nepříznivá** – medián přežití se pohybuje kolem 6–19 měsíců.
- Nepříznivé prognostické faktory:
    - HIV-negativní status
    - pokročilé stadium
    - vysoký IPI index

Principy léčby:

- Standardní režim CHOP-21 je obvykle nedostatečný.
- Preferované jsou **intenzivnější režimy**, pokud je pacient schopen: např. EPOCH (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin) ± rituximab (pokud CD20+).
- Zvažuje se **konsolidace autologní transplantací** u pacientů s léčebnou odpovědí.
- U HIV+ pacientů je zásadní současná **antiretrovirová léčba (HAART)**.
- Nově se zkoumá cílené terapie – např. inhibitory proteazomu (bortezomib), inhibitory checkpointů (PD-1/PD-L1) – zejména v relapsu onemocnění.

---

[173] CASTILLO JJ, BIBAS M, MIRANDA RN. *Plasmablastic lymphoma: a systematic review*. Scientific Reports. 2015;5:12168

[174] MORSCIO J, DIERICKX D, NIJS J et al. *Clinicopathologic comparison of plasmablastic lymphoma in HIV-positive, immunocompetent, and posttransplant patients: single-center series of 25 cases and meta-analysis of 277 reported cases.* American Journal of Surgical Pathology. 2014;38(7):875–886

VI.5 Zralé T-lymfomy a NK-lymfomy[175]

Charakteristika:

- Heterogenní skupina onemocnění
  - 34 histologických typů T-lymfomů a 9 NK-lymfomů
- **Nejčastější histologické subtypy:**
  - Periferní T-lymfom (PTCL), blíže neurčený (NOS)
  - Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL): ALK pozitivní, ALK negativní
  - Nodální lymfom z T-folikulárních pomocných lymfocytů (z angl. Nodal T-follicular helper cell lymphoma, nTFHL)
    - typ angioimunoblastický
    - typ folikulární
    - typ blíže neurčený

Stanovení diagnózy:

- Vzhledem k heterogenitě skupiny je důležité stanovení **přesné histologické diagnózy** s **druhým čtením na referenčním hematopatologickém pracovišti** s možnostmi detailního imunohistochemického a molekulárně-genetického vyšetření
- Imunohistochemické vyšetření **exprese CD30** je nezbytné u všech podtypů T-lymfomů (vzhledem k možné terapii brentuximab vedotinem)
- Molekulárně-genetické vyšetření **DUSP22/IRF4** u pacientů s ALK negativním ALCL (tato podskupina pacientů má lepší prognózu v porovnání s ostatními ALK neg. ALCL)

Prognóza:

- Obecně horší v porovnání s B-lymfomy
- ALK pozitivní ALCL s nízkým rizikem dle IPI má prognózu lepší v porovnání s ostatními T-lymfomy (PTCL NOS, ALK neg. ALCL, nTFHL)

[175] YAMAGUCHI 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

VI.5.1 PIT - Prognostický index pro periferní T-lymfomy

Rizikové faktory pro stanovení PIT[176]:

- 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 %

VI.5.2 Principy léčby 1. linie[177]

- Při stanovení diagnózy T/NK-lymfomu doporučujeme **kontaktovat CIHP**
- Pro **CD30 pozitivní T-lymfomy** je indikována chemoterapie (typ a intenzita chemoterapie dle věku, viz tabulka) v kombinaci s **brentuximab vedotinem (BV)**[178]
- **Konsolidace vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT** – zvažte pro mladší pacienty s histologicky nepříznivými typy lymfomů
- **Radioterapie:**
  - Zvažte na oblast PET pozitivního rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě
- **Monitorace léčebné odpovědi:**
  - Zobrazovací metody (po ukončení terapie, příp. interim)
  - Kvantitativní PCR EBV v plazmě v některých případech (např. NK/T nasální lymfom)

[176]GALLAMINI A, STELITANO C, CALVI R et al. Intergruppo Italiano Linfomi. *Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentri cclinical study.* Blood 2004; 103(7): 2474–2479
[177]ALLEN PB, PRO B *Therapy of Peripheral T Cell Lymphoma: Focus on Nodal Subtypes.* CurrOncolRep. 2020 Apr 16;22(5):44.
[178]HORWITZ 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

VI.5.3 Principy léčby relabujícího/refrakterního onemocnění

- Doporučujeme **kontaktovat CIHP**.
- Pro **relaps ALCL** je indikován **brentuximab vedotin (BV)**[179] v kombinaci se záchrannou **chemoterapií**.
- **BV** lze zvážit i pro re-treatment po podání v 1. linii.[180,181]
- Pro **ostatní T-lymfomy** je indikována **záchranná chemoterapie** (platinový režim ± gemcitabin) bez BV
- Pro pacienty vhodné k transplantaci:
  - **Alogenní SCT** pro pacienty s vhodným dárcem v 1. kompletní remisi (proběhla-li ASCT v 1. linii) nebo v případech časného relapsu/refrakterního onemocnění u mladých pacientů
  - **ASCT** pro pacienty, kteří ASCT nepodstoupili v 1. linii, a pacienty bez vhodného dárce k alogenní SCT
- **ALK inhibitory** (crizotinib, alectinib) zvažte u **ALK pozitivních ALCL**[182]

VI.5.4 Principy léčby extranodálního NK/T-lymfomu, nasální typ[183]

- Intenzivní protokoly založené na **L-asparagináze** (SMILE, GELOX, DDGP, Aspa/Met/Dex) nebo **ifosfamidu a platině** (DeVIC, VIPD)
- Radioterapie je klíčovou součástí léčby u nízkých klinických stádií

---

[179]PRO B, ADVANI R, BRICE P et al. *Brentuximab vedotin (SGN-35) in patiens with relapsed or refraktory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study.* J ClinOncol. 2012; 30: 2190-6

[180]HOROWITH S, O'CONNOR OA, PRO B et al. *The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma.* Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):288-298.

[181]SANO D, LIU N, KNOWLES S et al. *Brentuximab Vedotin Retreatment in Patients with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Peripheral T-Cell Lymphoma: A Retrospective United States Claims Analysis.* CurrOncol. 2024 May 2;31(5):2598-2609.

[182]GROMOWSKI MJ, D'ANGELO CR, LUNNING MA et al. *ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in adults.* FacRev. 2023 Aug25;12:21.

[183]YAMAGUCHI M, SUZUKI R, OGUCHI M et al. *Advances in thetreatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.* Blood 2018; 131 (23): 2528–2540.

VI.5.5 Léčba periferních T lymfomů v 1. linii[184]

Zralé T-lymfomy			
	Mladší pacienti (do 60 – 65 let)	**Starší pacienti** (nad 60 – 65 let)	**Staří pacienti** (nad 80 let)
CD30 neg	**6x CHOEP-14** **6x CHOEP-21**	**6-8x COEP** **6x CHOP**	**6x miniCHOP/miniCEP/COP**
CD30 poz	**6-8x BV+CHP** **6-8x BV+CHEP**	**6-8x BV+CHP** **6-8x BV+CEP**	**6-8x BV+ redukovanýCHP**
± **RT** PET pozitivního rezidua			
Konsolidace	**ASCT** (BEAM/TEAM)*		
*u pacientů s ALK pozitivním ALCL a IPI 0 – 1 zvažte pouze observaci bez konsolidace ASCT			

Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ			
	Mladší pacienti (do 60 – 65 let)	**Starší pacienti** (nad 60 – 65 let)	**Staří pacienti** (nad 80 let)
Indukce RT	**2-4x SMILE / DeVIC apod. + RT u klin. stádia I–II**	AspaMetDex[185,186]	Paliativní terapie **+ RT u klin. stádia I–II**

[184] ALLEN PB, PRO B *Therapy of Peripheral T Cell Lymphoma: Focus on Nodal Subtypes.* Curr Oncol Rep. 2020 Apr 16;22(5):44.
[185] TSE E, KWONG YL *How I treat NK/T-cell lymphomas* Blood *(2013) 121 (25)*: 4997–5005.
[186] JACCARD A GACHARD N MARIN B et al. *GELA and GOELAMS Intergroup Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study*. Blood 2011 vol. 117 6 (pg. 1834-1839)

VI.5.6 Léčba relapsů periferních T-lymfomů

<table>
<tr><th colspan="3">Zralé T-lymfomy
Relaps či nedosažení kompletní remise po předchozí linii</th></tr>
<tr><th>Mladší pacienti
(do 60 – 65 let)</th><th>Starší pacienti
(nad 60 – 65 let)</th><th>Staří pacienti
(nad 80 let)</th></tr>
<tr><td>Platinový režim ± gemcitabin
ESHAP, ICE, DHAP, GIFOX apod.
+ BV u ALCL</td><td rowspan="2">Platinový režim ± gemcitabin
ESHAP, ICE, DHAP, GIFOX apod.
+ BV u ALCL
Bendamustin, Lenalidomid</td><td rowspan="2">BV u ALCL</td></tr>
<tr><td>Alogenní SCT
nebo
ASCT
(cond. BEAM/TEAM)
není-li k dispozici dárce
a ASCT neproběhla v 1. linii</td></tr>
</table>

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

Charakteristika skupiny

- Představuje **6 až 7 %** všech NHL, postihuje nemocné okolo 65 let věku, má sklon k **extranodálnímu šíření** včetně postižení kostní dřeně a gastrointestinálního traktu (někdy až do obrazu lymfomatoidní polypózy).
- WHO i ICC rozlišuje **3 typy MCL**: nodální (konvenční typ), non-nodální (indolentní typ) a in situ MCL (obvykle náhodný záchyt).
- **Nodální (konvenční)** MCL představuje cca 90 % případů, je typicky cyklin D1+, SOX11+, klasická, pleomorfní či blastická morfologická varianta s různým spektrem proliferační aktivity dle Ki-67, biologicky obvykle agresivní choroba vyžadující léčbu
- **Non-nodální (indolentní) MCL** představuje cca 10 % případů, je typicky cyklin D1+, SOX11-negativní, obvykle klasická morfologická varianta s nízkou proliferační aktivitou (Ki-67 <30 %), biologicky obvykle indolentní choroba s možnou observací
- 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.** SOX11 je exprimován typicky u konvenční nodální varianty, zatímco non-nodální (indolentní) varianta je SOX11-negativní.
- Základním prognostickým vodítkem zůstává výpočet **prognostického indexu dle MIPI**[187,188] (věk, index klinické výkonnosti dle ECOG, LDH, počet leukocytů), který rozdělí pacienty do 3 kategorií dle prognózy (nízké, střední a vysoké riziko) – viz četné on-line kalkulátory (např. https://www.uptodate.com/contents/calculator-mantle-cell-lymphoma-international-prognostic-index-mipi-in-adults)
- Cenným prognostickým ukazatelem zůstává i nadále určení stupně **proliferace nádorových buněk (tzv. Ki-67**), kdy pacienti s vysokým proliferačním indexem (Ki-67 ≥ 30 %) mají horší prognózu[189]. Kombinací MIPI a Ki-67 získáme tzv. MIPIc (kombinované MIPI) s ještě přesnějším prognostickým rozdělením pacientů při diagnóze.[190] 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 je Ki-67 ≥ 30 %) nebo 0 (pokud je Ki-67 < 30 %). MIPIc následně rozdělí pacienty do 4 prognosticky významných kategorií (1, 2, 3, 4).

---

[187]HOSTER 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

[188]HOSTER 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.* JClin.Oncol. 2014;32(13):1338-1346

[189]HOSTER 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.* JClin.Oncol.2016;34(12):1386-1394

[190]SALEK 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

- Z genetických aberací má největší prognostický význam mutace (či delece) **tumor supresorového genu *TP53***.[191,192] Ukazuje se, že vysoké procentuální zastoupení mutované alely genu *TP53* významně koreluje s chemorezistencí, celkovým přežitím a přežitím bez progrese.[193]
- Data ukazují extrémně špatnou prognózu pacientů se současnou aberací *TP53*, *CDKN2A* a hyperproliferativním fenotypem (Ki-67 ≥ 30 %).[194,195]
- 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.[196] Recentně publikovaná studie ukazuje, že ibrutinib významně snižuje riziko relapsu v CNS.[197]
- 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, genetické 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 <u>bez postižení CNS</u> v kterékoli fázi léčby, tj. primoterapie či léčby relapsů/progresí.

---

[191] ESKELUND 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

[192] OBR A, PROCHAZKA V, JIRKUVOVA 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

[193] DELFAU-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

[194] SHUHUA 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

[195] MALARIKOVA 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

[196] CHEAH 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.

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

Diagnostika a prognostické faktory MCL	
Biopsie	Cyklin D1 (pozitivní vs negativní)
	SOX11 (pozitivní vs negativní)
	Ki-67 (≥ 30 % vs < 30 %)
	p53 (exprese > 50 % vs ≤ 50 %)
Genetické vyšetření	Translokace *t(11;14)* Mutace / Delece *TP53* Delece *CDKN2A*

VII.1 Prognostická skóre pro MCL

VII.1.1 MIPI pro lymfom z buněk plášťové zóny

MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index) - prognostický index pro lymfom z buněk plášťové zóny[198]

VII.1.1.1 Stanovení MIPI výpočtem

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

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

VII.1.1.2 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

VII.1.2 MIPI – C – kombinované MIPI pro MCL

Prognostickým ukazatelem zůstává i nadále určení stupně proliferace nádorových buněk (Ki-67 – určuje se z lymfatické uzliny či extramedulární tkáně, **nikoliv z biopsie kostní dřeně**). Kombinací MIPI a Ki-67[199] získáme tzv. kombinované MIPI (MIPI - C).
K riziku dle MIPI připočítáme buď 1 bod (Ki-67 ≥ 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) Střední (1)	≥ 30 % (1) < 30 % (0)	34 % 5 % 29 %	34 % 9 % 25 %	**72 %**
Středně vysoké (2)	Střední (1) Vysoké (2)	≥ 30 % (1) < 30 % (0)	16 % 6 % 10 %	23 % 10 % 13 %	**43 %**
Vysoké (3)	Vysoké (2)	≥ 30 % (1)	5 %	11 %	**17 %**
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“

[199]HOSTER E, ROSENWALD A, BERGER et al. *Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and GrowthPattern in Mantle-Cell Lymphoma: ResultsFromRandomizedTrials of the European Mantle Cell Lymphoma Network.* J Clin Oncol. 2016;34(12):1386-94

VII.1.3 Prognostický význam aberace supresorového onkogenu *TP53* u mladých nemocných s MCL[200]

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*.
Intenzivní terapií (např. Nordický protokol + autologní transplantace PKB) není u dysfunkce genu *TP53* dosaženo příznivých léčebných výsledků.[201] Přidání ibrutinibu k intenzivní terapii (studie TRIANGLE) zlepšilo prognózu zejména u pacientů s vysokým biologickým rizikem včetně mutace TP53[202]

[200]ESKELUND CW, DAHL C, HANSEN JW et al. *TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimunotherapy.* Blood 2017; 130(17):1903-1910
[201]LIN 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
[202] DREYLING M. et al. *Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma* Network Lancet 2024 May 25;403(10441):2293-2306

VII.2 MCL - Léčba 1. linie

Obecné poznámky

- Obvyklým postupem bývá u pacientů s nově diagnostikovaným MCL zahájení **systémové léčby.** [203, 204, 205, 206, 207, 208]
- V případě **indolentních forem** či asymptomatických konvenčních variant MCL s omezeným nodálním postižením, nízkou proliferační aktivitou dle Ki-67 a absencí dalších rizikových faktorů lze pacienty individuálně sledovat do symptomatické progrese (strategie **watch & wait**).
- Obecné principy léčby 1. linie jsou souhrnně zobrazeny v schematickém grafu.

[203] DREYLING M. et al. *Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network* Lancet 2024 May 25;403(10441):2293-2306

[204] SOUMERAI JD et al. *Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax with minimal residual disease-driven discontinuation in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Haematol 2021 Dec;8(12):e879-e890

[205] PHILLIPS T et al. *Safety and efficacy of acalabrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with treatment-naïve or relapsed/refractory mantle cell lymphoma: phase Ib trial* Haematologica 2025 Mar 1;110(3):715-724

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

[207] LEWIS DJ et al. *Ibrutinib-Rituximab Is Superior to Rituximab-Chemotherapy in Previously Untreated Older Mantle Cell Lymphoma Patients: Results from the International Randomised Controlled Trial Enrich* Blood Volume 144, Supplement 1, 5 November 2024, Page 235

[208] JERKEMAN M, WADER KF, GLIMELIUS I et al. *Acalabrutinib and Rituximab in Elderly Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Including a Matched Population-Based External Comparator- the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL8 (ALTAMIRA) Phase II Trial*. Blood. 2024;144 (Supplement 1):747-747

<table>
<tr><th colspan="2">MCL – schéma léčba 1. linie</th></tr>
<tr><td colspan="2">SOX11-negativní
Non-nodální (nebo minimální nodální postižení)
Nízké Ki-67
Klasická morfologie</td></tr>
<tr><td>Není indikace k léčbě
Observace</td><td>Je indikace k léčbě</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mladší / fit</td></tr>
<tr><td>Vysoké genetické riziko
(TP53 mutace/delece)</td><td>Bez genetického rizika</td></tr>
<tr><td>R-CHOP + ibrutinib/R-DHAP
3 + 3 cykly
(HDT ASCT pouze po důkladném zvážení možných přínosů u vybraných pacientů s vysokým biologickým rizikem)
udržovací rituximab + udržovací ibrutinib

obinutuzumab + venetoclax + zanubrutinib</td><td>R-CHOP + ibrutinib/R-DHAP
3 + 3 cykly
(HDT ASCT pouze po důkladném zvážení možných přínosů u vybraných pacientů s vysokým biologickým rizikem)
udržovací rituximab + udržovací ibrutinib

Není-li k dispozici BTKi:
R-CHOP /R-DHAP (DHAOx)
3 + 3 cykly
(HDT ASCT pouze po důkladném zvážení možných přínosů u vybraných pacientů s vysokým biologickým rizikem)
udržovací rituximab</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td colspan="2">SOX11-pozitivní
Nodální postižení (a/nebo extranodální)
Vysoké Ki-67
Klasická morfologie</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Stadium ≥ II</td><td>Stadium I</td></tr>
<tr><td>Radioterapie (± rituximab)
Observace</td></tr>
<tr><td colspan="2">Starší / komorbidní</td></tr>
<tr><td>Vysoké genetické riziko
(TP53 mutace/delece)</td><td>Bez genetického rizika</td></tr>
<tr><td>R-bendamustin + acalabrutinib
udržovací rituximab + udržovací acalabrutinib

R-bendamustin + ibrutinib
udržovací rituximab + udržovací ibrutinib

Obinutuzumab + venetoclax + zanubrutinib</td><td><u>Vysoké riziko dle MIPI, vysoké biologické riziko (Ki-67 ≥ 30%, blastoidní morfologická varianta):</u>
R-bendamustin + acalabrutinib
udržovací rituximab + udržovací acalabrutinib

<u>Nízké a střední riziko dle MIPI, bez biologického rizika (Ki-67 <30%, klasická morfologická varianta):</u>
R-ibrutinib

<u>Není-li k dispozici BTKi:</u>
R-CHEMO
- R-chlorambucil
- R-CHOP/R-araC
- R-bendamustin
- R-BAC500
+ udržovací rituximab
R-acalabrutinib
+ udržovací rituximab</td></tr>
</table>

VII.2.1 Pacienti schopní vysokodávkované terapie

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

VII.2.1.1 Indukce

- intenzifikované režimy založené na **anthracyklinech** s implementací **vysokodávkovaného cytarabinu**[209] (v některých případech i methotrexátu či platinových derivátů), vždy v kombinaci s **rituximabem a BTKi**

Možnosti léčby intenzivní chemoterapie

- R-CHOP + ibrutinib/R-DHAP + udržovací rituximab (3 roky) + udržovací ibrutinib (2 roky)[210]= preferovaný režim ve všech kategoriích

Alternativy bez BTK inhibitoru:

- R-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C = **Nordický protokol**[211]
- R-maxi-CHOP/R-DHAOX
- R-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C = **MD Anderson Cancer Centre protokol**

VII.2.1.2 Konsolidace

Role konsolidace pomocí vysokodávkované chemoterapie a autologní transplantace kostní dřeně v algoritmu léčby je nejasná. Indikace musí být vážena individuálně a s nástupem implementace ibrutinibu do léčby první linie se transplantace paušálně nedoporučuje, resp. po individuálním zvážení u určitých kohort pacientů (blastoidní varianta).[212]

VII.2.1.3 Udržovací léčba

- **Udržovací rituximab**, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let[213,214,215,216] u režimů s ibrutinibem vždy v kombinaci s **udržovacím ibrutinibem** po dobu 2 let.

---

[209]HERMINE 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

[210]DREYLING 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

[211]GEISLER 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

[212] DREYLING M et al. *Addition of autologous stem-cell transplantation to an ibrutinib-containing first-line treatment in patients aged 18–65 years with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): 4·5-year follow-up of a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European MCL Network* Lancet 2026 Volume 407, Issue 10542 p1953-1967

[213]LE 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

[214]KLENER 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

[215]GRAF 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

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

VII.2.2 Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like)

Obvykle pacienti do 75 - 80 let bez limitujících komorbidit či mladší pacienti s limitujícími komorbiditami.[217]

VII.2.2.1 Indukce a udržovací léčba

- R-bendamustin + acalabrutinib,[218] R-bendamustin + ibrutinib[219] (+ udržovací rituximab po dobu 3 let a udržovací BTKi do progrese či intolerance) = preferované režimy zejména u pacientů s vysokým rizikem dle MIPI
- Zanubrutinib + obinutuzumab + venetoklax[317]: preferovaný režim u pacientů s mutací *TP53*
- R-ibrutinib[220] nebo R-acalabrutinib[221] = preferované režimy u pacientů s nízkým či středním rizikem dle MIPI a bez mutace / delece *TP53*

Alternativní režimy bez BTKi:

- Alternace R-CHOP/R-araC[222] či R-CHOP/R-DHAOx-senior (=DHAOx s redukovanými dávkami), 3+3 cykly, + udržovací rituximab á 3 měsíce po dobu 3 let
- R-bendamustin, 6 cyklů a 28 dní[223,224] + udržovací rituximab á 3 měsíce po dobu 3 let
- 6x R-BAC500[225,226] + udržovací rituximab à 3 měsíce po dobu 3 let
- 6x R-VrCAP + udržovací rituximab á 3 měsíce po dobu 3 let[227]
- 6x R-CHOP + udržovací rituximab á 3 měsíce po dobu 3 let

---

[217]KLUIN-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

[218]DREYLING M et al: *High-Risk Subgroups and MRD: An Updated Analysis of the Phase 3 ECHO Trial of Acalabrutinib with Bendamustine/Rituximab in Previously Untreated Mantle Cell Lymphoma* Blood *(2024) 144 (Supplement 1): 1626.*

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

[220]LEWIS DJ et al. *Ibrutinib-Rituximab Is Superior to Rituximab-Chemotherapy in Previously Untreated Older Mantle Cell Lymphoma Patients: Results from the International Randomised Controlled Trial Enrich* Blood Volume 144, Supplement 1, 5 November 2024, Page 235

[221]JERKEMAN M et al. *Acalabrutinib and Rituximab in Elderly Patients with Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma Including a Matched Population-Based External Comparator- the Nordic Lymphoma Group NLG-MCL8 (ALTAMIRA)Phase II Trial* Blood Volume 144, Supplement 1, 5 November 2024, Page 747

[222]KLENER 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

[223]RUMMEL 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

[224]RUMMEL 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

[225]VISCO 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

[226]VISCO 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

[227]ROBAK 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

VII.2.3 Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like)

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

VII.2.3.1 Indukce a udržovací léčba

Kombinace BTKi + rituximabu dle protokolu studie ENRICH.[228] V případě nedostupnosti BTKi pak režimy založené na **alkylačních látkách** v kombinaci s **rituximabem + udržovací rituximab.**

Režimy:

- **R-acalabrutinib**, **R-ibrutinib** = preferované režimy u pacientů nevhodných k středně dávkované terapii

Alternativní režimy bez BTKi:

- R-chlorambucil
- R-COP
- R-bendamustin (s redukcí bendamustinu na 50 - 70 mg/m^2)

[228] LEWIS DJ et al. *Ibrutinib-Rituximab Is Superior to Rituximab-Chemotherapy in Previously Untreated Older Mantle Cell Lymphoma Patients: Results from the International Randomised Controlled Trial Enrich* Blood Volume 144, Supplement 1, 5 November 2024, Page 235

VII.3 Léčba relapsu/progrese onemocnění

VII.3.1 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, lisocel)** není omezen věkem, ale pouze celkovým stavem a komorbiditami. Léčba pomocí CAR T-lymfocytů 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.[229, 230, 231]

Terapie pacientů s relapsem MCL je tudíž přísně individuální a měla by být vedena v součinnosti s některým z center komplexní hematologické péče, a to i z důvodu dostupnosti vhodných klinických studií.
Léčba relapsu je stratifikována zejména podle skutečnosti, zda pacient byl či nebyl v rámci 1. linie léčen BTKi (viz přílušné schematické shrnutí léčebného algoritmu R/R MCL pacientů).
Pacienti, kteří nebyli v rámci 1. linie léčeni BTKi, jsou indikováni k léčbě BTKi, v případě přítomnosti vysokých rizikových faktorů ideálně v kombinaci s venetoclaxem a anti-CD20 protilátkou.
Pacienti, kteří byli v rámci 1. linie léčeni BTKi, jsou indikováni k adoptivní imunoterapii CAR T-lymfocyty.

---

[229] WANG ML 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
[230] IACOBONI 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
[231] WANG ML 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

<table>
<tr><th colspan="6">MCL – schéma léčby relapsu</th></tr>
<tr><td colspan="3">Předchozí léčba bez BTKi</td><td colspan="3">Předchozí léčba s BTKi</td></tr>
<tr><td colspan="2">Mladší / fit</td><td rowspan="2">starší/ komorbidní</td><td rowspan="2">Mladší / fit</td><td colspan="2">starší/komorbidní</td></tr>
<tr><td>POD < 24</td><td>POD ≥ 24</td><td>Vhodný pro CAR-T</td><td>Nevhodný pro CAR-T</td></tr>
<tr><td>ibrutinib + venetoclax ± rituximab[232]</td><td colspan="2">ibrutinib
acalabrutinib[233]
(± anti-CD20)
R-lenalidomid</td><td colspan="2">Brexucel
Lisocel[234]</td><td>Pirtobrutinib[235]
R-lenalidomid
R-bortezomib-dexamethason
R-BAC500
Glofitamab[236]
Mosunetuzumab + polatuzumab vedotin[237]</td></tr>
</table>

[232]WANG ML, et al. *Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet Oncol. 2025 Feb;26(2):200-213

[233]LE GOUILL S, et al. *Final results and overall survival data from a phase II study of acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including those with poor prognostic factors*. Haematologica. 2024 Jan 1;109(1):343-350

[234]WANG ML et al. *Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study*. J Clin Oncol 42, 1146-1157(2024)

[235]WANG ML et al. *Pirtobrutinib in Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Pretreated Mantle-Cell Lymphoma*. J Clin Oncol 41, 3988-3997(2023).

[236]PHILLIPS TJ et al. *Glofitamab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Results From a Phase I/II Study*. J Clin Oncol 43, 318-328(2025).

[237]WANG ML et al. *Fixed Duration Mosunetuzumab Plus Polatuzumab Vedotin Has Promising Efficacy and a Manageable Safety Profile in Patients with BTKi Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Initial Results from a Phase Ib/II Study* Blood (2023) 142 (Supplement 1): 734

VII.4 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.[238]
- Základem je kombinovaná indukční imunochemoterapie s **rituximabem** a cytostatiky s průnikem do CNS jako jsou **metothrexát** (≥ 3 g/m^2 anebo ≥ 2 g/m^2 u starších 60 let) a **vysokodávkovaný cytarabin** (≥ 3 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 a CAR-T (brexucel) terapie**. U starších komorbidních pacientů je vhodnou léčebnou metodou **celomozková radioterapie** (WBRT).

[238]CHEAH 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

VIII.1.1 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 až 2 indukčních cyklech**.

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 větší než 25 %.**
- 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).[239]
- V případě lymfoblastového lymfomu lze použít např. R-HyperCVAD-HD/MTX nebo Magrathův protokol (R-CODOX-M/R-IVAC).[240]
- 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 tranksriptu *BCR::ABL1* a/nebo metodami multiparametrové průtokové cytometrie.[241]
- 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.[242]

[239]RAM 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

[240]BARNES 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

[241]BASSAN 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

[242]VIGNETTI 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.1.2 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, cytosinarabinosid, event. metotrexát a asparaginázu.
- Standardní součástí indukční a konsolidační léčby pacientů s ALL a expresí CD20 je **rituximab**.[243,244,245] Jeho přidání vedlo k rychlejšímu dosažení molekulární remise a delšímu přežití bez relapsu.[246,247,248,249]
- U pacientů s *BCR::ABL1*–pozitivní ALL je indikována léčba TKI.[250] V první linii je podáván **imatinib** v dávce 400 - 800 mg/den[251,252], při jeho selhání nebo refrakteritě pak TKI 2. generace (dasatinib, nilotinib).[253]
- Integrální součástí protokolů je léčba a/nebo **profylaxe leukemického postižení CNS**. Sestává z opakovaných aplikací methotrexatu, cytosinuarabinosidu 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 methotrexat, cytosinarabinosid, asparagináza, cyklofosfamid, etoposid,

---

[243]MAURY S, CHEVRET S et al. *Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic Leukemia.*N Eng J Med 375.11: 1044-1053. (Sep 15, 2016)

[244]THOMAS X. *Updates in adult acute lymphoblastic leukemia-Current status of antigentargeted treatments and immunotherapy.* European Oncology and Haematology 13.2: 92-99. Touch Briefings. (2017)

[245]WENDLING P. *Rituximab add-on therapy 'new standard' in BCP-ALL. Oncology Report 12.1: 16-17. Elsevier Oncology. (Jan 2016)*

[246]NAM 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)

[247]RIBRAG 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

[248]SALLES G et al. *Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience.* Advances in Therapy 34.10: 2232-2273

[249]ZHU 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)

[250]GIEBEL 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

[251]FIELDING 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

[252]RIBERA 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

[253]BENJAMINI 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.[254,255] 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 až 2 roky. Sestává z pravidelného podávání methotrexatu a merkaptopurinu. Možné jsou pravidelné intenzifikace vinkristinem, prednisonem, asparaginázou nebo antracykliny. U pacientů s LBL bez dřeňového postižení může být vynechána.

[254]BERRY 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

[255]ŠÁLEK 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

VIII.1.3 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/m^2, 2x vincristin 2 mg, 1x doxorubicin 50 mg/m^2, 8 dní dexamethason 40 mg; sudé cykly: 1x methotrexat 1 g/m^2, 4x cytosinarabinosid 3 g/m^2);
    - **FLAG ± antracyklin** (idarubicin 10 mg/m^2 dny 1+3+5, fludarabin 30 mg/m^2 dny 1-5, cytosinarabinosid 2 g/m^2 dny 1-5), u pacientů > 60 let je doporučena redukce dávek idarubicinu na 5 mg/m^2 a cytosinuarabinosidu na 1 g/m^2), alternativa: FLAM s mitoxantronem 10 mg/m^2 nebo FLAMSA s amsacrinem 100 mg/m^2;
    - **režimy na bázi HiDAC** (cytosinarabinosid v dávce 1 g/m^2 a vyšší) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (mitoxantronem, etoposidem, asparaginázou, antracyklinem, kortikosteroidy);
    - **režimy na bázi HD-MTX** (methotrexat 500 - 3000 mg/m^2) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (etoposidem, asparaginázou, vincristinem, kortikosteroidy);
    - monoterapie **clofarabinem** v dávce >20 mg/m^2/den po dobu 5 dnů.[256]
- V léčbě relabující a refrakterní *BCR::ABL1*–negativní B-ALL je preferována cílená léčba[257] před standardní chemoterapií, která má prokázanou vyšší účinnost než standardní chemoterapie:[258,259]
    - při expresi znaku CD22: **inotuzumab ozogamicin** (1,8 mg/m^2 v 1. cyklu, 1,5 mg/m^2 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.[260]

---

[256]HUGUET 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

[257]VALECHA 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)

[258]GÖKBUGET N, KNEBA M, RAFF Tet 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

[259]HUGUET F et al. *Emerging biological therapies to treat acute lymphoblastic leukemia* Expert Opinion on Emerging Drugs 22.1: 107-121.(Jan 2, 2017)

[260]KANTARJIAN HM, DEANGELO DJ, STELLJES Met al. *Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia.* N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):740-53

- 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.[261,262,263,264,265,266]

- 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)**.[267]
- Pro léčbu refrakterní nebo relabované B-ALL dospělých, a to již od prvního relapsu, je registrován anti-CD19 CAR-T **brexucel**.
- 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** v dávce 140 mg/den).
- U pacientů s T-ALL/LBL: monoterapie **nelarabinem** 1500 mg/m^2 dny 1+3+5.[268]
- 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 µg/den po dobu 28 dnů. Hrazeny jsou maximálně 2 cykly.

---

[261]GÖKBUGET N, DOMBRET H, BONIFACIO M et al. *Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia.* Blood. 2018 Jan 22

[262]KANTARJIAN 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

[263]MARTINELLI 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

[264]TOPP 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

[265]TOPP 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

[266]KANTARJIAN 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

[267]MAUDE 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

[268]GÖKBUGET 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)

Charakteristika skupiny

- Jedná se o **rychle proliferující agresivní** zralé B lymfoproliferativní onemocnění s charakteristickou translokací onkogenu *MYC,* silnou expresí znaku CD20 a průkazem povrchového imunoglobulinu.
- Obvykle přítomna **velká masa** tumoru (bulky disease) s leukemizací nebo bez ní.
- 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:
  - prefáze kortikoidy;
  - prevence a léčba syndromu nádorového rozpadu
  - protokoly složené z krátkých bloků **vysokodávkované chemoterapie** podávaných **v těsné časové souslednosti** jsou preferovány před protokoly určenými primárně pro léčbu ALL
  - **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.

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[269,270,271,272,] 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)

---

[269]MAGRATH 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

[270]LACASCE 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

[271]MEAD 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

[272]MEAD 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

VIII.2.1 BL-IPI

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

Rizikové faktory pro stanovení BL – IPI[273]

- 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 %
vysoké	2 - 4	46 %	53 %	59 %

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

VIII.2.2 Léčba první linie[274]

- 4 cykly alternující R-CODOX-M a R-IVAC
- U nemocných s nízkým rizikem: 3x R-CODOX-M
- GMALL B-ALL/NHL 2002 protokol: 6 krátkých 5denních cyklů + 2 udržovací dávky rituximabu (celkem 8 dávek), cílená léčba CNS ve formě triple profylaxe, u pacientů se vstupní infiltrací CNS kombinovaná s radioterapií 24 Gy
- R-HyperCVAD/HD-MTX (MD Anderson protokol)

Alternativní protokoly pro starší a/nebo komorbidní nemocné:

- 6x DA EPOCH R + i.t. profylaxe MTX.

VIII.2.3 Léčba relapsu

Prognóza refrakterního nebo relabujícího onemocnění je kritická. První volbou je léčba v klinické studii, pokud je k dispozici. U nemocných, kteří nebyli v první linii léčeni adekvátně, je namístě indikovat intenzivní režimu typu R-CODOX-M/IVAC. V ostatních případech je alternativou záchranný **platinový režim** (ESHAP, DHAP, ICE) + **rituximab** s následným zvážením provedení autologní, eventuálně alogenní transplantace u pacientů mladších 65 let.[275]

[274] OOSTEN 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

[275] SHORT 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) **Unicetrická 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 (> 10 mg/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

Diagnóza i léčebný postup mají být stanoveny na základě korelace klinického obrazu, histologie, laboratorních parametrů, virologického vyšetření a rozsahu postižení. Diagnóza je raritní, proto léčba není standardizována a je založena na malých souborech a studiích.[276, 277, 278]

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
- V případě neresekovatelné léze rozhoduje symptomatičnost:
- **Asymptomatická neresekabilní forma:** u asymptomatických pacientů je možné zvolit **observaci** s cílem včas zachytit progresi onemocnění, vznik systémových příznaků nebo změnu resekability ložiska

Symptomatická neresekabilní forma	
Symptomy z komprese okolních struktur (tlak ložiska na okolní struktury)	**Symptomy ze zánětlivé aktivity** (horečky, noční pocení, únava, elevace zánětlivých parametrů, anémie)
Léčba s cílem zmenšit masu onemocnění a umožnit následnou resekci: • **rituximab,** • **kortikoterapie,** • **případně kombinace rituximab + kortikoidy.**	**Anti-IL-6 terapie:** • **siltuximab**, • případně **tocilizumab**, pokud siltuximab není dostupný nebo vhodný.
Po dosažení léčebné odpovědi je nutné znovu posoudit resekabilitu. Pokud se ložisko stane resekabilním, je doporučena **chirurgická resekce**. Pokud zůstává neresekabilní, lze pokračovat v observaci nebo zvážit **radioterapii** podle lokalizace, symptomů a rizika další progrese.	Po léčebné odpovědi se opět hodnotí možnost chirurgické resekce. Pokud se onemocnění stane resekabilním, je preferována **chirurgická resekce**. Pokud zůstává neresekabilní, lze pokračovat ve sledování nebo zvážit **radioterapii** u přetrvávající symptomatické masy.

[276] LOMAS 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

[277] VAN 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

[278] VAN RHEE F, OKSENHENDLER E, SRKALOVIC G et al. *International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castlemandisease.* Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):6039-6050

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**, případně v kombinaci s kortikoidy

Nezávažná iMCD (bez bezprostředního ohrožení života a bez rychle progredujícího orgánového postižení)	**Závažná iMCD** (urgentní stav s rizikem rychlé progrese a orgánového selhání - zejména přítomnost: orgánového postižení nebo selhávání, renální insuficience, těžké cytopenie, anasarky nebo výrazných edémů, výrazné hypoalbuminemie, těžké systémové zánětlivé aktivity, plicního postižení, rychlé klinické progrese, TAFRO fenotypu)
Preferovaně: • **siltuximab** (11 mg/kg i.v. 1× za 3 týdny) ± **kortikosteroidy** Alternativně: • **tocilizumab (8 mg/kg i.v. 1× za 2 týdny) ± kortikosteroidy** U vybraných pacientů lze zvážit: • **rituximab** (375 mg/m² i.v. 4× týdně, případně dále 4× měsíčně) ± **kortikosteroidy** • **kortikosteroidy:** prednison 1 mg/kg/den po dobu 4 – 8 týdnů	Preferovaně: • **siltuximab + vysokodávkované kortikosteroidy**. Alternativně, pokud siltuximab není dostupný nebo vhodný: • **tocilizumab + vysokodávkované kortikosteroidy**. Dle schématu: • **siltuximab 11 mg/kg i.v.** (1x denně týden, poté 1x týdně) • **tocilizumab 8 mg/kg i.v.** (1x denně týden, poté 1x týdně) • **methylprednisolon 500 mg/den i.v. po dobu 1 týdne** U závažné formy je doporučena intenzivní léčba s denním hodnocením klinického stavu a laboratorních parametrů.
Při dobré odpovědi pokračovat v zavedené léčbě a kortikosteroidy postupně snižovat dle klinické odpovědi. **Při nedostatečné odpovědi** zvážit eskalaci: **rituximab + kortikosteroidy ± imunomodulační léčba.**	**Při dobré odpovědi** (hodnoceno po týdnu) pokračovat v anti-IL-6 léčbě: • **siltuximab ± kortikosteroidy**, • nebo **tocilizumab ± kortikosteroidy**. Kortikosteroidy postupně redukovat dle klinické a laboratorní odpovědi.
Mezi imunomodulační/imunosupresivní léky patří: **lenalidomid, thalidomid, bortezomib, cyklosporin A, sirolimus, takrolimus, anakinra, interferon alfa, retinoidy.**	**Při nedostatečné odpovědi nebo zhoršení** je indikována eskalace léčby – podání 1 cyklu **kombinované chemoterapie**, poté přehodnocení stavu a individualizovaná léčba Možné režimy kombinované chemoterapie: • **R-COP**, **R-CHOP**, **R-CVAD**, **R-VDT-PACE**, **VTD** • po zmírnění symptomů je na zvážení udržovací léčba siltuximabem

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)[279]
- léčba se v principu neliší od terapie pacientů imunokompetentních v 1. linii i v relapsu
- 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[280]
- CHOP + HD metotrexát (nepodávat dávky MTX > 3 g/m^2) ± rituximab
- DA-EPOCH-R
- Modifikovaný zkrácený DA-EPOCH-R pro HIV pozitivní pacienty[281]

DLBCL spojený s AIDS

- R-CHOP + intrathékální profylaxe
- DA-EPOCH-R
- Pola-R-CHP (IPI 3 - 5)

Plasmablastový lymfom spojený s AIDS

- CODOX-M/IVAC
- DA-EPOCH

Primární CNS lymfom spojený s AIDS

- Léčba na bázi HD metotrexátu ± radioterapie
- antiretrovirová léčba

---

[279]RATNER L et al. *Chemotherapy for human immunodeficienci virus-associated non-Hodgkin´s lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy.* J Clin Oncol. 2001;19: 2171-2178

[280]WANG ES et al. *Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high- dose methtrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus- associated Burkitt lymphoma.* Cancer 2003;98:1196-1205

[281]DUNLEAVY 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 skupiny[282]:

- 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, polymofrní 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.[283]

[282] AL-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

[283] TRAPPE 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 PTLD-1 trial.* Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):196-206

XI. Primární extranodální lymfomy

Poznámky k úvodnímu vyšetření a stagingu[284,285]

- 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 k upřesnění postižení **doplnit staging o MRI.**[286]
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení resp. relapsu v CNS doporučeno provést **diagnostickou lumbální punkci** (např. při postižení oka, varlete).
- U lymfomů v oblasti Waldeyerova okruhu bývá častější postižení i dalších částí zažívacího traktu.V stagingu je u těchto případů vhodné zvážit zařazení **gastroskopie.**

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. indolentní kožní B lymfomy, lokalizované MALT lymfomy slinných žláz, štítné žlázy, střeva). 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)+ MALT lymfomem mají menší citlivost k alkylačním cytostatikům, citlivost k rituximabu a bendamustinu zůstává zachována
- 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 vhodného ozařovacícho pole.
- V léčbě lokalizovaných lymfomů **agresivního histologického typu** (nejčastěji DLBCL a MCL) je **základem léčby kombinace chemoterapie** (s rituximabem při CD20 pozitivitě) **± radioterapie.**
- Pokročilá stádia indolentních i agresivních lymfomů jsou léčena systémovou léčbou chemoterapii (s rituximabem při CD20 pozitivitě), u asymptomatických nemocných s pokročilým indolentním lymfomem s malou nádorovou masou je legitimním postupem strategie „watch and wait“.
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení zvážit **profylaxi CNS postižení**, při pozitivním nálezu v likvoru nutno aplikovat režim se **systémovou a lokální léčbou CNS.**

---

[284] MATYSIAK-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

[285] ZUCCA 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

[286] TREGLIA 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 %): difuzní 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 nezvladateným 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 žaludku zvážit 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 s rizikem transformace do agresivního lymfomu.
- Stádium lymfomu klasifikováno pomocí **Blackledge klasifikace,** při použití EUS je vhodné popsat hloubku invaze:
    - stadium I_1 - postižení sliznice a submukózy
    - stadium I_2 - pronikání submukózou

XI.1.1 Indolentní lymfomy GIT (MALT):

XI.1.1.1 MALT lymfom, časné stádium (I, II_1)

- **Eradikace HP**: amoxicilin 2x 1g + klaritromycin 2x 500 mg + omeprazol 2x 20 mg (10 až 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.
- Eradikační léčby by měla být zvážena i v případě negativity na HP pro výskyt falešně negativní případů či možnou přítomnost jiných kmenů Helicobactera
- 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**, endoskopické sledování po 6 měsících po 2 roky, poté 1 x ročně.
- V případě perzistence choroby/parciální remise je metodou volby **radioterapie ISRT 24 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-chlorambucil[287]), 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 (II_2-IV)

- V případě bioptické negativity HP doporučujeme **verifikovat negativitu** vyšetřením antigenu ve stolici, případně serologií anti-HP protilátek. Zvážit vyloučení infekce jiným druhem Helicobactera (H. heilmannii, H. felis)
- metodou volby u stadia I, II_1 je **radioterapie** ISRT 24 Gy s ozářením perigastrických uzlin, v případě II_2 RT EF s ozářením i paraaortálních a parakaválních uzlin
- Léčba stádia II_2-IV je založena na **imunochemoterapii** (např. R-COP, R-CHOP, R-bendamustin, R-chlorambucil)
- v případě rezistentních forem nemoci je možné zvážit podání **ibrutinibu**[288] či **lenalidomidu**[289]

---

[287]ZUCCA 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

[288]NOY A, DE VOS S, THIEBLEMONT C et al. *Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory margine zone lymphoma.* Blood. 2017 Apr 20;129(16):2224-2232

[289]ZINZANI PL, BROCCOLI A *Possible novel agents in marginal zone lymphoma.* Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Mar - Jun;30(1-2):149-157

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, II_1) lze alternativně zvážit zkrácenou systémovou léčbu **3 až 4 cykly CHOP** (s rituximabem v případě CD20 pozitivity) s následnou **RT IF.**[290],[291]
- Stadia II_2-IV léčíme příslušnými protokoly pro daný typ nodálního lymfomu (většinou R-CHOP-like).
- Léčebnou odpověď se doporučuje hodnotit pomocí PET/CT a kontrolní endoskopie.
- Endoskopie s biopsií v rámci sledování individuálně.

[290]FREGONESE B et al. *Combined modality for localized gastric diffuse large B-cell lymphoma: Long-term outcomes of 50 patients*. JCO 42, 7079-7079(2024).
[291]MISHIMA Y et al. *R-CHOP with dose-attenuated radiation therapy could induce good prognosis in gastric diffuse large B cell lymphoma.* Exp Hematol Oncol. 2012 Sep 24;1(1):30.

XI.2 Primární lymfomy CNS

Primární lymfomy centrální nervové soustavy (PCNSL) - ve WHO klasifikaci je zařazena samostatná jednotka **primární difuzní 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, očnici, oční adnexa**.
- Zůstávají limitované na CNS, bez systémového šíření.
- Přibližně 5 % všech intrakraniálních tumorů a 1 až 2 % všech NHL.
- Histologie: nejčastěji se jedná o **difuzní 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.
- Součástí standardního stagingu je **vyloučení systémového postižení**. Používá se preferenčně PET/CT.
- Ke **zjištění rozsahu CNS** postižení je indikována MR mozku (MR páteře a páteřního kanálu při postižení mozkomíšního moku), kompletní oftalmologické vyšetření včetně vyšetření štěrbinovou 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 III.3.7).
- V případě provedeného PET/CT není nutné vyšetření kostní dřeně. Zvážit UZ vyšetření varlat.

<table>
<tr><th colspan="5">Diagnostika PCNSL a PVRL[292]</th></tr>
<tr><th colspan="2">Neurologické/neuropsychiatrické symptomy</th><th colspan="3">Oční symptomy</th></tr>
<tr><td colspan="2">Neurologické vyšetření
MR mozku, PET/CT</td><td colspan="3">Oční vyšetření
MR mozku, PET/CT</td></tr>
<tr><td>MR mozku +
PET/CT -</td><td>MR mozku +
PET/CT +</td><td>MR mozku -
PET/CT +</td><td>MR mozku +
PET/CT -</td><td>MR mozku -
PET/CT -</td></tr>
<tr><td>Suspektní PCNSL</td><td colspan="2">Suspektní SCNSL</td><td>Suspektní PCNSL</td><td>Suspektní PVRL</td></tr>
<tr><td colspan="2">Další postup při **suspektním PCNSL**</td><td colspan="3">Další postup při **suspektním PVRL**</td></tr>
<tr><td colspan="2">**Stereotaktická biopsie mozku**</td><td colspan="3">**Vitrektomie**</td></tr>
<tr><td>Provedena</td><td>Kontraindikovaná</td><td colspan="3">Pozitivní cytologie, FCM a/nebo biomarkery</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Staging lymfomu</td><td>**Vyšetření likvoru**</td><td colspan="3">**Vyšetření likvoru**</td></tr>
<tr><td>Pozitivní cytologie, FCM a/nebo biomarkery</td><td colspan="2">Likvor pozitivní</td><td>Likvor negativní</td></tr>
<tr><td colspan="3">**PCNSL**</td><td colspan="2">**PVRL**</td></tr>
<tr><td colspan="5">***Vysvětlivky***: PCNSL – primární lymfom CNS, PVRL – primární vitreoretinální lymfom</td></tr>
</table>

XI.2.1 Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL[293]

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	Rekuretní nebo nové oční postižení	Rekurentní nebo pozitivní
Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, CRu – nejasná kompletní remise, PD – progrese, RPE – retinální pigmentový epitel. ***Poznámka***: Pokud v úvodu nebylo postižení likvoru a/nebo očí, kontrolní oční vyšetření a vyšetření likvoru se neprovádí				

[292]FERRERI AJM et al. *Primary central nervous system lymphomas: EHA–ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up* Ann. Oncol. 2024;35: 491-507.
[293]ABREY 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

XI.2.2 Prognostická skóre pro PCNSL

XI.2.2.1 IELSG skóre[294]

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

XI.2.2.2 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) skóre

Negativní prognostické faktory

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

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

[294] FERRERI AJ, BLAY JY, RENI M et al. *Prognostic scorings ystem for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience.* J Clin Oncol 2003; 21(2): 266–272

XI.2.3 Úvodní léčba PCNSL

Obecné poznámky k terapii:

- Moderní léčba PCNSL zahrnuje **indukci** režimem s obsahem vysokých dávek MTX v kombinaci s rituximabem[295,296,297] a **konsolidaci** – dle věku a komorbidit pomocí ASCT[298], případně WBRT.[299]
- 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. MATRIX[300,301]) není nutné podávat intratekální/intraventrikulární léčbu.
- Pacienti s **meningeálním postižením**, kteří jsou nevhodní k i.v. MTX ≥ 3 g/m^2 nebo kteří nedosáhli dostatečnou odpověď po i.v. MTX, jsou indikováni k **intratekální** (preferenčně intraventrikulární) 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 krvetvorby.[302]
- 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.

---

[295]OMURO 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.

[296]MOCIKOVA 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

[297]FRITSCH Ket al. *High-dose methotrexate-based immunochemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMAIN study).* Leukemia. 2017 Apr;31(4):846-852

[298]SCHORB 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)

[299]KORFEL A et al. *R andomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma.*Neurology. 2015 Mar 24;84(12):1242-8

[300]FERRERI AJ, CWYNARSKI K et al. *Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRIX regimen) in patients with primary CNS lymphona:results of the first randomisation of the International Exgrtanodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial.* Lancet Haematol. 2016; 3(5): e217-e227

[301]FERRERI AJM, CWYNARSKI K, PULCZYNSKI E et al. *Long-term efficacy, safety and neurotolerability of MATRix regimen followed by autologous transplant in primary CNS lymphoma: 7-year results of the IELSG32 randomized trial*. Leukemia. 2022;36(7):1870-1878

[302]FERRERI 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 kontraindikaci systémové léčby
    - léčba relapsů po CHT bez předcházející RT
- **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 cribriformis, 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 (vizIII.3.7)

<table>
<tr><th colspan="3">Schéma léčba PCNSL</th></tr>
<tr><td>Mladší pacienti
schopni ASCT</td><td>Starší pacienti
nevhodní na ASCT</td><td>Starší pacienti
nevhodní pro chemoterapii</td></tr>
<tr><td>Indukce:
HD-MTX + alkyl.látka ± rituximab ± HD-AraC
(MATRix, MPV±R, MBVP±R, MT-R)</td><td>Indukce:
HD-MTX + alkyl.látka ± rituximab ± HD-AraC
(PRIMAIN=3x R-MP, MPV, MT)</td><td rowspan="4">WBRT nebo monoterapie:
• ibrutinib
• lenalidomid
• temozolomid</td></tr>
<tr><td>CR, PR, SD</td><td>CR, PR</td></tr>
<tr><td>Konsolidace:
BCNU + TT + ASCT
nebo
WBRT 36Gy + boost 9Gy</td><td>Konsolidace:
WBRT 30Gy
Udržovací léčba Prokarbazin
W+W (při CR)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Při PD individualizovaná terapie
(R-DeVIC, R-ICE, WBRT)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="5">Schéma léčby primárního vitroretinálního lymfomu (PVRL)</th></tr>
<tr><td colspan="2">Dobrý celkový PS a dobré renální funkce</td><td colspan="3">Špatný celkový PS</td></tr>
<tr><td colspan="2">Indukce
Léčba jako u PCNSL
chemoterapie na bázi HD MTX+/- MTX intravitreálně (rychlá odpověď)</td><td colspan="2">Systémová léčba
Temozolomid</td><td>Lokální léčba
RT na oko (30 – 36 Gy)
MTX intravitreálně</td></tr>
<tr><td colspan="2">Zhodnocení léčebné odpovědi</td><td colspan="3">Zhodnocení léčebné odpovědi</td></tr>
<tr><td>CR/PR</td><td>SD/PD/relaps</td><td colspan="3">SD/PD/relaps</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Konsolidace
RT na oko
(23,4 Gy/13 frakcí)</td><td colspan="2">FIT pacienti</td><td colspan="2">UNFIT pacienti</td></tr>
<tr><td colspan="2">Záchranná léčba
R-DHAP nebo R-ICE
HDT na bázi thiotepy
ASCT</td><td>Systémová léčba
Temozolomid
R-lenalidomid
Ibrutinib</td><td>Lokální léčba
RT na oko
(30 – 36 Gy)
MTX intravitreálně</td></tr>
</table>

XI.2.4 Léčba relapsu PCNSL

- Lze zvážit opakování terapie s vysokým MTX s rituximabem, případně zvážit ASCT [303]
- Lze zvážit podání inovativních léků: ibrutinib[304], rituximab ± temozolomid[305], nivolumab[306]
- Při intoleranci chemoterapie je pak indikována WBRT[307]

Schéma léčby relapsu PCNSL			
Fit pacienti **< 70** let		**Unfit** pacienti nebo **≥ 70** let	
Refrakterní nemoc nebo časný relaps	Pozdní relaps	Refrakterní nemoc nebo časný relaps	Pozdní relaps
Indukce Chemoterapie na bázi HD-ifosfamidu (R-ICE, R-DeVIC) nebo HD-ARA C	Opakování režimu s HD MTX	**WBRT** nebo **monoterapie:** • ibrutinib • lenalidomid • temozolomid	Opakování režimu s HD MTX
Zhodnocení léčebné odpovědi		Zhodnocení léčebné odpovědi	
CR/PR	SD/PD	CR/PR	SD/PD
Konsolidace **ASCT** nebo **WBRT**	**WBRT** nebo **monoterapie:** • ibrutinib • lenalidomid • temozolomid	Konsolidace nebo udržovací léčba	Nejlepší podpůrná léčba

[303] KASENDA 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
[304] LOW J, PETERS K *Ibrutinib in primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma.* CNS Oncol. 2020 Mar 6:CNS51
[305] ENTING RH et al. *Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide.* Neurology. 2004;63:901-903
[306] CHAN 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
[307] NGUYEN 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 cytologickým, flow-cytometrickým, event. molekulárně-genetickým vyšetřením (MYD-88, vyšetření klonality IgH, atd.).[308]
- Léčba je **analogická s** terapií primárních CNS lymfomů, se zvážením radioterapie a intraokulárního podání MTX.[309]
- U starších, komorbidních pacientů je možné zvážit samostatnou intraokulární chemoterapii metotrexátem.

XI.4 Primární testikulární lymfomy

Charakteristika skupiny a principy léčby[310]

- Terapie pro všechna stádia i histologické typy (> 90 % tvoří DLBCL) je shodná s léčbou nodálních lymfomů[311], 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.**[312]
- Indikována je **RT kontralaterálního varlete** k prevenci relapsu.

[308]WITMER MT *Primary Vitreoretinal Lymphoma: Management of Isolated Ocular Disease.* Cancer Control 2016; 23 (2): 110-116
[309]FEND F, FERRERI AJ, COUPLAND SE *How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma.* Br J Haematol. 2016 Jun;173(5):680-92
[310]MOTYČKOVÁ M, VOSÁHLOVÁ V, BELADA D et al. *Primární testikulární lymfomy* Vnitř Lék 2017; 63(6): 415-422
[311]VITOLO 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
[312]CONCONI A et al. *IELSG30 phase 2 trial: intravenous and intrathecal CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma*. Blood Adv. 2024 Mar 26;8(6):1541-1549.

XI.5 Primární lymfomy orbity a očních adnex

U ohraničených lymfomů marginální zóny spojivky je doporučeno vyšetření na přítomnost **infekce Chlamydia psittaci**, v případě pozitivity lze zkusit ATB léčbu (doxycyklin, klaritromycin) k eradikaci lymfomu.[313,314]

XI.5.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

Úvodní léčba indolentního MZL		
	Léčebný postup	poznámka
stadium I a IIE per continuitatem	**radioterapie** involved site (IS) 20 – 30 Gy[315,316]	**preferovaná modalita**
	monoterapie **rituximabem** (4 - 8 dávek), případně v kombinaci s chemoterapií[317,318]	lze zvážit v situacích, kdy je RT zvýšeně riziková z hlediska toxicity[319]
	postup „**watch and wait**“[320]	lze zvážit v případě kompletně resekovaného tumoru (obvykle MZL spojivky anebo slzných žláz) s negativními resekčními okraji
stadium II-IV	léčba dle pravidel pro nodální indolentní lymfomy	

[313]FERRERI AJ, GOVI S, PASINI E et al. *Chlamydophila 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
[314]KIESEWETTER B et al. *Antibiotic therapy in nongastrointestinal MALT lymphoma: a review of the literature*. Blood. 2013;122(8):1350-1357
[315]PLATT S, AL ZAHRANI 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
[316]PEREIRA-DA SILVA MV et al. *Radiation therapy for primary orbital and ocular adnexal lymphoma*. Clin Transl Radiat Oncol. 2022 Oct 8:38:15-20
[317]SALEPCI 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
[318]MAZZONI C et al. *Efficacy and Safety of Frontline Single-Agent Rituximab in Extranodal Marginal Zone Lymphoma*. Eur J Haematol. 2024 Sep 18;114(1):70–78
[319]PEREIRA-DA SILVA MV et al. *Radiation therapy for primary orbital and ocular adnexal lymphoma*. Clin Transl Radiat Oncol. 2022 Oct 8:38:15-20
[320]TANIMOTO K et al. *Long-term follow-up results of no initial therapy for ocular adnexal MALT lymphoma*. Ann Oncol. 2006 Jan;17(1):135-40

Léčba relapsu indolentního MZL		
	Léčebný postup	poznámka
stadium I a IIE per continuitatem	použití **alternativního léčebného postupu** pro léčbu první linie – viz výše	pokud nebyla dříve použita, preferovanou metodou je IS RT
	postup „**watch and wait**“	lze zvážit v případě asymptomatické nemoci s malým rozsahem
	systémová léčba jako u pokročilého onemocnění	opakovaný relaps, velký rozsah postižení
stadium II-IV	léčba dle pravidel pro nodální indolentní lymfomy	

XI.5.2 Terapie agresivního lymfomu, včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu

Principy léčby: postupuje se stejně jako u nodálních lymfomů

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[321,322]

Úvodní léčba indolentního MZL		
	Léčebná postup	**poznámka**
stadium I a IIE per continuitatem	**radioterapie** involved site (IS) 20 – 30 Gy	**preferovaná modalita** po léčbě pravidelné sledování funkce štítné žlázy
	rituximab v monoterapii (4 - 8 dávek)	lze zvážit v situacích, kdy je RT zvýšeně riziková z hlediska toxicity
	postup „**watch and wait**“	lze zvážit v případě kompletně resekovaného tumoru s negativními resekčními okraji
stadium II-IV	léčba dle pravidel pro nodální indolentní lymfomy – základem je podání rituximabu a chemoterapie (R-COP, R-CHOP, BR)	

[321] OH SY et al. *Primary thyroid marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type: Clinical manifestation and outcome of a rare dinase - Consortium for improving survival of lymphoma study*. Acta Haematol. 2012;127:100–104.
[322] THIEBLEMONT C et al. *Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;87:105–111

Léčba relapsu indolentního MZL		
	Léčebný postup	**poznámka**
stadium I a IIE per continuitatem	použití **alternativního léčebného postupu** pro léčbu první linie – viz výše	pokud nebyla dříve použita, preferovanou metodou je IS RT
	postup „**watch and wait**“	lze zvážit v případě asymptomatické nemoci s malým rozsahem
	systémová léčba jako u pokročilého onemocnění	opakovaný relaps, velký rozsah postižení
stadium II-IV	léčba dle pravidel pro nodální indolentní lymfomy	

XI.6.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu

Principy léčby

- **4 - 6x R-CHOP** ± RT v případě PET pozitivního izolovaného rezidua

XI.7 Primární lymfomy slinných žláz

Charakteristika skupiny[323]

- Lymfomy tvoří asi jen 5 % všech tumorů slinných žláz, nejčastěji postiženou bývá glandula parotis
- Nejčastějšími histologickými podtypy jsou MALT lymfom, difuzní velkobuněčný B-lymfom a folikulární lymfom (obvykle pouze v rámci systémové nemoci)
- Častý vznik v terénu autoimunitního zánětu v rámci Sjögrenova syndromu
- Prognóza je obecně příznivá, zvláště u MALT lymfomů asociovaných se Sjögrenovým syndromem

XI.7.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

Úvodní léčba		
	Léčebný postup[324]	**Poznámka**
stadium I a IIE per continuitatem	**rituximab** v monoterapii (4-8 dávek)[325]	**preferovaná modalita** léčba zvlášť vhodná zejména u případů asociovaných se Sjögrenovým syndromem
	postup „**watch and wait**“	lze zvážit v případě kompletně resekovaného tumoru s negativními resekčními okraji
	event. **radioterapie** IS 20 – 30 Gy	léčba RT je efektivní, ale zatížená významným rizikem rozvoje chronické xerostomie s dopadem na kvalitu života
stadium II-IV	léčba dle pravidel pro nodální indolentní lymfomy - základem je podání rituximabu a chemoterapie (R-COP, R-CHOP, BR)	

[323]LUBIN D et al. *Cytohistologic Features of Salivary Gland Lymphomas*. AJSP Rev Rep. 2020 Sep 10;25(2):249-254.
[324]JACKSON AE et al. *Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: a multicenter, international experience of 248 patients (IELSG 41)*. Oncologist. 2015; 20(10):1149-1153.
[325]VERSTAPPEN GM et al. *The value of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome*. Clin. Immunol. 2017;182:62–71.

Léčba relapsu		
	Léčbný postup	**poznámka**
stadium I a IIE per continuitatem	**rituximab** v monoterapii	pokud nebyl dříve použit nebo jako retreatment při pozdním relapsu nemoci
	postup „**watch & wait**“	lze zvážit v případě asymptomatické nemoci s malým rozsahem
	systémová léčba jako u pokročilého onemocnění	opakovaný relaps, velký rozsah postižení
stadium II-IV	léčba dle pravidel pro nodální indolentní lymfomy	

XI.7.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu

Principy léčby

- **4 - 6x CHOP + 6x rituximab**

XI.8 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.**
- 4 % NHL, roční incidence 0,64 - 0,87 případů/100 000 (ČR 0,72 /100 000), prevalence je 10 - 12x vyšší, roční mortalita v ČR je přibližně 0,2 případu/100 000; odhadovaný počet žijících pacientů je 1000 až 1100 pacientů v 2025.
- **Klasifikace: WHO Haematolymphoid Tumours 5. vydání 2022 (HEM5)[326] a WHO Skin Tumours 5. vydání 2023 (ST5)**[327] (shodují se s odborným stanoviskem EORTC); alternativní klasifikace *ICC 2022*[328].

[326]HAEMATOLYMPHOID TUMOURS PART B 5TH ED. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; 2022.
[327]SKIN TUMOURS 5TH ED. [INTERNET; BETA VERSION AHEAD OF PRINT]. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; 2023.
[328]CAMPO 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

XI.8.1 Specifická stagingová vyšetření u primárních kožních lymfomů[329]

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	
Popis kožní léze: typ (skvrna, infiltrát, tumor, erytrodermie), počet, lokalizace Fotografická dokumentace U MF/SS: mSWAT Lymfatické uzliny ≥ 1,5 cm (popis), organomegalie	Popis kožní léze: typ (papula, nodul, infiltrát, tumor), počet, lokalizace Fotografická dokumentace Lymfatické uzliny ≥ 1,5 cm (popis), organomegalie
Kožní biopsie	
IHC: CD3, CD4, CD5, CD7, CD8 + jeden pan-B znak: CD20 Exprese CD30, PD1, PD1-L1, granzyme B, TIA1 Analýza klonální přestavby TCR genu	IHC: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD10, *BCL2*, BCL6, kappa/lambda Specificky: cyklin D1 Analýza klonální přestavby IGH genu

Laboratorní vyšetření	
KO s diferenciálním rozpočtem Základní biochemické testy s LDH Analýza klonální přestavby TCR genu buněk periferní krve FACS periferní krve (u všech CTCL) Biopsie kostní dřeně není indikovaná u MF/SS, LyP a CTCL bez prokázaného mimokožního postižení.	KO s diferenciálním rozpočtem Základní biochemické testy, LDH, B2M, ELFO bílkovin Sérologické vyšetření B. burgdorferi, H. pylori Vyšetření hepatitid (HBV, HCV) Analýza klonální přestavby IGH buněk periferní krve FACS periferní krve (u lymfocytózy, PCLBCL) Biopsie kostní dřeně (vždy u PCLBCL, PCFCL u generalizovaného kožního postižení, přítomné lymfadenopatii a organomegalii); u PCMZLPD není indikovaná

[329] OLSEN 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

Zobrazovací vyšetření	
PET/CT u MF/SS stádiích IIA-IVB[330] a u ostatní CTCL agresívního chování, není-li k dispozici CT celotělové (krk, hrudník, břicho a malá pánev) Není vyžadováno u MF IA-IB a u CTCL indolentního chování	PET/CT u PCLBCL (zvážit u ostatních CBCL při průkazu mimokožního postižení), není-li k dispozici CT celotělové (krk, hrudník, břicho a malá pánev)
Vyšetření lymfatické uzliny	
Exstirpace lymfatické uzliny ≥ 1,5 cm (patologické, FDG avidující) U MF/SS nutné hodnotit v Dutch systému a TNMB klasifikaci, u ostatních PCL jiných než MF/SS hodnotit v TNB klasifikaci	

[330]HODAK 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

WHO HEM5 2022 a ST52023 *(ICC 2022)*	ČETNOST (% PCL)	5LETÉ PŘEŽITÍ (DSS, %)
Primární kožní T-buněčné a NK-buněčné lymfomy (CTCL)		
Mycosis fungoides	39	88
Mycosis fungoides podtypy *(varianty)*		
· Folikulotropní Mycosis fungoides	5	75
· Pagetoidní retikulóza	1	100
· Granulomatózní ochablá kůže *(chybí)*	1	100
Sézaryho syndrom	2	36
Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění		
· CD30+ LPD Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	8	95
· CD30+ LPD Lymfomatoidní papulóza	12	99
Podkožní T-buněčný lymfom podobný panikulitidě	1	80
Primární kožní γ/δ T-buněčný lymfom	<1	11
Primární kožní agresivní CD8+ epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom	<1	31
Primární kožní CD4+ lymfoproliferativní nemoc malých/středně velkých T buněk	6	100
Primární kožní CD8+ T-buněčný lymfoproliferativní nemoc aker	<1	100
Primární kožní periferní T-buněčný lymfom, blíže neurčený (chybí)	2	15
Těžká alergie na komáří štípnutí		
Hydroavacciniforme lymfoproliferativní onemocnění		
Vrozené poruchy imunity spojené s lymfoproliferativními onemocněními		
Reaktivní lymfoidní proliferace bohaté na T-buňky(chybí)		
Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)		
Primární kožní lymfom marginální zóny *(PCMZ LPD)*	9	99
Primární kožní folikulocentrický lymfom	12	95
Primární kožní difuzní velkobuněčný B-buněčný lymfom, končetinový typ	4	52
Intravaskulární velkobuněčný B-buněčný lymfom	<1	72
EBV+ mukokutánní vřed	<1	100
Reaktivní lymfoidní proliferace bohaté na B-buňky*(chybí)*		

- Stanovení diagnozy, stádia a rizikových faktorů je nezbytné jak pro stanovení léčebné strategie, tak prognózu pacienta.
- Zásadně odlišné projevy, biologickým chováním, léčebnou strategií a prognózou od morfologicky podobných nodálních NHL.
- Nutná **mezioborová spolupráce** dermatologa, hematologa, radiačního onkologa a dermato-hematopatologa.

XI.8.2 Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (MF/SS)[331,332]

Staging MF a SS dle ISCL/USCL/EORTC (2021)	
T0	Absence klinicky suspektní kožní léze
T1	Skrvny a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla; (příp. definice T1A, T1B)
T2	Skrvny a/nebo plaky na ≥ 10 % povrchu těla; (příp. definice T2A, T1B)
T3	Jeden nebo více tumorů (průměru ≥ 1 cm)
T4	Erytrodermie pokrývající ≥ 80 % povrchu těla
N0	Klinicky nejsou přítomné abnormální lymfatické uzliny (biopsie není třeba)
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 histologiecky pozitivní, dle Dutch systému grade 3-4; pozitivní nebo negativní klonalita
NX	Klinicky abnormální lymfatické uzliny, histologicky nevyšetřeny
M0	Bez mimokožního viscerálního postižení
MX	Přítomné mimokožní viscerální postižení, nepotvrzené
M1	Postižení mimokožních orgánů, nutná histologická verifikace (kromě postižení sleziny a jater)
B0	Absence významného krevního postižení: CD4+/CD26- nebo CD4+1/CD7- buňky v PK nebo jiná FCM aberantní populace cirkulujících buněk PK <250/µl
B1	Nízká nádorová nálož v krvi: nesplňuje B0 ani B2 kritérium
B2	Vysoká nádorová nálož v krvi: CD4+/CD26- nebo CD4+1/CD7- buňky v PK nebo jiná FCM aberantní populace cirkulujících buněk PK ≥ 1000/µl
BX	Nekvantifikované postižení krve
Pozn.: Pacient se současným tumorovým postižením a erytrodermií se označuje T4(T3)	

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 staging 0-4)

stádia N1, N2, B0 a B1 se rozdělují na podstádia:
a – neprokázána klonalita T-lymfocytů,
b – prokázána klonalita T-lymfocytů (případně shodná v kůži i krvi)

[331] *WHO Classification of Skin Tumours.* 4th ed. Lyon,France: IARC; 2018. World Health Organization Classification of Tumours; vol 11
[332] OLSEN 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 kožní léze bez indurace; **infiltrát (plaque)** je kožní léze s indurací, vyvýšením oproti okolní zdravé kůži; **tumor** je nodulární léze ≥ 1 cm v průměru s patrnou infiltrací kůže a/nebo patrným vertikálním růstem
N (node, uzlina)	abnormální lymfatická uzlina je tuhá, nepravidelná, fixováná uzlina nebo uzlina větší než 1,5 cm. (kritéria shodná s Lugano klasifikací, viz III.4.1).
M (metastisis, viscerální postižení)	musí být biopticky verifikováno, postižení sleziny a jater může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami
B (blood, periferní krev) *	MF/SS buňky jsou definovány jako atypické buňky scerebriformním jádrem s typickým fenotypem $CD4^{+}/CD7^{-}$ a/nebo CD4+/CD26, s/bez prokázanéklonální přestavby TCR genu. V případě aberantního fenotypu buněk lze použít ke stanovení masy nádoru (s anebo bez) prokázané klonální přestavbě TCR genu jedno z následujících: CD4/CD8 ≥ 10, CD4+CD7- ≥ 40 % nebo CD4+CD26- ≥ 30 %.
*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/USCL/EORTC 2021 pro MF/SS[333]				
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
Pozn: **Sézary syndrom** odpovídá stádiu IVA1-IVA2 (T4 N1-3 M0-1 B0-2)				

[333]OLSEN 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

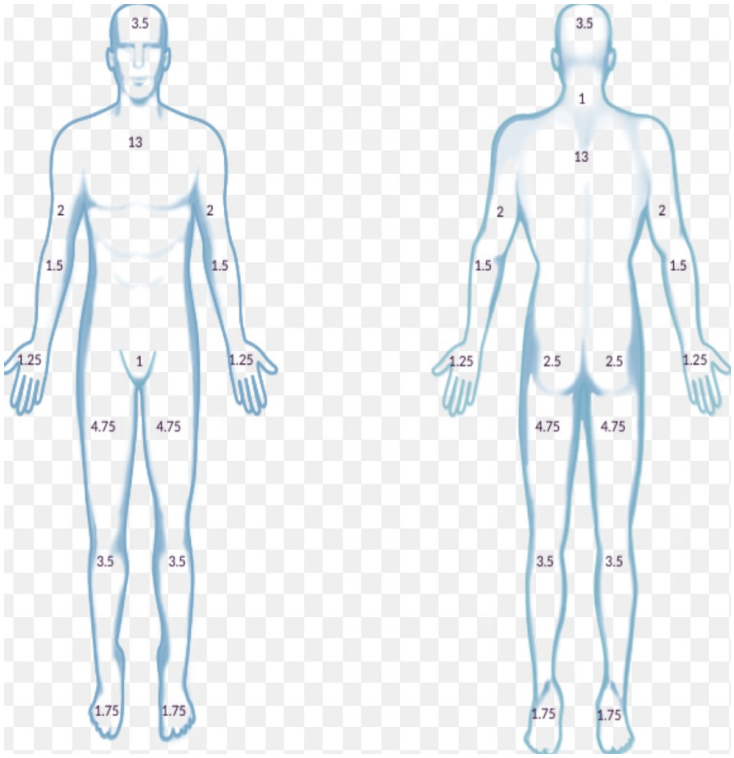
XI.8.3 Rozsah kožního postižení u MF/SS –mSWAT

Nejpoužívanější metodou pro hodnocení postižení kůže MF/SS je nástroj **SWAT (Severity Weighted Assessment)**, resp. jeho modifikace - mSWAT[334]. Tato metoda zahrnuje přímé hodnocení postižení plochy povrchu těla (% BSA) každého typu léze MF/SS v každé z 12 oblastí těla s ohledem na typ postižení (skvrna/plak/tumor). Vynásobením součtu BSA každého typu postižení váhovým faktorem (skvrna = 1, plak = 2 a tumor = 4) a následným součtem dílčích součtů každého podtypu kožního postižení se získá hodnota mSWAT skóre.

Tabulka pro výpočet mSWAT skóre			
Oblast těla (% BSA)	**Skvrna***	**Plak†**	**Tumor ‡**
Hlava (7 %)			
Krk (2 %)			
Přední část trupu (13 %)			
Paže (8 %)			
Předloktí (6 %)			
Ruce (5 %)			
Zadní část trupu (13 %)			
Hýždě (5 %)			
Stehna (19 %)			
Bérce (14 %)			
Nohy (7 %) (od kotníku distálně)			
Třísla (1 %)			
Mezisoučet postiženého povrchu těla (BSA) %			
Váhový faktor	x1	x2	x4
mSWAT skóre	**Součet čísel všech 3 sloupců (skrvna + plak + tumor)**		
Vysvětlivky: BSA - plocha povrchu těla *Léze libovolné velikosti bez indurace nebo vyvýšení nad okolní nepostiženou kůži †Léze jakékoli velikosti, která je vyvýšená nebo indurovaná; může být přítomna krusta, ulcerace nebo poikilodermie ‡Jakákoli solidní nebo nodulární léze o průměru ≥ 1 cm s hlubokou infiltrací kůže a/nebo vertikálního růstu			

[334]OLSEN EA, WHITTAKER S, KIM YH, et al. *Clinical endpoints and response criteria in Mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), the United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC), and the Cutaneous Lymphoma Task Force of theEuropean Organization of Research and Treatmentof Cancer (EORTC).* J ClinOncol. 2011; 29: 2598–2607

Obrázek pro hodnocení kožního postižení dle povrchu těla (% BSA)



Příklad výpočtu:

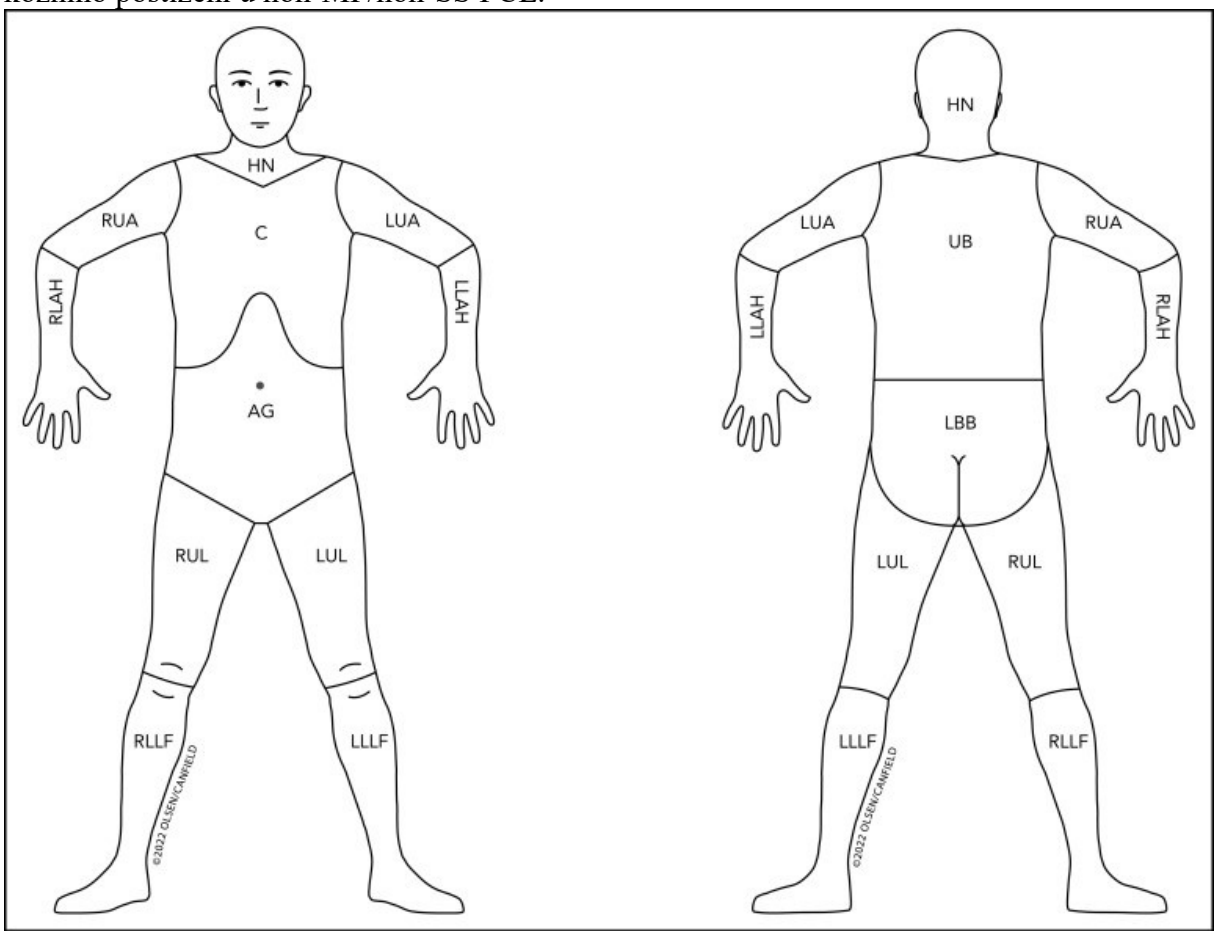
Oblast těla	**Skvrna (%)**	**Plak (%)**	**Tumor (%)**
Hlava	2 %	0 %	0 %
Přední trup	5 %	2 %	0 %
Stehna	0%	3 %	1 %
Celkem (% BSA)	7 %	5 %	1 %
Faktor závažnosti	×1	×2	×4
Výpočet	7	10	4
mSWAT skóre	7 + 10 + 4 = **21**		

XI.8.4 Staging kožních T-buněčných lymfomů (jiných než Mycosis fungoides a Sézaryho syndrom) a kožních B-buněčných lymfomů, upravený ISCL/USCLC/EORTC 2021

Staging kožních T-buněčných lymfomů jiných než MF/SS a kožních B-buněčných lymfomů ISLC/USCLC/EORTC 2021[335]			
T: kůže			
T0	Absence klinicky suspektní kožní léze		
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 nesousedící 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		

[335] OLSEN 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

XI.8.5 Prognostická skóre a rizikové faktory u primárních kožních lymfomů[336,337,338,339,340]

XI.8.5.1 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).[341]
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 %

XI.8.5.2 Prognóza MF podle stádia onemocnění

Stádium MF	10leté přežití	Medián přežití
IA	88 %	35,5 roku
IB	70 %	21,5 roku
IIA	52 %	15,8 roku
IIB	34 %	4,7 roku
IIIA	37 %	4,7 roku
IIIB	25 %	3,4 roku
IVA1	18 %	3,8 měsíce
IVA2	15 %	2,1 roku
IVB	18 % (5leté OS)	1,4 roku

[336]SCARISBRICK 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
[337]SCARISBRICK 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
[338]SCARISBRICK 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
[339]SCARISBRICK JJ *Survival in Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: How Can We Predict Outcome?* J Invest Dermatol. 2020; 140: 281–283
[340]HRISTOV 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
[341]MIAN 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

XI.8.5.3 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).[342]

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 %

[342] BENTON 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

XI.8.5.4 CLIC PI (Cutaneous Lymphoma International Consortium Prognostic Index) pro pokročilá stádia (IIB-IVB) MF/SS

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

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

XI.8.5.5 MF: rizikové faktory

Příznivé:

- poikiloderma
- hypopigmentovaná varianta
- předchozí či souběžný výskyt lymfomatoidní papulozy (LyP)

Nepříznivé:

- věk > 60 let
- histologická velkobuněčná transformace (LCT)
- folikulotropismus
- zvýšená LDH
- přítomnost tumoru (T2)
- postižení lymfatické uzliny (N)

XI.8.5.6 SS: rizikové faktory

Nepříznivé faktory:

- věk > 60 let
- histologická velkobuněčná transformace (LCT)
- zvýšená LDH
- vysoká nádorová nálož (ASC > 10 000/µl, příp. hodnocení: low-intermediate < 5000 /µl <high)
- Předchozí imunosupresivní léčba
- Eosinofilie > 500/µl

XI.8.6 Primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL)

Primární kožní T-buněčné lymfomy podle **WHO-HEM5/ST5 klasifikace** 2022:

- **Mycosis fungoides** (MF) a její varianty
- **Sézaryho syndrom** (SS)
- **CD30+ lymfoproliferativní onemocnění** (CD30+ LPD): lymfomatoidní papuloza (LyP; typ A-E, LyP s 6p25), primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)
- **Non-MF podtypy CTCL:** podkožní T-buněčný lymfom podobný panikulitidě, primární kožní γ/δ T-buněčný lymfom, primární kožní agresivní CD8+ epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom, primární kožní CD4+ lymfoproliferativní nemoc malých/středně velkých T buněk, primární kožní CD8+ T-buněčný lymfoproliferativní nemoc aker, primární kožní periferní T-buněčný lymfom, blíže neurčený, těžká alergie na komáří štípnutí, hydroavacciniforme lymfoproliferativní onemocnění, vrozené poruchy imunity spojené s lymfoproliferativními onemocněními, reaktivní lymfoidní proliferace bohaté na T-buňky

Systémové T-buněčné lymfomy s častým kožním postižením:

- T-buněčná leukemie/lymfom dospělých
- angioimunoblatický T-buněčný lymfom
- extranodální NK/T lymfom, nosní typ
- chronická aktivní EBV infekce

Obecné poznámky

- roční incidence v ČR 0,5 případů na 100 000 obyvatel
- stagingový systém CTCL podle ISCL/USCL/EORTC je odlišný pro MF/SS a ostatní CTCL (viz XI.8.2)
- stagingová vyšetření jsou prakticky shodná pro celou skupinu CTCL (viz XI.8.1)
- 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 progrese či relapsu
    - Minimalizace toxicity léčby

XI.8.6.1 Klasifikace léčebné odpovědi pro CTCL[343,344]

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
Progresívní 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	

[343] OLSEN EA, 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

[344] OLSEN 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[345]	
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	

[345] KEMPF 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

XI.8.6.2 Mycosis fungoides

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- MF a její varianty představují 45 - 55 % všech primárních kožních lymfomů
- roční incidence 0,3 případy na 100 000 obyvatel v ČR.
- klasifikace WHO 2022 HEM5 a WHO Skin Tumours 2022 5. edice rozeznává kromě klasické MF („Alibert-Bazin“ typ) **varianty MF:**

Varianty		Klinický obraz	Histologický obraz
Folikulotropní MF (FMF)	**Časné stadium**	Akneiformní léze Komedu nebo keratosis pilaris podobné léze	Subtilní perifolikulární a folikulotropní infiltráty
	Pokročilé stadium	Plaky Tumory	Rozsáhlé a hustší infiltráty
Pagetoidní retikulóza (PR)		Unilezionální Lokalizovaná forma	Výrazný epidermotropismus Malé až střední neoplastické lymfocyty Široké fenotypové spektrum
Granulomatous slack skin (GSS)		Poikilodermatózní skvrny Objemné kožní záhyby Vývoj v průběhu let/desetiletí	Specifické histopatologické nálezy
Granulomatózní MF (GMF)		Hyper- nebo hypopigmentované skvrny a plaky Bez objemné kůže	Sarkoidní infiltráty "Granuloma annulare-like features" V 50 % chybí epidermotropismus

- Staging MF se provádí podle TNMB klasifikace a stážovacího systému ISCL/USCL/EORTC (viz XI.8.2)

Léčebná strategie

- indukce léčebné odpovědi (CR, PR, objektivní klinický benefit) – 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; 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 v 1. remisi up-front alogenní transplantaci krvetvorby
- preferovat v systémové léčbě imunoterapii před chemoterapií.
- Podpůrná a paliativní péče je nedílnou součástí komplexní péče o pacienty s MF (např. péče o kůži a rány, anti-stafylokoková profylaxe a léčba infekcí, léčba pruritu, bolestí, poruch spánku a deprese, léčba nežádoucích účinků léčby, řešení psycho-sociálních a spirituálních potřeb).
- **Prognóza:** závisí na stádiu onemocnění a prognostických faktorech

XI.8.6.3 Mycosis fungoides – léčba[346]

- Léčba se řídí stádiem dle TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007, rizikovými faktory (folikulotropismus, histologická velkobuněčná transformace MF) a kompartmentem postižení.
- Léčbu je vhodné konzultovat s pracovištěm se zkušenostmi s léčbou (vybraná dermatologická centra, CIHP).
- Časná stádia mohou být řešena v dermatologických centrech s návazností na CIHP. Systémová léčba, vč. biologické léčby je poskytována v CIHP.

Klinické stádium	1. linie léčby	2. linie léčby
Časná stádia IA, IB, IIA tj. T1-2N1,2XM0B0-1	**Sledování** **Léčba cílená na kůži**: • topické kortikosteroidy • UVB / PUVA[347] • lokální radioterapie • topická chemoterapie (karmustin[348], mechlomethamin)	**Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi**: • pegylovaný interferon-α[349] • retinoidy (bexaroten[350], acitretin) • celotělové /lokální povrchové ozáření elektrony **Nízkodávkovaný metotrexát**[351] **Brentuximab vedotin** **Mogamulizumab**

[346]LATZKA J et al. *EORTC consensus recommendations for the treatment of Mycosis fungoides/Sézary syndrome–update 2023*. European Journal of Cancer, 2023, 113343.
[347]*8-methoxypsoralen je v ČR dlouhodobě nedostupný*
[348]*je k dispozici magistraliter*
[349]JUMBOU 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
[350]DUVIC 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
[351]ZACKHEIM 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:** • pegylovaný interferon-α • celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony • nízkodávkovaný metotrexát **Monochemoterapie** • gemcitabin[352] • chlorambucil **ECP**	**Systémová imunomodulační léčba:** • bexaroten **Monochemoterapie** • gemcitabin, bendamustin[353], chlorambucil, liposomální doxorubicin, etoposid, cyklofosfamid, středně dávkovaný metotrexát **Brentuximab vedotin**[354] **Mogamulizumab**[355] **Pembrolizumab**[356] **Alemtuzumab** **Alogenní transplantace krvetvorby** **Polychemoterapie (CHOP, ICE, IE, CMED)** **Imunochemoterapie s brentuximab vedotinem**[357,358,359] (BV-CHP, BV-IE, BV-bendamustin)

[352]ZINZANI PL, BONTHAPALLY 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

[353] MICHALOWITZ AL, et al. *Bendamustine monochemotherapy in aggressive or advanced-stage primary cutaneous T-cell lymphomas.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2023, 37.2: e258-e261

[354]PRINCE 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

[355]KIM 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

[356]KHODADOUST 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

[357]AUBRAIS R, et al. *Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patiens with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA group*. Blood Advances, 2023, 7.19: 5733

[358]DANGIEN A, et al. *Ifosfamide and etoposide in advanced-stage, relapsed or refraktory primary cutaneous T-cell lymphomas*. British Journal of Dermatology, 2020, 183.5: 961-962

[359]DUMONT M, et al. *Efficacy and safety of brentuximab vedotin plus bendamustine in advanced-stage primary cutaneous T-cell lymphomas*. British Journal of Dermatology, 2019, 181.6: 1315-1317

Obecné poznámky k terapii:

- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě; v ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra (viz XXIV.5)
- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je indikovaná u erytrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
- **Liposomální doxorubicin** v monoterapii[360]
- **Brentuximab vedotin** je indikován v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů jak v monoterapii tak v kombinované imunochemoterapii (BV-CHP, BV-IE, BV-ICE, BV-Benda)
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby po selhání alespoň jedné systémové léčby (ne po TSEB), kombinace s TSEB, IFNa, bexarotenem je žádoucí.
- **Alemtuzumab** je indikovaný zejména u krevního postižení (B1-2:)[361]
- **Povrchové ozáření elektrony (celotělové, lokální)**:
    - nízkodávkované režimy (10 - 12 Gy) mají lepší toxický profil, kratší délku léčby, možnost opakovaných aplikací u progredujících/relabujících MF
    - 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, ± skalp) se podává boost;[362,363]
- **Polychemoterapie/imunochemoterapie:** CHOP, gemcitabinové režimy (GDP, GEMOX), ICE/IE, CMED nebo imunochemoterapie s brentuximab vedotinem (BV-CHP, BV-IE, BV-ICE, BV-Benda) je indikovaná buď jako „přemosťující“ léčba k navození CR (nebo velmi dobré PR) před alogenní transplantací krvetvorných buněk nebo jako paliativní léčba.
- 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 (RIC NMA). Tyto pacienty je nezbytné včas konzultovat s transplantačním centrem.

---

[360] ASSAF C, BECKER JC, BEYERM 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

[361] dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP

[362] KING BJ et al. *Skin Directed Radiation Therapy for Cutaneous Lymphoma: The Mayo Clinic Experience.* J. Am. Acad Dermatol. 2019

[363] ELSAYAD K et al. *Radiotherapy in cutaneous lymphomas: Recommendations from the EORTC cutaneous lymphoma tumour group.* European Journal of Cancer, 2024, 212: 115064

- **Udržovací léčba:** po dosažení remise (CR, PR) či klinického objektivního benefitu pokračuje léčba např. UVB (nízká dávka a frekvence), retinoidy, pegylovaným interferonem-α, ECP, nízkodávkovaným metotrexátem.
- **Podpůrná léčba:** lokální péče o kůži, léčba bolesti, svědění a pálení kůže, léčba infekcí včetně redukce stafylokokové kolonizace, léčba chronických ran, aj.
- **Upozornění: autologní transplantace není u MF indikovaná!** (je zatížena téměř 100% rizikem časného relapsu do 6 měsíců)

XI.8.6.4 Sézaryho syndrom

Obecné poznámky

- Leukemický a erytrodermický podtyp CTCL s klasickými příznaky: erytrodermie, generalizovaná lymfadenopatie, pruritus; netypické příznaky: keratodermie, dystrofie nehtů, alopecie, facies leonine, oční patologie (ektropion), periferní neuropatie, pálivá nebo bodavá bolest, artritida, papuloerytrodermie typu Ofuji, otoky dolních končetin
- SS představuje 2 - 3 % všech PCL (5 - 10 % CTCL) s roční incidencí 0,02-0,04 případy na 100 000 obyvatel v ČR.
- **Diagnostická kritéria**: 1. erytrodermie postihující více než 80 % povrchu těla, průkaz postižení krve definovaný průkazem klonálních přestaveb genu TCR a buď absolutním počtem Sézaryho buněk ≥ 1000/µl nebo poměrem CD4/CD8 > 10, CD4+/CD7- buněk ≥ 40 % nebo CD4+/CD26- buněk ≥ 30 %
- V ISCL/USCL/EORTC klasifikaci odpovídá stádiu IVA1-IVA2 (T4 N1-3 M0-1 B0-2)
- Dopad na kvalitu života pacienta a jeho blízkých
- Prognóza: 5leté DSS 56,5 % (47,4 - 64,4 %), 5leté OS 53,4 % (44,1 - 61,4 %), medián OS 5 - 6 let.
- Pacienti se SS vyžadují léčbu v CIHP.

Principy léčby

- Cíle léčby: kvalita života (úleva od projevů a příznaků, saturace potřeb), dosažení odpovědi (celková odpověď: CR, PR s kurativním cílem; klinický objektivní benefit s paliativním cílem modifikace nemoci s prodloužením života), minimalizace toxicity léčby
- Léčbou volby je ECP a „imunitní odpověď šetřící“ terapie
- 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)

Léčba Sézaryho syndomu[364]	
1. linie léčby	**2. linie léčby**
ECP± **Systémová imunomodulační léčba:** • Pegylovaný interferon-α • Bexaroten **Chlorambucil + prednison**[365] **Nízkodávkovaný metotrexát**	**Bexaroten** **Alemtuzumab**[366] **Brentuximab vedotin** **Mogamulizumab**[367] **Pembrolizumab**[368] **Alogenní transplantace kostní dřeně** **Chemoterapie** • Monochemoterapie (gemcitabin, metotrexát, liposomální doxorubicin) • Polychemoterapie (ICE, IE, CMED, CHOP)

Poznámky:

- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je léčbou volby, jako monoterapie nebo v kombinaci se systémovou imunomodulační léčbou (pegylovaný interferon anebo bexaroten); ve schématu: 3 měsíce 3 cykly (2 výkony za sebou á 1 týden) za 1 měsíc, po zhodnocení odpovědi pokračovat do 6 měsíců a dále 2 cykly měsíčně
- Systémová léčba **modifikátory imunitní odpovědi** může být samotná nebo kombinovaná mezi sebou (interferon + bexaroten) anebo kombinovaná se systémovou cytotoxickou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem).
- **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 XXIV.5.
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.
- **Alemtuzumab** samostatně nebo v kombinaci s ECP.[369]
- **Polychemoterapie** je indikovaná pouze s paliativním cílem péče a nebo jako „přemosťující“ léčba před alogenní transplantací krvetvorných buněk.
- U všech nemocných do 65 let věku se SS (s nebo bez rizikových faktorů) je po selhání dvou linií systémové terapie nutné zvážit indikaci **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou (RIC NMA). Tyto pacienty je nezbytné včas konzultovat s transplantačním centrem

[364]LATZKA J et al. *EORTC consensus recommendations for the treatment of Mycosis fungoides/Sézary syndrome–update 2023*. European Journal ofCancer, 2023, 113343.
[365]WINKELMANN RK, DIAZ-PEREZ JL, BUECHNER SA et al. *The treatment of Sézary syndrome.* J. Am. Acad Dermatol. 1984;10(6):1000-1004
[366]STEWART JR, DESAI N, RIZVI S et al. *Alemtuzumab is an effective third line treatment versus single-agent gemcitabine or pralatrexate for refractory Sezary syndrome: a systematic review.* Eur J Dermatol.2018 Dec 1;28(6):764–774
[367]KIM 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
[368]KHODADOUST 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
[369]dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP

<table>
<tr><th colspan="5">MF/SS: přehled léčby podle stádia, rizika a postiženého kompartmentu</th></tr>
<tr><td rowspan="2">MF časná stádia
IA-IIA</td><td>SDT</td><td rowspan="4">Relaps/progrese→</td><td>Tumorozní postižení + LCT</td><td>Brentuximab vedotin</td></tr>
<tr><td>při SD/PD
↓</td><td>Krevní postižení bez LCT</td><td>Mogamulizumab</td></tr>
<tr><td>MF pokročilá stádia
IIB-IVB</td><td>INFα
BEXA
LD-MTX
TSEB
ECP
Kombinovaná léčba</td><td>Krevní postižení + LCT</td><td>Pembrolizumab</td></tr>
<tr><td>Sézaryho syndrom</td><td>ECP ±
INFα ± BEXA
LD-MTX
CLB + PDN</td><td>Orgánové postižení</td><td>Chemoterapie</td></tr>
<tr><td colspan="3"></td><td colspan="2">Časná identifikace kandidátů Allo-HSCT
(zvolit vhodný „bridge to“)</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="4">Udržovací terapie →→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→</td></tr>
<tr><td colspan="4">SDT & podpůrná léčba →→→→→→→→→→→→→→→→→→→→→</td></tr>
<tr><td colspan="5">Vysvětlivky:
SDT - skin-directed therapy
INFα – interferon alfa
BEXA - bexaroten
LD-MTX – nízkodávkovaný metotrextát
TSEB - celotělové povrchové ozáření elektrony
ECP - Extrakorporální fotoferéza
CLB + PDN – chlobambucil + prednison
LCT - velkobuněčná transformace</td></tr>
</table>

XI.8.6.5 Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění

Charakteristika skupiny a obecné poznámky[370]

- Představují 25 % kožních T buněčných lymfomů, 10 % všech PCL.
- Zahrnují:
  - Lymfomatoidní papulózu (LyP, typ A-E, LyP s 6p25)
  - Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)
- Staging CD30+ LPD podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz XI.8.4).
- Diferenciální diagnóza: sekundární kožní diseminace systémového ALCL, CD30+ velkobuněčná transformace Mycosis fungoides (CD30+LCT MF).

[370] DI RAIMONDO C, et al. *Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a comprehensive review*. Current Hematologic Malignancy Reports, 2020, 15: 333-342

XI.8.6.6 Lymfomatoidní papulóza

Obecné poznámky

- Klinicky je charakterizovaná červeno-hnědými papulami a noduly menšími než 2 cm v klastrech nebo diseminované, které regredují a relabují na kůži (low-grade CTCL vs. benigní lymfoproliferace), typ
- 12 % PCL 5. dekády věku, incidence 0,12-0,19 případů na 100 000 obyvatel
- Iniciální vyšetření: KO+diff., biochemické testy s LDH, ostatní stagingová vyšetření se provádí pouze při podezření na systémové postižení sekundárním lymfoproliferativním onemocněním.
- Prognóza: 5leté (i 10leté) přežití 100 %.
- Nutné celoživotní sledování pro 15,5-50% riziko sekundárního kožního lymfomu (MF, pcALCL), vzácně systémového lymfomu (HL). Léčba nemá preventivní vliv na rizika sekundární lymfoproliferace.

Principy léčby

Rozsah onemocnění	Léčebný postup
Solitární, limitované postižení nebo asymptomatické onemocnění	**Sledování** **Léčba cílená na kůži**: • lokální kortikoidy • fototerapie (UVB, PUVA)
Multifokální, extenzivní postižení nebo symptomatické onemocnění	**Sledování** **Lokální kortikoidy** **Intralezionální kortikoidy** **Fototerapie** **Systémová léčba:** • **LD methotrexát** (≤ 25 mg/týden) • **brentuximab vedotin**[371, 372]
Refrakterní, multifokální, extenzivní postižení nebo symptomatické onemocnění	**Brentuximab vedotin**

Pozn: léčebné intervence neovlivňují riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění

Upozornění: Polychemoterapie nemá místo v léčbě LyP (nemá evidenci pro indikaci!)

[371] DUVIC 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

[372] LEWIS 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.8.6.7 Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)

Obecné poznámky

- příznaky: velké rychle rostoucí noduly – tumory (> 2 cm), často ulcerující, ve 20 % případů multifokální kožní postižení
- negativní prognostické faktory: rozsah postižení T3, ELD (vícečetné kožní postižení na jedné končetině), multifokální kožní, časný relaps na kůži, progrese s uzlinovým postižením (10 - 15 %)
- prognóza: 5leté přežití s postižením T1-2 93 - 95 %, 5leté přežití s postižením T3 a nebo s ELD 76 %

Principy léčby:

Stádium PCALCL (TNM)	1. linie	2. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze **T1-T2aN0M0**	**Sledování** **Léčba cílená na kůži**: • lokální radioterapie • chirurgická excize • intralezionální kortikoidy	**Systémová léčba**: • LD methotrexát retinoidy (bexaroten) • brentuximab vedotin[373]
Multifokální, generalizované kožní léze **T2b-T3bN0-3M0-1**	**Léčba cílená na kůži**: • radioterapie **Systémová léčba**: • LD methotrexát (≤ 100 mg/týden) • Mono-/polychemoterapie (CHOP, CHOEP) ± RT	**Léčba cílená na kůži**: • radioterapie **Systémová léčba**: • brentuximab vedotin[374]± RT • Mono-/polychemoterapie (CHOP, CHOEP)± RT **Alogenní transplantace**
Systémový ALCL se sekundárním kožním postižením	Polychemoterapie (viz VIII.1)	

- u PCALCL s ELD nutno zvážit indikaci lokální radioterapie

[373]PRINCE 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

[374]DUVIC 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.8.6.8 Primární kožní T-buněčné lymfomy – vzácné podtypy

- Méně než 5 % CTCL.
- Heterogenní skupina onemocnění s rozdílnými klinicko-patologickými rysy, rozdílným chováním a prognózou.
- Staging podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz XI.8.4).
- 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, primární kožní agresivní CD8+ epidermotropní cytotoxický T-buněčný lymfom) je indikovaná specifická léčba, vč. alogenní transplantace kostní dřeně, v CIHP.
- Případy je nutné časně referovat do CIHP se zkušenostmi s managementem těchto onemocnění.

XI.8.7 Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)

Primární kožní B-buněčné lymfomy podle WHO-HEM5/ WHO-TS5 klasifikace 2022:

- primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)
- primární kožní lymfoproliferativní nemoc marginální zóny (PCMZLPD; vyčleněný z MALT lymfomů)
- primární kožní difuzní velkobuněčný B lymfom - končetinový typ (PCLBCL-LT)
- intravaskulární velkobuněčný B-buněčný lymfom, kožní varianta (IVLBCL-CV)
- EBV-pozitivní mukokutánní vřed

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[375] nebo WHO-EORTC[376].
- iniciální staging je nutný, u agresivních CBCL vyloučení systémového onemocnění, rozdílný pro konkrétní podtypy CBCL
- s výjimkou agresivních (PCLBCL-LT, IVLBCL-CV) mají ostatní CBCL (PCFCL a PCMZL) velmi dobrou prognózu

[375] OLSEN EA et al. *Primary cutaneous lymphoma: recommendations for clinical trial design and staging update from the ISCL, USCLC, and EORTC* Blood 2022 Aug 4;140(5):419-437

[376] WILLEMZE R et al. *The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas*. Blood 2019 Apr 18;133(16):1703-1714.

Charakteristika	PCMZL	PCFCL	PCDLBCL, typ dolní končetiny	IVLBCL, kožní varianta	EBV+mukokutánní vřed
Věk	4.-5. dekáda; může postihnout i děti a dospívající	6. dekáda	7. dekáda	6. dekáda	6.-7. dekáda
Poměr muži:ženy	2:1	1,5:1	1:4	Převaha žen	Mírná převaha žen
Lokalizace	Trup, horní končetiny	Hlava, krk a trup	Dolní končetiny (nejčastější)	Trup, dolní končetiny	Orofaryngeální, kůže a gastrointestinální
Klinický průběh	Indolentní	Indolentní	Agresivní	Agresivní; pouze kožní varianta může mít lepší prognózu	Indolentní

XI.8.7.1 Primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)

Charakteristika

- Indolentní B-NHL s příznaky: solitární nebo vícečetné neulcerující (nesvědící) velmi pomalu rostoucí kožní tumory nebo plaky s predilekční lokalizací ve kštici(s projevy alopecie, seboroické dermatitidě podobný makulární erytém, papuly, erytematoznínoduly), na krku (37 %), na čele a obličeji (33 %) nebo na trupu, velmi vzácně na dolních končetinách.
- 50 % CBCL.
- Vícečetná ložiska se vyskytují u menšiny pacientů, neznamenají horší prognózu.
- Kožní relapsy jsou relativně časté (> 30 až 40 %), systémová diseminace je velmi vzácná.
- Prognóza: 5leté přežití > 87 - 95 %, 5leté DSS 95 % (bez ohledu na histopatologický nález, přítomnost t(14;18) anebo expresi *BCL2*), systémové postižení vzácné (5 - 10 %), 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 léčba:** • „very / low-dose“ radioterapie (24 - 30 Gy, paliativní 4 - 12 Gy) • chirurgická excize • lokální kortikosteroidy, bexaroten gel, mechlormetamin • intralezionálně rituximab, kortikosteroidy
Multifokální, generalizované kožní léze **T2b-T3bN0-3M0-1**	**Lokální léčba**: • multifokální „low-dose“ radioterapie[377] **Systémová léčba**: • rituximab monoterapie systémově • rituximab - chlorambucil • polychemoterapie (R-COP, R-CHOP, R2, BR)
Systémový FL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz V.3)

- při relapsu onemocnění zvážit opakování původní léčby nebo kombinaci léčebných modalit

[377] HAMILTON 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.8.7.2 Primární kožní lymfoproliferativní nemoc marginální zóny (PCMZLPD)

Charakteristika

- Indolentní CBCL, vyčleněný ze skupiny extranodálních MALT-lymfomů (pro odlišné biologické chování) s příznaky: solitární (30 - 50 %) nebo mnohočetná (50 - 70 %) kožní ložiska (papuly, noduly, plaky nebo tumory s predilekční lokalizací na trupu (37 %) a končetinách (31 %), na hlavě a krku 7 - 9 % PCL
- 2 podtypy s prognostickým dopadem: 1. „class-switched“ (IgG, IgAnebo IgE+), 2. „nonclass-switched“ (IgM+)
- Borrelia burgdorferi (DNA) detekovaná u 10 - 42 % pacientů.
- Staging podle TNM ISCL/EORTC pro non-MF PCL.
- Prognóza: 5leté přežití 98 - 100 %, 5 leté DSS 98 - 100 %, kožní relapsy jsou běžné (44 - 57 %), systémová diseminace vzácná (4 - 8 %).

Principy léčby

- ***Borrelia*-pozitivní** případy PCMZL jsou indikované 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 (u Borrelia+ případů) lokální „very / low-dose“ radioterapie (2 - 4 Gy, 4 - 12Gy) chirurgická excize intralezionálně rituximab, kortikosteroidy
Multifokální, generalizované kožní léze **T2b-T3bN0-3M0-1**	rituximab monoterapie systémově rituximab - chlorambucil liposomální doxorubicin (± rituximab) polychemoterapie (R-COP)
Systémový MZL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz V.5)

XI.8.7.3 Primární kožní velkobuněčný B lymfom, končetinový typ (PCLBCL – LT)

Charakteristika skupiny

- Agresivní extranodální B-NHL s příznaky: solitární nebo vícečetná červená nebo namodralá tumorózní ložiska v typické lokalizaci na dolních končetinách (29 %), dále na hlavě a krku (22 %), obličeji (22 %), trupu (16 %), horní končetiny (11 %).
- 4 % PCL, 20 % CBCL
- Onemocnění starších nemocných (medián věku při diagnóze 75 let), častěji u žen.
- 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 (u 35 % případů), vč. postižení CNS.
- Prognóza:
  - 5leté přežití a DSS s (a bez léčby) R-CHOP je 60 % (20 %), 70 - 80 % (30-50 %);
  - prognózu zhoršují: postižení na dolní končetině, mnohočetné kožní postižení, mimokožní progrese, inaktivace CDKN2A a mutace MYD88 L265P

Principy léčby

- shodné s léčbou systémového DLBCL, CNS profylaxe není indikovaná

Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze **Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění** *u pacienta schopného absolvovat léčbu s antracykliny*	**Kombinovaná léčba:** **8x rituximab + 6x CHOP + IFRT**
Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze **Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění** *u pacienta neschopného absolvovat léčbu s antracykliny*	**paliativní chemoterapie**
Solitární nebo lokalizované kožní léze u pacienta **s významnou komorbiditou**	**radioterapie**

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. zvážení alogenní transplantace).
  - lenalidomid (v případě biologického podtypu ABC, resp. nonGC), ibrutinib[378] (v případě mutace MYD88), CAR-T

[378] GUPTA E, ACCURSO J, SLUZEVICH J et al. *Excellent out-come of immunomodulation or Bruton's tyrosine kinase inhibition in highly refractory primary cutaneous difuse large B-cell lymphoma, leg type.* Rare Tumors. 2015;7:6067

XII. Hodgkinův lymfom

XII.1.1 Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu[379,380]

XII.1.1.1 Rizikové faktory dle GHSG

Rizikové faktory německé studijní skupiny GHSG (German Hodgkin Study Group)[381]:

a) **Masivní mediastinální tumor (MMT),** ≥ 1/3 maximálního průměru hrudníku (měřen vnitřní kostěný průměr na předozadním RTG snímku plic ve výši bránice - ne na CT)
b) **Extranodální postižení (E) -** ohraničené postižení extralymfatické tkáně, způsobené přímým prorůstáním nádoru z postižené uzliny (těsný anatomický vztah)
c) **Vysoká sedimentace (FW) -** ≥ 50 mm/h bez B symptomů (A), ≥ 30 mm/h při B symptomech
d) **Postižení ≥ 3 oblastí lymfatických 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 2014[382]) 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 obratle.
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.

---

[379] JERUSALEM 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
[380] BARRINGTON 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
[381] DIEHL 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
[382] CHESON 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

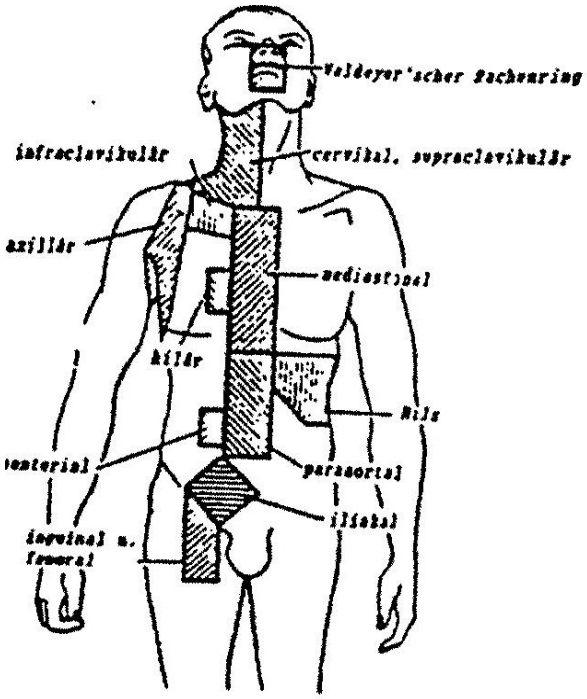
XII.1.1.2 EORTC definice rizikových faktorů

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

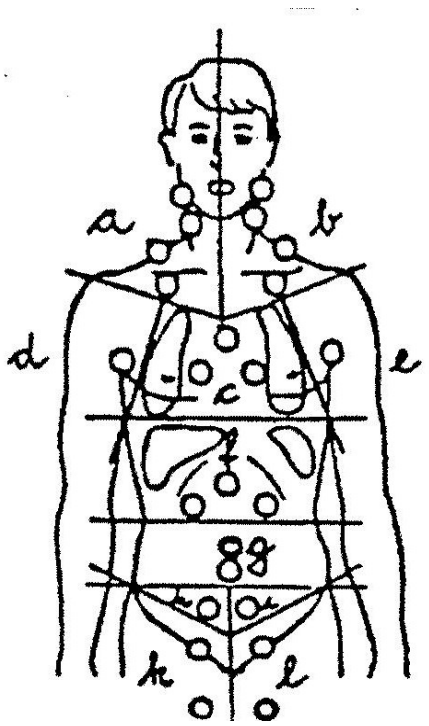
XII.1.1.3 Určení stádia HL dle GHSG

Stádium je určováno podle Ann Arbor klasifikace, definované jsou **skupiny** (areály) **lymfatických uzlin.**
Pro určení **rizikových faktorů** dle GHSG je důležité určení tzv**. regionů** = oblastí lymfatických uzlin.
CAVE: skupiny (areály) dle **Ann Arbor** nejsou totožné **s regiony = oblastmi (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**



Oblasti 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 mesenteriální uzliny)
h: pravé iliakální uzliny
i: levé iliakální uzliny
k: inguinální + femorální uzliny vpravo
l: inguinální + femorální uzliny vpravo

<table>
<tr><th rowspan="2">Rizikové faktory (GHSG)</th><th colspan="4">Stádium (Ann Arbor)</th></tr>
<tr><th>IA, IB, IIA</th><th>IIB</th><th>IIIA</th><th>IIIB, IV</th></tr>
<tr><td>žádný</td><td colspan="2">Počáteční stádia</td><td colspan="2" rowspan="5">Pokročilá stádia</td></tr>
<tr><td>≥ 3 oblasti uzlin</td><td colspan="2" rowspan="4">Intermediární stádia</td></tr>
<tr><td>vysoká FW</td></tr>
<tr><td>MMT</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>E - postižení</td></tr>
</table>

XII.1.1.4 IPS-7 - International Prognostic Score

Každý z faktorů snižuje pravděpodobnost vyléčení o 7 % za rok u pacientů v pokročilých stádiích klasického HL. IPS-7 si zachovává prognostický význam i v éře eskalovaného BEACOPP

- věk > 45 let
- stádium IV
- hladina hemoglobinu < 105 g/l
- mužské pohlaví
- albumin v séru < 40 g/l
- leukocyty > 15x 10^9/l
- lymfocyty < 0,6x 10^9/l nebo < 8 % z leukocytů

XII.1.1.5 Vstupní celkový metabolický objem nádoru - TMTV – (total metabolic tumor volume)[383] a PET/CT v průběhu léčby[384]

Vstupní celkový metabolický objem nádoru hodnocený pomocí PET/CT při diagnóze (TMTV) představuje nový přístup ke kvantifikaci nejaktivnější 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.

XII.1.1.6 Stanovení prognózy u NLPHL (nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí)[385,386]

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: difuzní, s převahou T–lymfoctů na pozadí (TCR-BCL-like)
- F: difuzní, na B–lymfocyty bohatý

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

Rizikové faktory:

- histologický subtyp: typický A a/nebo B = 0
  morfologické varianty C, D ,E a/nebo F = 1 bod
- albumin: ≥ 40g/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 %

.

[383]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
[384]GALLAMINI 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
[385]HARTMANN 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
[386]FANALE M *A novel prognostic scoring systém for NLPHL.* Blood 2013;122(26)4154-4155

XII.1.1.7 LP-IPS

Mezinárodní prognostické skóre pro NLPHL[387]

Prognostické faktory	Body
Věk ≥ 45 let	1
Klinické stádium III-IV	1
Hemoglobin < 105 g/l	1
Postižení sleziny	1

Počet prognostických faktorů	5leté PFS (%)	5leté OS (%)	5leté riziko transformace (%)	5leté lymphoma specific death (%)
0	88,1	99,3	1,4	0,1
1	82,3	95,2	3,8	0,9
2	69,2	89,0	4,8	1,9
3 - 4	59,0	83,3	7,1	11,3

[387] BINKLEY MS et al. *International Prognostic Score for Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma*. J Clin Oncol. 2024;42(19):2271-2280

XII.2 Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)

Charakteristika skupiny[388,389,390,391,392]

- 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 až 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 můžou objevovat i benigní příčiny lymfadenopatie, jako například progresivní transformace germinálních center (PTGC), proto je histologická verifikace suspektního relapsu NLPHL vždy důrazně doporučována.

---

[388]NOGOVÁ 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

[389]GERBER NK, ATORIA CL, ELKIN EB, YAHALOM Jet al. *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

[390]ALAGGIO 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

[391]HARTMANN 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

[392]FAN 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.2.1 NLPHL – léčba 1. linie[393,394]

Stádium IA	1. Observace (pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna) 2. Radioterapie involved field (RT IF) nebo involved site (RT IS) 30 Gy
Stádium IIA bez rizikových faktorů	**Záleží na lokalizaci a rozsahu postižení** 3. IF RT 30 Gy 4. 2x R-ABVD + IF RT / IS RT 20 Gy 5. 4x rituximab (á 1 týden) + 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)** 1. R-COP ± IF/IS RT 30 Gy 2. R-CHOP ± IF/IS RT 30 Gy 3. R-ABVD ± IF/IS RT 30 Gy
Stádium III/IV A nebo B	**Rituximab + chemoterapie (6 cyklů)** 1. R-CHOP 2. R-ABVD 3. R-COP

[393]FANALE M. *Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:406-13

[394]EICHENAUER 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.2.2 NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

Principy léčby: volba léčby závisí na rozsahu a časnosti relapsu

- observace (asymptomatičtí pacienti, vysoké riziko onkologické léčby)
- radioterapie 30 Gy
- **rituximab v monoterapii** (4 dávky v týdenních odstupech) s následnou **udržovací léčbou** rituximabem každých 6 měsíců po dobu 2 let[395]
- **rituximab v kombinaci s chemoterapií (R-COP, R-CHOP, R-ABVD)** – dle režimu použitého v předchozí linii
- **rituximab + bendamustin**[396]
- konvenční záchranná chemoterapie se směřováním k vysokodávkované chemoterapii + autologní SCT (při opakovaném relapsu, časném relapsu, podezření na transformaci)

XII.2.3 NLPHL – transformace do DLBCL

- **R-CHOP** (pokud R-CHOP nebo R-ABVD nebyl podán v předchozích liniích léčby).
- 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.

[395]SCHULZ H et al. *Rituximab in relapsed lymfocyte predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG).* Blood. 2008; 111: 109–111
[396]PRUSILA 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

XII.3 Klasický Hodgkinův lymfom (cHL)

Charakteristika skupiny[397]

- cHL charakterizován nízkým počtem nádorových buněk odvozených od B-lymfocytů s rozsáhlým zánětlivým mikroprostředím. Charakteristické nádorové buňky: Hodgkinovy a Reed-Sternbergovy (HRS) buňky. Patogeneza je jen částečně objasněna: jde o B lymfocyty germinálního centra se ztrátou B fenotypu. V patogeneze cHL u 45 % se uplatňuje EBV infekce.
- Na povrchu HRS buněk je snížená prezentace MHC třídy I nebo II. HRS buňky mají zvýšený počet kopií genů na chromozomu 9p24.1, které kódují PDL1 a 2. Interakcí PDL1/2 s PD1 dochází k snížení funkce T-lymfocytů.

XII.3.1.1 Počáteční stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádium I, II bez rizikových faktorů

XII.3.1.2 Intermediární stádia

Charakteristika skupiny

- stádium IA, IB, IIA a stádium IIB **jen s rizikovými faktory c,d** (vysoká FW, postižení ≥ 3 oblasti uzlin)

XII.3.1.3 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).

[397] EICHENAUER 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.3.2 Hodgkinův lymfom –léčba 1.linie

XII.3.2.1 Počáteční stádia[398,399,400,401,402]

Klinické stadium + RF	Léčba 18 - 59 let	Léčba ≥ 60 let
I-II A/B bez RF	**2x ABVD + 20 Gy ISRT**	**2x ABVD + 20 Gy ISRT** ***při plicním postižení*** **2x AVD[403] + 20 Gy ISRT**
**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 studie[404])

[398]FUCHS 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

[399]VON TRESCKOW 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 Mar 20;30(9):907-13.

[400]RAEMAEKERS JM et al. *Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II 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

[401]ENGERT 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

[402]EICH 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

[403]BEHRINGER 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

[404]ANDRÉ 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.3.2.2 Intermediární stádia[405,406,407]

Klinické stadium + RF	Léčba 18-59 let	Léčba ≥ 60let
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 **Pozn.:** **IIB s MMT a/nebo s EN postižením** léčba jako pokročilá stádia	**2xBEACOPD$_{esc}$** **+ 2xABVD:** další postup dle PET4: **<u>PET4 negat.</u>:** **bez RT** **<u>PET4 pozit.</u>:** **ISRT 30 Gy** *pozn.*: PET2 se neprovádí! **Alternativa:** **2x ABVD:** další postup dle PET2: **<u>PET2 negat.</u>:** **2x ABVD + IS RT 30 Gy** **<u>PET2 pozit.</u>:** **2x BEACOPP$_{esc}$ (BEACOPD$_{esc}$)** **+ ISRT 30 Gy** **4x NivoAVD + ISRT 30 Gy**	**2xABVD+2xAVD** **+ IS RT 30 Gy** **při plicním postižení** **4xAVD + ISRT 30 Gy** **Alternativa:** **4x NivoAVD + ISRT 30 Gy**
RF – rizikové faktory		

- Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

[405]BORCHMANN P 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
[406]ANDRÉ 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
[407]BRÖCKELMANN PJ et al. *Nivolumab and Doxorubicin, Vinblastine, and Dacarbazine in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group Phase II NIVAHL Trial* J Clin Oncol 2023 Feb 20;41(6):1193-1199

XII.3.2.3 Pokročilá stádia[408,409,410,411,412,413,414]

Klinické stadium + RF	Léčba 18 - 59 let	Léčba ≥ 60 let
III-IV A/B **+ IIB s MMT a/nebo s EN postižením**	**4x BrECADD** (v případě PET2 negativity) **6x BrECADD** (v případě PET2 pozitivity) **6x Nivo-AVD** **6x BV-AVD** **4-6x BEACOPD$_{esc}$** **2x ABVD + 4x BEACOPD$_{esc}$** **6x ABVD**	**6x Nivo-AVD** **6x BV-AVD** **2x ABVD+ 4x AVD** **<u>fit pacienti</u>** **4x BrECADD** (v případě PET2 negativity) **6x BrECADD** (v případě PET2 pozitivity)
	+ **RT 30 Gy na PET+ reziduum** (objem menší než IS)	
RF – rizikové faktory		

Protonová vs fotonová radioterapie- dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

Obecné poznámky k terapii <u>u pokročilých stádií:</u>

- 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 ve stádiuIII a IV byl prokázán benefit v celkovém přežití po přidání **brentuximab vedotinu** k chemoterapii AVD oproti chemoterapii ABVD.[415, 416]

---

[408]BORCHMANN 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

[409]CASASNOVAS 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

[410]BORCHMANN P et al. *Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial* Lancet Volume 404, Issue 10450 p341-352 July 27, 2024

[411]HERRERA AF et al. *Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma* N Engl J Med 2024 Oct 17;391(15):1379-1389

[412]JOHNSON 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

[413]CONNOR JM et al. *Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma* N Engl J Med. 2018; 378(4):331-344

[414]FERDINANDUS J et al *Feasibility and Efficacy of PET-guided BrECADD in Older Patients with Advanced-Stage classical Hodgkin Lymphoma: The Older Cohort of the International GHSG HD21 Trial*HemaSphere (2024), Volume 8, Issue S2, Abstracts of 13th International Symposium on Hodgkin Lymphoma

XII.3.3 Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu

Obecné poznámky:[417,418,419,420]

- nutná vždy **histologická verifikace**, pokud je možná
- **ASCT jako záchranná léčba** zlepšuje přežití bez relapsu (PFS a EFS) ve srovnání s netransplantačním postupem[421]. 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 ISRT, nebo u pacientů s pozdním relapsem v časném stádiu, kdy je možné zvážit chemoterapii (např. BEACOPP(D)$_{esc}$).

---

[415]CONNORS 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

[416]ANSELL SM, RADFORD J, CONNORS JM, et al. *Overall Survival with Brentuximab Vedotin in Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma*. N Engl J Med. 2022;387(4):310-320.

[417]MOCIKOVÁ H et al. *Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu- doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom.* Klin Onkol. 2016; 29(5):342-346

[418]MOCIKOVÁ H et al. *Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refraktérním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk* Klin Onkol. 2014;27(6):424-428

[419]YOUNES A et al. *Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas.* N Engl J Med. 2010; 363:1812-1821

[420]MOSKOWITZ CH et al. *Normalization of pre- ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patiens with Hodgkin lymphoma.* Blood. 2012;119:1665-1670

[421]MORSCHHAUSER 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

<table>
<tr><th colspan="2">Nemocní s 1. relapsem/progresí HL (≤ 65 let)
<u>vhodní/indikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT</u></th></tr>
<tr><td colspan="2">Záchranná („salvage“) chemoterapie:
• 2x DHAP, ICE
• BV + Bendamustin[422], BV + ICE[423] nebo BV + Nivolumab[424]
• Pembrolizumab + GVD[425]
• Nivolumab + ICE[426]</td></tr>
<tr><td>Při dosažení CR
(DS 1-3)</td><td>• BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem[427 428],</td></tr>
<tr><td>Při nedosažení CR, tj.:
PR + SD
(DS 4 a 5)
PD</td><td>• chemoterapie 2. linie (např. 2 - 3x BEGEV[429,430], GVD[431], IGEV)
- při dosažení CR/PR + BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem
- při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby</td></tr>
<tr><td colspan="2">po autoSCT zvážit konsolidaci BV - max. 16 cyklů dle přítomnosti RF:
• 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</td></tr>
</table>

[422]LACASCE AS et al. *Three-year outcomes with brentuximab vedotin plus bendamustine as first salvage therapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma* Br J Haematol 2020 May;189(3):e86-e90
[423]LYNCH RC et al. *Dose-dense brentuximab vedotin plus ifosfamide, carboplatin, and etoposide for second-line treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre, phase 1/2 study* Lancet Haematol 2021 Aug;8(8):e562-e571
[424]ADVANI RH et al: *Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results* Blood 2021 Aug 12;138(6):427-438
[425]MOSKOWITZ AJ et al. *Phase II Trial of Pembrolizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Liposomal Doxorubicin as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma* J Clin Oncol 2021 Oct 1;39(28):3109-3117
[426]MEI MG et al. *Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE* Blood 2022 Jun 23;139(25):3605-3616
[427]MOSKOWITZ AJ et al. *Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse* Blood 2018 Dec 20;132(25):2639-2642
[428]CHEN R et al. *Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma* Blood 2016 Sep 22;128(12):1562-6
[429]SANTORO A, MAZZA R, PULSONI A, et al. *Five-year results of the BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma.*Blood Adv. 2020;4(1):136-140.
[430]STEFONI V, ARGNANI L, CARELLA M, et al. *BEGEV salvage regimen in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a real-life experience.* J Cancer Res Clin Oncol.
[431]BARTLETT NL, NIEDZWIECKI D, JOHNSON JL, et al. *Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804*. J Cancer Res Clin Oncol.

Nemocní s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) **nevhodní/neindikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT**
• **Chemoterapie (BEGEV, GVD, GemOx** atd.) **Nemocní s lokálním relapsem:** • ISRT **Nemocní nevhodní k chemoterapii:** • **Brentuximab vedotin** podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) • **Nivolumab** • **Pembrolizumab**[432,433]

Nemocní s 2. relapsem/progresí		
Relaps/progrese po ASCT ± konsolidace BV		**Relaps/progrese po 2 liniích CHT a nevhodnosti ASCT**
Nivolumab do progrese		**Pembrolizumab max. 35 cyklů**
Relaps po nivolumabu **Retreatment nivolumabem**[434,435]	Progrese na nivolumabu či pembrolizumabu **Brentuximab vedotin max. 16 cyklů**	Relaps po pembrolizumabu **Retreatment pembrolizumabem**
Progrese po BV a nevhodní k BV • Alogenní SCT • RT • bendamustin, everolimus, lenalidomid, GemOx, GVD		

[432]KURUVILLA J, RAMCHANDREN R, SANTORO A, et al. *Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study* Lancet Oncol. 2021;22(4):512-524.

[433]ARMAND P, ZINZANI PL, LEE HJ, et al. *Five-year follow-up of KEYNOTE-087: pembrolizumab monotherapy for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma.* Blood. 2023;142(10):878-886.

[434]YOUNES A et al. *Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial* Lancet Oncol 2016 Sep;17(9):1283-94

[435]ANSELL SM, et al. *Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: 5-year survival from the pivotal phase 2 CheckMate 205 study*. Blood Adv. 2023;7(20):6266-6274

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

Autologní transplantace krvetvorných buněk (ASCT) představuje standardní součást léčby vybraných skupin pacientů s lymfomy. Indikace k ASCT je vždy nutné posuzovat individuálně s ohledem na biologický věk pacienta, komorbidity, léčebnou odpověď, biologické charakteristiky onemocnění a dostupnost alternativních buněčných terapií, zejména léčby CAR-T lymfocyty.

XIII.1.1 Standardní indikace

- Konsolidace první linie léčby u primárního CNS lymfomu.
- Konsolidace první linie léčby u vybraných periferních T-buněčných lymfomů.
- Konsolidace první linie léčby u pacientů s lymfomem z plášťových buněk (MCL) léčených intenzivní léčbou bez použití inhibitorů BTK.
- Chemosenzitivní relaps Hodgkinova lymfomu.
- Pozdní chemosenzitivní relaps difuzního velkobuněčného B-lymfomu (LBCL/DLBCL) u pacientů bez preferenční indikace k léčbě CAR-T lymfocyty
- Vybrané případy relabujícího folikulárního lymfomu, lymfomu z marginální zóny a Waldenströmovy makroglobulinémie

XIII.1.2 Individuální indikace (klinická možnost)

Při indikaci nutno zvážit rizikové faktory i další možnosti léčby. Ideálně zařazovat do klinických studií.

- MCL léčený režimy obsahujícími BTK inhibitor (např. dle studie TRIANGLE), zejména u pacientů s vysokým rizikem relapsu (vysoké MIPI/MIPI-c, blastoidní nebo pleomorfní varianta, TP53 aberace, vysoká proliferační aktivita, přetrvávající MRD pozitivita).
- Relaps primárního CNS lymfomu s dosažením chemosenzitivity.
- Opakovaně relabující folikulární lymfom.
- Opakovaně relabující Waldenströmova makroglobulinémie.
- Další individuálně posuzované situace po schválení transplantační komisí.

Konsolidační ASCT v první kompletní remisi u difuzního velkobuněčného B-lymfomu není rutinně doporučována a její použití je vyhrazeno pouze pro výjimečné případy nebo klinické studie

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

- Biologická způsobilost pacienta k vysokodávkované léčbě; samotný kalendářní věk není kontraindikací transplantace.
- Dostatečná funkce základních orgánů umožňující podání vysokodávkované léčby.
- Absence závažných komorbidit významně zvyšujících transplantační riziko.
- Dostatečný sběr autologních krvetvorných buněk.
- Chemosenzitivní onemocnění (obvykle alespoň parciální remise).

XIII.2 Alogenní transplantace v léčbě lymfomů

Alogenní transplantace krvetvorných buněk představuje léčebnou možnost pro vysoce rizikové pacienty s relabujícím nebo refrakterním lymfomem, u nichž selhaly standardní léčebné postupy včetně moderních buněčných terapií

XIII.2.1 Standardní indikace

- Relaps nebo progrese periferních T-buněčných lymfomů.
- Relaps nebo progrese po léčbě CAR-T lymfocyty u pacientů s LBCL, MCL nebo FL.
- Vysoce rizikový relaps folikulárního lymfomu po vyčerpání standardních možností léčby.
- Vysoce rizikový relaps lymfomu z plášťových buněk po léčbě inhibitory BTK a/nebo CAR-T lymfocyty.
- Vysoce riziková chronická lymfocytární leukémie/SLL po selhání léčby BTK inhibitorem i inhibitorem BCL2.
- Mnohočetně relabující nebo refrakterní Waldenströmova makroglobulinémie po vyčerpání dostupných léčebných možností.

XIII.2.2 Individuální indikace

- Relaps Hodgkinova lymfomu po selhání autologní transplantace a dalších dostupných léčebných možností.
- Relaps difuzního velkobuněčného B-lymfomu po selhání CAR-T léčby.
- Další individuálně posuzované situace po schválení transplantační komisí.

XIII.2.3 Podmínky pro alogenní transplantaci

- Očekávaný přínos transplantace převyšující riziko výkonu.
- Přijatelný výkonnostní stav a funkce orgánů, dobrý klinický a biologický stav pacienta, dobrá spolupráce s pacientem.
- Vhodný dárce krvetvorných buněk

XIII.3 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk dle doporučení ČHS a ČOS

Upraveno dle Greco et al . Bone Marrow Transplant 2025[436]

Choroba	Stav onemocnění	MSD Allo	MUD Allo	MMAD Allo	Auto	CAR-T
CLL	Poor risk disease refractory or relapsing after treatment with BTKi- and BCL2 inhibitor-based regimens (Richter's transformation excluded)	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	CO/II
	Richter transformation (clonally related)	S/II	S/II	S/II	GNR/III	CO/II
LBLC	CR1 (intermediate/high IPI at diagnosis)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	D/II
	Primary refractory disease	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	Early relapse with untested or chemoresistant disease	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I	S/I
	Early chemosensitive relapse ≥CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	S/I
	Late relapse ≥CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II	CO/II
	Relapse or progressive disease after CAR-T	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III	GNR/III
	Relapse after auto-HCT	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III	S/II
	Primary CNS lymphoma, first-line therapy	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II	GNR/III
	Primary CNS lymphoma, relapse and progressive disease	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II	CO/II
FL	First line, untransformed	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II	GNR/III
	First line chemosensitive, transformed	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III	GNR/II
	Chemosensitive relapse ≥2nd line, POD24	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II	D/III

[436]GRECO et al: *Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations,* Bone Marrow Transplantation volume 60, pages 1499-1525 (2025)

	Chemosensitive relapse ≥ 3rd line, after auto-HCT failure	S/II	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
	Refractory relapse	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II
	After CAR-T failure	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	D/II
MCL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I	D/III
	CR/PR > 1, no prior BTKi	CO/III	CO/III	D/III	CO/II	D/III
	CR/PR 2, after 1st line BTKi	CO/III	CO/III	D/III	D/III	CO/III
	CR/PR >2, after prior BTKi	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II	CO/III
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II	S/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, multiple relapse, refractory diasease	CO/II	CO/II	D/III	CO/II	GNR/III
PTCL	CR1				CO/II	GNR/III
	Chemosensitive relaps, ≥ CR2/PR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II	GNR/III
	refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III	GNR/III
Primary CTCL	EORTC/ISCL Stages I-IIa (early)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTC/ISCL Stages IIb - IV (advanced)	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III	GNR/III
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I	GNR/III
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I	GNR/III
	Chemosensitive relapse, after prior auto-HCT	S/II	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	CO/III	GNR/III

Vysvětlivky a zkratky:

S	standard of care	**Standard péče** = u vhodných pacientů standardně indikována
CO	clinical option	**Léčebná možnost** = může být provedena po pečlivém zhodnocenní rizika a přínosu, individuální indikace
D	developmental	**Ve stádiu vývoje** = jsou potřebné další klinické studie
GNR	generally not recommended	**Není doporučeno**
CR 1, 2, 3		**Kompletní léčebná odpověď** 1, 2, 3
MSD	Matched related (sibling) donor	
MUD	Well-matched unrelated donor	
MMAD	mismatched alternative donors	
Stupeň doporučení		
I	Evidence from at least one well-executed randomised trial.	
II	Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomisation; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one centre); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments.	
III	Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports from expert committees.	
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, v určitých situacích možno vhodně využít imunogenicitu RT (především v kombinaci s imunoterapií)
- Principy užití RT:
  - kratší systémová léčba (2 - 4 cykly) + obligatorní RT na oblast původního postižení (například časná a středně pokročilá stadia HL), kromě přístupu analog GHSG studie HD17, kdy je indikace RT dle PET4)
  - 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)
- Standardem v definici cílových objemů u časných a středních stadií nodálních lymfomů je technika **involved-site (ISRT)**, oproti ozáření pouze vstupně postižených uzlin (**involved node RT = INRT**) nabízí větší benevolenci při definování cílového objemu v oblastech bez možnosti přesné lokalizace původního postižení
- V kombinaci s intenzivnější systémovou léčbou je cílový objem dále redukován na ozáření rezidua, oblasti původního bulku či rizikové oblasti (např. kostní ložisko)
- Cílový objem rozsahu **involved field (IFRT)** je již nově doporučován pouze výjimečně. V situacích, kde je RT samostatnou léčebnou metodou (bez systémové léčby) je preferován také přístup ISRT[437]. Jedná se například o pacienty st. IA bez RF u NLPHL, samostatnou RT v léčbě lokalizovaného relapsu HL nebo NHL, indolentní NHL st. I-II.

[437] DABAJA 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-site)

XIV.2.1.1 Extended-field (EFRT)

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** (± 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 (IFRT)

Zahrnuty jsou celé postižené oblasti (regia) mízních uzlin. Použití IFRT lze individuálně zvážit u pacientů s limitovaným postižením a omezenou možností salvage léčby. Dále též u pacientů se suboptimálním vstupním stagingem (CT, MRI např. u pacientek diagnostikovaných v graviditě, PET/CT s výrazně aktivovaným hnědým tukem někdy znemožňující přesný paging, 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 IFRT dle MSKCC pro CALGB[438]

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. neozařuje 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 supraklavulární LU, včetně obratlového těla

Mediastinum (vždy zahrnuje objem obou plicních hilů a oblast mediálních supraklavikulárních uzlin bez ohledu na jajich 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

---

[438] YAHALOM 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-iliackého 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 (ISRT) pro nodální formy lymfomů[439,440,441]

- Jednotlivé cílové objemy se definují velkoryseji ve srovnání s ozářením INRT, kdy je obligatorní vstupní PET/CT v plánované ozařovací poloze
- Praktické provedení: např. ozáření celé původně postižené etáže krčních LU 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 ISRT by měl být obšírně seznámen s principy definice ISRT.[442] 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 lemu dle 4D-CT, **možná redukce lemu CTV-ITV při použití gatingu (při ozáření mediastina a epigastria preferován přístup deep inspiration breath hold-DIBH)**

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 v ozařovací poloze na plochém stole a příp. ve fixaci (podhlavník, záklon popř. termoplastická maska), HK podél těla, při plánovaném užití RT v maximálním řízeném nádechu (deep inspiration breath hold-DIBH) s výhodou snímání CT v maximálním nádechu.

---

[439]HOPPE 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

[440]SPECHT 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

[441]ILLIDGE 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

[442]WIRTH 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 kranio-kaudální morfologický rozsah onemocnění, tj. předléčebný rozsah postižení (preCHT GTV) v místě původního bulku či E-postižení.
- Laterolaterální morfologický rozměr často přizpůsoben stavu po systémové léčbě (např. v oblasti mediastina)

XIV.2.1.5 Definice cílových objemů pro extranodální lymfomové postižení (ENL)[443]

- 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 ve 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.

[443] YAHALOM 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 cribriformis 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 symptomatičtí 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 a dávka:

- 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 zvážena jako konsolidace.

CTV pro indolentní lymfomy retrobulbární lokalizace, lymfomy slzné žlázy, hluboce infiltrující lymfomy spojivky: doporučujeme ozáření celé orbity, CTV k hranici kostněné 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. 4Gy, 2x2 Gy/2 dnech, při relapsu po RT možno zvážit opakování „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 nasální 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 postižení 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 indoletní 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 Sjőgrenovým 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 tkáně 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 tkáně 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 hepatis 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 patolologicky 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 abdominopelvické 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 dopoučuje 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 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 100 kV). 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 odstupu 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 užita 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 $\geq$ 2cm
- **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
- bridge RT k aplikaci CAR-T terapie: preferována komprehensivní RT tj. ozáření všech postižených lokalit do kurativní dávky, zahájení RT optimálně časně po aferéze T-lymfocytů
- 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 frakcí 5/týden. Výjimkou mohou být R/R agresivní lymfomy, kde RT slouží jako bridge ke CAR-T, zde někdy bývá nutné zvolit kontrahovaný režim z důvodu návaznosti převodu CAR-T.

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

- doporučeno zvážení režimu „boom-boom“ 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, 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[444,445,446,447,448]
- Samostatná kurativní RT stádia 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

[444]HOSKIN 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
[445]CIAMMELLA 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
[446]YAHALOM J *Radiotherapy of follicular lymphoma: updated role and new rules.* Curr Treat Options Oncol. 2014;15(2):262-268
[447]DABAJA B *Renaissance of Low-Dose Radiotherapy Concepts for Cutaneous Lymphomas.* Oncol Res Treat. 2017;40(5):255-260
[448]FASOLA 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 konsolidace 20 Gy/2 týdny (studie Duke University[449]
- 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 cribriformis, 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

[449] *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**.

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, tříslo** - na zádech, ruce za hlavou spojené za lokty

XIV.3.1.2 Provedení plánovacího CT

- řezy po 2 - 5 mm s/bez aplikace kontrastní látky dle zvyklostí RT pracoviště
- aplikace kontrastní látky je vhodná zejména v indikaci RT residuálního mediastinálního a ostatních reziduálních tumorů
- 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 pacientů[450]

[450] AZNAR 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, léčba dle analog studie GHSG HD17, 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)

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: tj. 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 (SA + 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 limity[451]

Plíce:

- optimální D_{mean}< 10 Gy (dle doporučení ILROG), vzít v potaz předchozí systémovou léčbu: pacienti s RR lymfomy po salvage CHT a ASCT jsou ve vyšším riziku vývoje pneumonitidy, dále pacienti po pneumotoxické léčbě zahrnující bleomycin, busulfan, gemcitabin, brentuximab
- maximální přípustná D_{mean} < 13,5 Gy,V5 < 55 % (nejsilnější prediktor rizika vývoje radiační pneumonitis)[452]

Mícha - D_{max} < 44 Gy
Mamma:

- optimální D4 Gy < 5%
- zvážení optimalizace techniky D4 Gy = 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

[451]DABAJA 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
[452]PINNIX CC, SMITH GL, MILGROM S et al. *Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92(1):175-182

XIV.3.3.2 Uvažované limitní dávky a objemy[429]

	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 dávkám na rizikové orgány:
Přístup k RT hematoonkologických 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 (výjimkou jsou objemné cílové léze často v rámci R/R onemocnění v rizikových oblastech jako je mediastinum, retroperitoneum a další…). Stoupá však důraz kladený na minimalizaci dlouhodobých následků RT. Výskyt těchto komplikací nevykazuje plato a stoupá kontinuálně v čase po ukončení onkologické léčby.

Srdce (ICHS, chlopenní vady a arytmie):[453,454,455,456]

- 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

[453]MARALDO 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
[454]Van 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
[455]CUTTER DJ, SCHAAPVELD M, DARBY SC et al. *Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma.* J Natl Cancer Inst 2015;107(4)
[456]HAHN 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

- 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 5Gy, a objem levostranného ramus circumflex, který obdrží dávku 20 Gy)

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) = 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)[457]

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 předléčeni 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).

---

[457] *https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf*

- K dispozici jsou konsenzuální ILROG guidelines pro protonovou RT mediastinální lokalizace lymfomů dospělých.[458] 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

.

[458]DABAJA 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.1.1 Klinická stádia maligních lymfomů u dětí

Klinická stadia 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, mnoholožiskové postižení skeletu.
Stadium IV	postižení kostní dřeně (< 25 %) a/nebo infiltrace CNS

<u>Definice orgánového postižení</u>

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/mm^3 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 scintigrafickém 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 morfologií 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

XV.2 Nehodgkinské lymfomy 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.2.1 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).

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: dexametason, vinkristin, metotrexát, cyklofosfamid, cytarabin, metotrexát intratékálně HR2 blok: dexametason, vindesin, metotrexát, daunorubicin, ifosfamid, metotrexát intratékálně
Protokol II (pacienti stadia III+IV)	Dexametason, vinkristin, doxorubicin, cyklofosfamid, cytarabin, 6-thioguanin, metotrexát intratékálně
Udržovací léčba	6-merkaptopurin a metotrexát per os

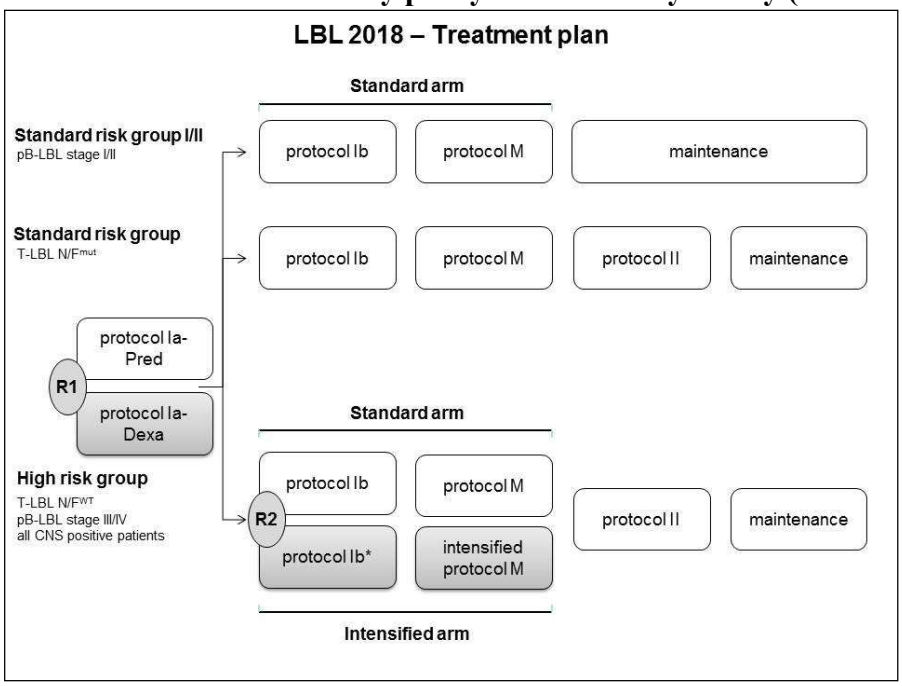
Hlavní cíle Studie LBL 2018:

- Zavedení nového stratifikačního systému založeného na vyšetření mutací NOTCH1 a FBXW7 pro T-LBL a rozsahu onemocnění pro pB-LBL 1.[459]
- 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.[460]
- 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).
- Substituce asparaginázy E. coli pomocí PEG asparaginázy, která bude podávána ve 14denních intervalech bez přerušení (protokol Ia / b; žádná asparagináza v prot. II).

[459] BONN 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

[460] LANDMANN E, BURKHARDT B, ZIMMERMANN M et al. *Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children.* Haematologica 2017;102:2086-2096

Obrázek 1: Schéma léčby pro lymfoblastové lymfomy (Studie LBL 2018)



XV.2.2 Difuzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu

- Pacienti jsou rozděleni do **5 léčebných skupin** v závislosti na rozsahu onemocnění a hladině laktátdehydrogenázy (LDH).[461]

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

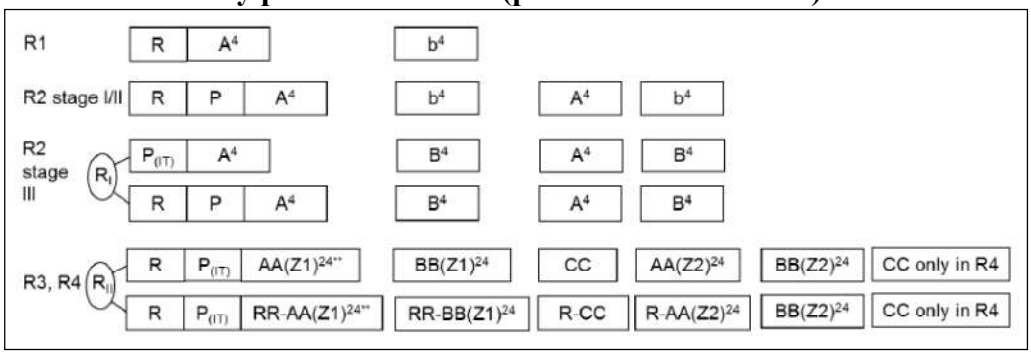
Imunochemoterapie zralých B-buněčných NHL/ALL probíhá v jednotlivých blocích s 10 - 14denní pauzou a trvá 2 až 6 měsíců. Schéma studie B-NHL 2013 je zobrazeno na obrázku č. 1.

- **Skupina R1, R2 stadium I/II** (lokalizovaný B-NHL): antracykliny jsou nahrazeny 1 dávkou rituximabu před zahájením chemoterapie (rituximab window).[462]
- **Skupina R2 stadium III** (méně pokročilým B-NHL): v roce 2022 byla ukončena randomizace - všichni pacienti ve skupině R2 stadium III dostanou 4 cykly standardní chemoterapie.
- **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)

[461] WOESSMANN 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

[462] MEINHARDT 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

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
A^4	dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát 1 g/ m^2/4h, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
AA^{24}	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
B^4	dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát 1 g/ m^2/4h, cyklofosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednisolonu v den 2 cyklu
BB^{24}	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.2.3 Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL)

- Vysoce maligní lymfom, tvoří maximálně 3 % všech NHL v dětském věku.
- 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 %).[463]

Schéma léčby: COP + 6x rituximab + DA-EPOCH[464]

Léčivo	**Dávka (mg/m^2/den)**	**Způsob podání**	**Den podání**	**Opakování cyklu**
R-EPOCH				
rituximab	375	i.v.	1.den	à 3 týdny
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	

[463] SEIDEMANN 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

[464] WILSON 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.2.4 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.[465]

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 infiltrací výše uvedených rizikových orgánů	**6 bloků** chemoterapie (V-A-B-A-B-A-B)

[465] LE 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

XV.2.5 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 resekovaným onemocněním - „wait & watch“ strategie, chemoterapie až při relapsu onemocnění.
- Děti s pokročilým onemocněním se léčí jako zralý B-NHL.

XV.2.6 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.2.7 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 difuzní 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.

XV.3 Hodgkinův lymfom u dětí

Charakteristika skupiny

- Nově diagnostikovaní pacienti jsou léčeni podle **individuálně stanovené míry rizika:**
  - COG schéma - děti s nízkým* či vysokým rizikem

    *) děti s nízkým rizikem ještě dále rozděleny na skupinu s příznivou resp. nepříznivou prognózou na základě přítomnosti rizikových faktorů (mediastinální masa/"bulky" choroba tj. nad 6 cm, více než 3 postižené lymfatické oblasti, B symptomy, FW nad 50)
  - podle evropských protokolů do 3 skupin (děti nízkého, středního a vysokého rizika).
- Po společné indukční léčbě je další postup individualizován podle časnosti a stupně dosažené léčebné odpovědi (koncepce tzv. **„response based" terapie**). Zásadní je význam **posuzování léčebné odpovědi pomocí PET**.

XV.3.1 Severoamerický systém léčby (COG schéma)

XV.3.1.1 Léčba dětí s nízkým rizikem

Charakteristika skupiny

- klinické stadium I, II, A i B, non-bulky

Principy léčby (AHOD 2131 standardní rameno)

- iniciální podání 2 bloky málo intenzivní chemoterapie **ABVD** po pacienty s příznivou i nepříznivou prognózou (dle rizikových faktorů)
- Zhodnocení léčené odpovědi (**PET2**), následně:
  - Pacienti s iniciálně příznivější prognózou a dobrou odpovědí další 2 bloky ABVD, při pomalé odpovědi 2 bloky $BEACOPP_{esc}$ následované radioterapií (ISRT)
  - Pacienti s niciálně nepříznivou prognózou a dobrou odpovědí 4 bloky AVD, při pomalé odpovědi 2 bloky $BEACOPP_{esc}$ následované radioterapií (ISRT)

Schéma léčby dětí s HL nízkého rizika dle COG			
Úvodní léčba			
2 x ABVD			
PET2			
příznivější prognóza		nepříznivá prognóza	
RER (rychlá časná odpověď)	SER (pomalá časná odpověď)	RER (rychlá časná odpověď)	SER (pomalá časná odpověď)
2 x ABVD	**2 x $BEACOPP_{esc}$**	**4 x AVD**	**2 x $BEACOPP_{esc}$**
	ISRT		**ISRT**

XV.3.1.2 Léčba dětí s vysokým rizikem

Charakteristika skupiny

- klinická stadia IIB bulky a vyšší

Principy léčby (AHOD1331, rameno Bv-AVE-PC)

- Základem léčby je **5 bloků chemoterapie BV-AVEPC** (kombinace chemoterapeutik s brentuximab vedotinem)
- Dle výsledku zhodnocení léčené odpovědi po druhém bloku (**PET2**) následně radioterapie (ISRT) cílená na oblasti pomalé odpovědi (SRL) a bulky choroby

Schéma léčby dětí s HL vysokého rizika dle COG
2 x BV-AVEPC
PET2
3x BV-AVEPC
ISRT

XV.3.2 Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C2)

Stratifikace pacientů

TL-1:	stadium IA/IB/IIA , FW< 30 a objem nádoru < 200 ml
TL-2:	stadium IA/IB/IIA, chybějící FW, nebo FW ≥ 30 nebo objem nádoru ≥ 200 ml stadium IAE/IBE/IIAE/IIB/IIIA
TL-3:	stadium IIBE stadium IIIAE stadium IIIB stadium IV

Chemoterapie

Léčebná úroveň **TL-1 (stadium I, IIA, bez rizikových faktorů)**: **2-3 cykly** chemoterapie

- 2x OEPA + 1x COPDAC-28 při dostatečné odpovědi na ERA PET vyšetření
- 2x OEPA + radioterapie při nedostatečné odpovědi na ERA PET vyšetření

Léčebná úroveň **TL-2**: **4 cykly** chemoterapie

- 2x OEPA + 2x COPDAC-28 při dostatečné odpovědi na ERA PET vyšetření
- 2x OEPA + 2x DECOPDAC-21 při nedostatečné odpovědi na ERA PET vyšetření + radioterapie při nedostatečné odpovědi na LRA PET vyšetření

Léčebná úroveň **TL-3**: **6 cyklů** chemoterapie

- 2x OEPA a 4x COPDAC-28 při dostatečné odpovědi na ERA PET vyšetření
- 2x OEPA + 4x DECOPDAC-21 při nedostatečné odpovědi na ERA PET vyšetření + radioterapie při nedostatečné odpovědi na LRA PET vyšetření

Schéma léčby dětí s HL podle studie EuroNet-PHL-C2					
TL 3 Vysoké riziko		**TL 2 Střední riziko**		**TL 1 Nízké riziko**	
2 x OEPA					
Časné zhodnocení léčebné odpovědi – ERA PET					
Dobrá odpověď	**Nedostačující odpověď**	**Dobrá odpověď**	**Nedostačující odpověď**	**Dobrá odpověď**	**Nedostatečná odpověď**
4 x COPDAC-28	**4 x DECOPDAC-21**	**2 x COPDAC-28**	**2 x DECOPDAC-21**	**1x COPDAC-28**	**Radioterapie 19,8 Gy na iniciální rozsah onemocnění**
Zhodnocení léčebné odpovědi po ukončení chemoterapie LRA PET					
Bez RT	**RT 30 Gy na LRA pozitivní reziduum**	**Bez RT**	**RT 30 Gy na LRA pozitivní reziduum**		

XV.3.3 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, případně pacienti nízkých klinických stadií po nekompletní resekci - léčba nízce intenzivní chemoterapií.
- Radioterapie je vyhrazena pouze pro pacienty s reziduem onemocnění i po skončení chemoterapie.
- Podmínkou úspěchu je **pečlivé hodnocení histologií**.

XV.3.4 Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí

Principy léčby

- 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.

XVI. Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby[466,467,468]

XVI.1 Cytostatika se specifickým opatřením při aplikaci

Bleomycin horečky; pneumotoxicita pod obrazem možného rozvoje hypersensitivní 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 mg/m^2) při nezajištěné alkalizaci a nízkém Ph moči (udržet pH moči $\geq$ 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[469]

---

[466] VOKURKA S et al. *Ošetřovatelské problémy a základy hemoterapie – učební texty a ošetřovatelské problémy nejen pro sestry z oboru hematologie a onkologie.* Galén 2005, ISBN: 8072622994

[467] VOKURKA S et al. *Postižení dutiny ústní onkologických pacientů.* CurrentMedia 2014, Praha, ISBN 978-80-260-6359-9

[468] ELAD 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

[469] WIDEMANNA B, ADAMSON P *Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity.* The Oncologist 2006; 11: 694–703

XVI.2 Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce

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
- podání prefáze kortikoidy
- 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 model[470], který byl vyvinut pro stanovení rizika u ambulantních nemocných s nádory léčených chemoterapií.

Charakteristika pacienta	Rizikové skóre
Lokalizace malignity ***velmi vysoké riziko*** (žaludek, slinivka) ***vysoké riziko*** (plíce, lymfomy, gynekologické nádory, močových měchýř, varlata)	 2 1
Hodnota trombocytů (před chemoterapií) ≥ 350 x 10^9/l	1
Hemoglobin < 100 g/l nebo užívání růstových faktorů erytrocytů (erytropoetin)	1
počet leukocytů (před chemoterapií) ≥ 11 × 10^9/l	1
Body mass index ≥ 35 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.

[470]KHORANA AA et al. *Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis.* Blood. 2008; 111: 4902–07

XVI.5 Transfuze erytrocytů a trombokoncentrátů

Kromě standardních kriterií 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 aplikací 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 transfuzí 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 granulopezy (G-CSF)

Využití G-CSF v profylaxi neutropénie po chemoterapii je všeobecně doporučováno (NCCN, ASCO, ESMO, EORTC) **u režimů s rizikem febrilní neutropénie 20 %**[471]. Mezi takto rizikové protokoly jsou zařazeny např. **DA-EPOCH-R, DHAP, ESHAP, CHOP, ICE, BEACOPP, ABVD atd.** Přesná specifikace je u jednotlivých protokolů – viz XXII

G-CSF profylaxi lze zajistit i v případě jiných protokolů chemoimunoterapie s přihlédnutím k **dalším rizikovým faktorům a podle individuáních 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 protrahovaným 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.

---

[471] AAPRO 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 erytropoezy (EPO)[472]

- 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**.[473]
- 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, včetně léčby bispecifickými protilátkami a CAR-T
- 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)

---

[472] AAPRO MS, LINK H. *September 2007 update on EORTC guidelines and anemia management with erythropoiesis-stimulating agents.* Oncologist 2008; 13 Suppl 3: 33-36

[473] BOKEMEYER 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,terapii bispecifickými protilátkami nebo po 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 pozitivity) je u imunosuprimovaných nemocných výrazně delší než u zdravé populace.
- V případě průkazu infekce SARS-COV-2 jsou tito 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 titr protilátek proti SARS-COV-2 jako kritérium pro podání vakcíny
- I u skupiny nemocných aktuálně léčených B-depleční terapií (zejména anti-CD20) je vakcinace doporučená, a to s vědomím, že míra protilátková 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 empirie[474], 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 cytostatik[475]. 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.

---

[474] MILOJKOVIC D, APPERLEY J. *How I treat leukemia during pregnancy.* Blood. 2014; 123: 974–984
[475] WEISZ 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 přerušení těhotenství z důvodu vysokého rizika poškození plodu). Z antracyklinů je za relativně nejméně bezpečný považován idarubicin s vyšší placentární prostupností a delším biologickým poločasem[476].

U některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství **rituximabu** byly hlášeny **přechodná deplece B buněk a lymfopenie** a přípravek by neměl podáván 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).[477] 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 granulopoezy 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 přerušení těhotenství.

---

[476] AMANT F *Safety of chemotherapy in pregnancy.* Clin Adv Hematol Oncol 2012; 10(4): 258-259

[477] CHAKRAVARTY 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.[478] 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 %.[479] 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 (difuzní 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), bispecifické protilátky, konjugované protilátky (polatuzumab vedotin, 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-PD-1 léčby (nivolumab, 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 léčby[480] 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)[481]

---

[478] *Nearly 27 million people aged 80 or over in the European Union 2016;* dostupné on-linehttp://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7672228/3-29092016-AP-EN.pdf/4b90f6bb-43c1-45ed-985bdfbe9564157a (25 November 2016, date last accessed)
[479] *The 2015 Ageing Report 2015;* dostupné on-linehttp://europa. eu/epc/sites/epc/files/docs/pages/ageing_report_2015_en.pdf (8 July 2016, date last accessed)
[480] BUSKE 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
[481] HAMAKER 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 zdatnosti[482]

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)[483,484,485]	

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/)*[486]

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

---

[482]HURRIA 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

[483]PROCTOR 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

[484]STARK 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

[485]*www.seer.cancer.gov*

[486]PALLIS 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, cisplatina, oxaliplatina)
- 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 geriatrii 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 III.3.7
- Tělesná zdatnost (ADL/activities of daily living/, sebeobsluha, IADL/instrumental/ – širší soběstačnost, PS ECOG/WHO, Karnofského skóre – viz III.3.5)
- Kognitivní funkce (Mini Mental State Examination – viz III.3.7)
- Deprese (Geriatric Depression Scale)
- Nutriční stav (BMI, úbytek váhy, dotazník nutrice)
- Polypragmazie
- 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 lymfomem[487]:

- 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 komorbidity.[488] Právě z intenzity terapie tito nemocní profitují. Stanovení léčebného cíle často volíme na základě tolerance 1. cyklu terapie. U nemocných s komorbiditami redukujeme 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 lymfomy mohou naopak dlouhodobě profitovat z pouhé observace, pokud se jedná o asymptomatické onemocnění, z radioterapie u lokalizovaného onemocnění nebo z nízce agresivní terapie u onemocnění se symptomy.[489]
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.[490]

---

[487] JANÍKOVÁ A *Ne-Hodgkinovy lymfomy v seniorském věku.* Onkologie 2017; 11(3): 128–133
[488] MORRISON 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
[489] CASTELLINO A, SANTAMBROGIO E, NICOLOSI M et al. *Follicular Lymphoma:The Management of Elderly Patient.* Mediterr J Hematol Infect Dis 2017; 9 (1): e2017009
[490] BUSKE 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 koncepty[491]

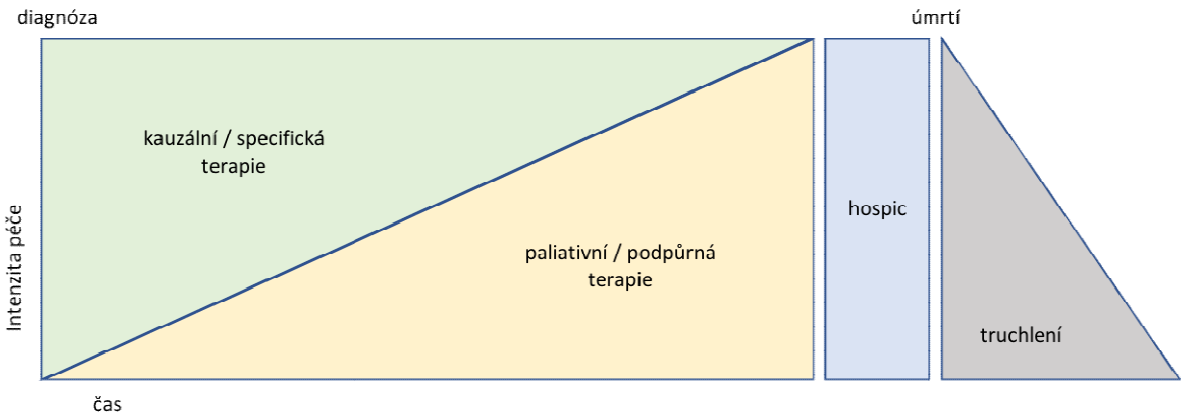
Paliativní medicína je specializovaný obor pečující o pacienty se závažným onemocněním. Prokazatelně zlepšuje kvalitu života prostřednictvím symptomatické léčby, léčby bolesti a úlevy od stresu a zátěže spojených se závažnou diagnózou. Je indikovaná současně s kurativní léčbou v kterémkoliv věku nebo 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 cílechpéče, 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.[492]

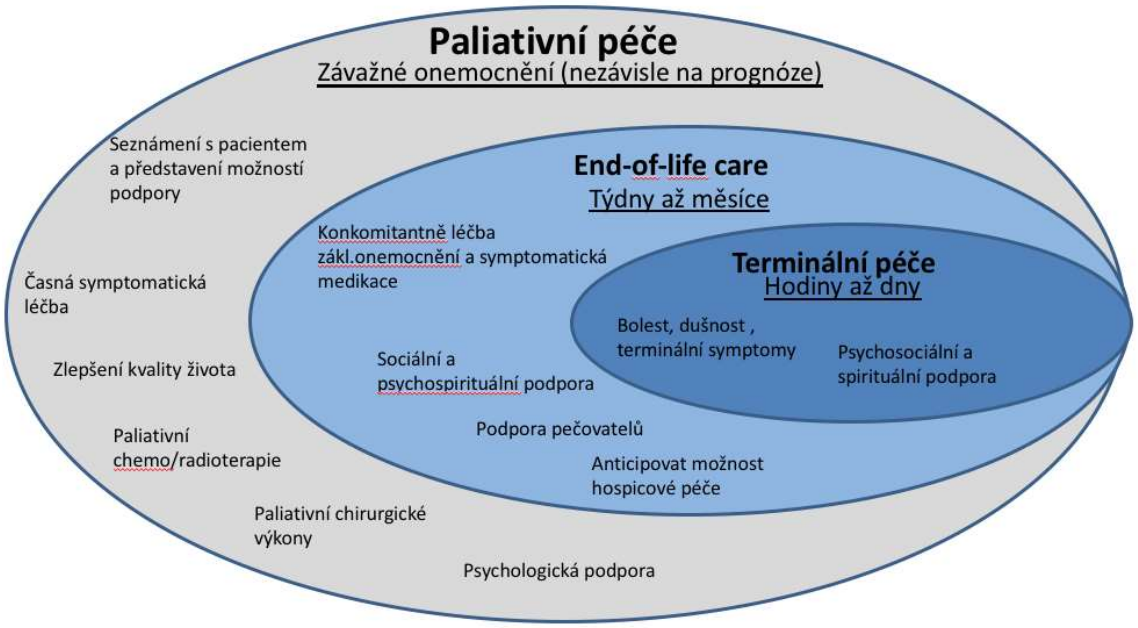
Základní charakteristiky paliativního přístupu jsou:

- včasná a dobře vedená komunikace o **cílech péče**,
- **léčba v souladu s hodnotami** a preferencemi pacienta
  zaměření na **kvalitu života**

[491] LEBLANC 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)
[492] LEBLANC 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.[493]



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).

[493] McDONALD 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.[494] U pacientů s hematoonkologickým onemocněním není zatím dostatečná evidence (Chapman EJ 2020[495]), opíráme se o extrapolaci onkologických dat[496,497,498,499,500,501] a o explorativní studie specifických potřeb pacientů s hematoonkologickým onemocněním.[502,503]

Recentně bylo publikováno několik sdělení popisující EOL u lymfomů a jiných hematologických malignit (Jennifer 2019, Urbanová 2020[504], Kouba 2020[505]). Intenzita léčby nakonci života pacientů s lymfomy je vysoká, až 90 % těchto pacientů umírá v nemocnici, přitom mnoho z nich ještě dostává intenzívní terapii (Urbanová 2020), přitom jen 41 % pacientů mělo paliativní péči (Jennifer 2019[506]). 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 hematoonkologii přítomen v týmu asi jako nutriční specialista (Le Blanc 2018[507]). Také nedostatečné využívání dříve vyslovených přání v hematoonkologii 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 2020[508]).

---

[494]NICKOLICH 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)
[495]CHAPMAN EJ et al. *Practic review: evidence based and effective management of pain in patients with advanced cancer.* Palliative Medicine, 2020, 34(4)
[496]BAKITAS M et al. *Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial.* JAMA302, 741–749 (2009)
[497]TEMEL 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)
[498]TEMEL JS et al. *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer.* N. Engl. J. Med.363, 733–742 (2010)
[499]BAKITAS 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)
[500]ADELSON, 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)
[501]SMITH 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)
[502]EL-JAWAHRI A et al. *Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial.* JAMA316, 2094 (2016)
[503]FLETCHER SA et al. *Intensity of end-of-life care for patients with myelodysplastic syndromes: Findings from a large national database.* Cancer122, 1209–1215 (2016)
[504]URBANOVÁ R, MACHOVÁ R, SZOTKOWSKÁ R et al. *Závěr života nemocných s nehodgkinským lymfomem, analýza souboru zemřelých během 6 let (2012–2017) na jednom pracovišti, integrace paliativní péče* Transfuze Hematol Dnes. 2020;26(2)
[505]KOUBA M, RUSINOVÁ K *Závěr života hematoonkologických pacientů v České republice a paliativní péče o ně v roce 2020*
[506]JENNIFER PHILIP et al. *Patterns of End-Of-Life Hospital Care for Patients With non-HodgkinLymphoma: Exploring the Landscape* Leuk Lymphoma 2019 Aug;60(8):1908-1916
[507]LEBLANC 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
[508]ODEJIDE OO, STEENSMA DP *Patients with haematological malignancies should not have tochoose 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	Zajištuje 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), geriatričtí 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, 2017[509])	

[509] LEBLANC 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.

Screening podpůrných/paliativních potřeb		
Potřeba	**Odůvodnění**	**Formulace otázky**
Porozumění diagnóze a prognóze	*Umožní zjistit významnou diskrepanci mezi reálnou a pacientem očekávanou prognózou, nebo vysokou míru úzkosti*	Jaká jsou Vaše očekávání od léčby? Jak to sám/sama (vnitřně) cítíte?
Informovanost	*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)*	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	*Zjišťuje míru úzkostných a depresivních symptomů a dalších potřeb (sociální, psychologické, atd.)*	Co je pro Vás v léčbě (v životě) nyní nejvíce náročné?
Znalost hodnot a preferencí pacienta	*Umožní nastavit adekvátní cíl a intenzitu léčby, která odpovídá hodnotám pacienta*	Co je pro Vás v tuto chvíli v životě důležité kromě léčby, která probíhá?
Spirituální potřeby	*Umožňuje včasné začlenění kaplana do péče*	Jak se má Vaše duše? Co Vám jde teď hlavou?
Odolnost	*Umožňuje pojmenovat zázemí pacienta a aktivovat/posílit podporu rodiny*	Co/kdo Vám (nejvíce) pomáhá v tom, abyste situaci zvládl/a?
Stres	*Umožňuje pacientovi zorientovat se a hierarchizovat „nemedicínské" potřeby*	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)[510,511,512]

Klinické a laboratorní kontroly:

- po dosažení CR 4x ročně á 3 měsíce po dobu prvních 2 let, dale á 6 měsíců do 5. roku, následně 1x ročně dlouhodobě.

Dle lokální praxe pracoviště je na zvážení radiologická kontrola nemoci pomocí CT/PET nebo CT 1x za 6-12 měsíců po dobu 2 let od ukončení léčby.

---

[510] TILLY 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
[511] EICHENAUER 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
[512] ZINZANI 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 pravidelné 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.3

XXI.1.2 Nekurabilní lymfomy

Nejčastěji se jedná o folikulární lymfom (grade 1-3A), lymfom z marginální zóny, lymfom z plášťových buněk, SLL atd. U těchto lymfomů je vyšší riziko relapsu a pravděpodobnost relapsu se zvyšuje v čase.[513,514,515]

Klinické a laboratorní kontroly:

- po lokální radioterapii: á 6 měsíců první 2 roky, následně 1x ročně
- po systémové imunochemoterapii: 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 cca 1x ročně.

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.

---

[513] DREYLING M, GHIELMINI M, RULE S et al. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma:ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up.* Ann Oncol 2016 Sep;27(suppl 5):83-90
[514] DREYLING M, CAMPO E, HERMINE O et al. *Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, tretament and follow-up.* Ann Oncol 2017 Jul 1;28(suppl 4):62-71
[515] ZUCCA 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 progrese

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.**

XXI.2.1 Sekundární malignity[516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527]

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 léčeni 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

---

[516]BLUHM 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
[517]MOSER 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
[518]VAN 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
[519]VAN LEEUWEN FE, NG AK. *Late sequale in Hodgkin lymphoma survivors.* Hematological Oncology 2017;35(S1):60-66
[520]NG AK, VAN LEEUWEN FE. *Hodgkin lymphoma: late effects of treatment and guidelines for surveillance.* Sem Hematol. July 2016;53(3)209-215
[521]HODGSON 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
[522]SCHAAPVELD M, ALEMAN BM, VAN EGGERMOND 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
[523]*NCCN. Cog. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf Version I 2018*
[524]ALEMAN BM, VAN DEN BELT-DUSEBOUT AW, KLOKMAN WI et al. *Long –term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease.* Clin Oncol 2003; 21(18):3431-3439
[525]ELKIN 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
[526]MARKOVÁ J, BALLOVÁ V, KRÁL Z et al. *Pozdní následky Hodgkinova lymfomu.* Transfuze a hematologie dnes 2008;14(1):150-153
[527]HOPPE RT, MAUCH PM, ARMITAGE JO et al. *Hodgkin Lymphoma.* 2nd Ed. Philadelhia: Lippincott Williams Wilkins 2007*:Chapter 23 – Late effects*

Riziko sekundárních malignit po léčbě lymfomu lze snižovat individualizací léčby, zejména volbou nejméně toxické účinné chemoterapie, redukcí dávky a rozsahu radioterapie a vyhýbáním se zbytečné kumulaci rizikových expozic. Důležitá je eliminace ovlivnitelných rizikových faktorů, především nekuřáctví, ochrana kůže před UV zářením, udržování přiměřené tělesné hmotnosti, pravidelná fyzická aktivita a omezení alkoholu.
Součástí následné péče má být edukace pacienta a účast v běžných populačních screeningových programech dle věku a pohlaví. U pacientů po rizikových léčebných expozicích je vhodný cílený intenzivnější screening zaměřený na časný záchyt sekundárních nádorů.

XXI.2.2 Kardiovaskulární (KV) komplikace[528]

Dlouhodobé kardiologické sledování po ukončení léčby je indikováno především u pacientů exponovaných antracyklinům a radioterapii hrudníku, u nichž riziko pozdní kardiotoxicity přetrvává celoživotně a může se manifestovat i desítky let po ukončení léčby. Intenzita sledování vychází z individuálního kardiovaskulárního rizika, typu protinádorové léčby a kumulativní expozice antracyklinům a radioterapii.

Také další moderní léčebné modality využívané v léčbě lymfomů mohou být spojeny s kardiovaskulárními komplikacemi, jejich charakter je však odlišný. U inhibitorů imunitních kontrolních bodů (anti-PD-1) se jedná zejména o časně vznikající imunitně zprostředkovanou myokarditidu a poruchy srdečního rytmu, které se objevují převážně během prvních týdnů léčby. CAR-T buněčná terapie je spojena především s akutními kardiovaskulárními komplikacemi v souvislosti se syndromem uvolnění cytokinů, zatímco inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK inhibitory) mohou zvyšovat riziko fibrilace síní, arteriální hypertenze a dalších arytmií. U těchto léčebných modalit se dlouhodobé sledování řídí především klinickým průběhem, přítomností přetrvávajícího kardiovaskulárního postižení a individuálním rizikovým profilem pacienta, nikoliv rutinními schématy celoživotního screeningu.

Současná doporučení ESC doporučují hodnotit kardiovaskulární riziko již před zahájením onkologické léčby, průběžně monitorovat známky kardiotoxicity během terapie a po jejím ukončení přehodnotit riziko pozdní kardiovaskulární toxicity. Postterapeutická stratifikace vychází ze vstupního kardiovaskulárního rizika, typu a kumulativní dávky protinádorové léčby, expozice radioterapii hrudníku, výskytu kardiotoxicity během léčby a kardiologického nálezu při jejím ukončení. Výsledná riziková kategorie následně určuje intenzitu dlouhodobého kardiologického sledování.

---

[528]ELBL L. *Pozdní následky kardiotoxicity.* Kardiol Rev Int Med 2017, 19 (1):22-29

XXI.2.2.1 Vyšetření po ukončení léčby antracykliny

Po ukončení léčby antracykliny je doporučeno přehodnotit individuální riziko pozdní kardiovaskulární toxicity. Kontrolní transthorakální echokardiografie by měla být provedena u všech pacientů léčených antracykliny za 12 měsíců od ukončení léčby. Další dispenzarizace se řídí rizikovou kategorií pacienta.

Pacienti s **vysokým nebo velmi vysokým rizikem pozdní kardiotoxicity** by měli být indkování k echokardiografickému vyšetření 3 měsíce, 1 rok, 3 roky, 5 let od ukončení léčby akaždých 5 let dlouhodobě.

Stanovení rizikových faktorů v době ukončení léčby pro vývoj kardiovaskulárních komplikací
Vysoké riziko
• Vysoké a velmi vysoké riziko KV toxicity dle doporučení HFA-ICOS. • Specifická protinádorová léčba s prokázaným vysokým rizikem pozdních kardiovaskulárních komplikací: – doxorubicin ≥ 250 mg/m² – radioterapie s průměrnou dávkou na srdce (MHD) > 15 Gy – doxorubicin > 100 mg/m² současně s RT s MHD 5 – 15 Gy – vysoce rizikoví pacienti po transplantaci krvetvorných buněk • Střední nebo závažná CTR-CVT v průběhu léčby nádoru (především CTRCD), s biologickou léčbou (ICI) související myokarditida, arytmie nebo závažná cévní toxicita (AKS, mozková příhoda, onemocnění periferních cév) • Nové kardiovaskulární symptomy nebo asymptomatické abnormality zjištěné echokardiografickým vyšetřením nebo stanovením sérových koncentrací kardiomarkerů v době ukončení terapie

Vysvětlivky: AKS – akutní koronární syndrom, CTR-CVT – kardiovaskulární toxicita související s protinádorovou léčbou, CTRCD – srdeční dysfunkce v důsledku protinádorové terapie, GVHD – reakce štěpu proti hostiteli, HFA-ICOS – Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society, ICI – inhibitory kontrolních bodů imunity
KV – kardiovaskulární, KVO – kardiovaskulární onemocnění, MHD – střední dávka ozáření srdce, RT – radioterapie

Rizikové kategorie pro asymptomatické nemocné po onkologické terapii	
Riziková kategorie	**Charakteristika pacienta**
Velmi vysoké riziko	• Velmi vysoké riziko KV toxicity před zahájením onkologické léčby • Doxorubicin ≥ 400 mg/m² • RT > 25 Gy MHD • RT > 15 – 25 Gy MHD + doxorubicin ≥100 mg/m²
Časné vysoké riziko (< 5 let po terapii)	• Vysoké vstupní KV riziko • Symptomatická nebo asymptomatická střední až závažná CTRCD během onkologické léčby • Doxorubicin 250 – 399 mg/m² • Vysoce riziková transplantace krvetvorných buněk
Pozdní vysoké riziko	• RT 15 – 25 Gy MHD • RT 5 – 15 Gy MHD + doxorubicin ≥ 100 mg/m² • Špatně kontrolované KV rizikové faktory
Střední riziko	• Střední vstupní KV riziko • Doxorubicin 100 – 249 mg/m² • RT 5 – 15 Gy MHD • RT < 5 Gy MHD + doxorubicin ≥100 mg/m²
Nízké riziko	• Nízké vstupní KV riziko a normální nález při ukončení onkologické léčby • Mírné CTRCD v průběhu léčby s ústupem při ukončení terapie • RT < 5 Gy MHD • Doxorubicin <1 00 mg/m²

Zkratky: CTRCD – srdeční dysfunkce v důsledku protinádorové terapie; KV – kardiovaskulární; RT – radioterapie; Gy – gray; MHD – střední dávka ozáření srdce; GVHD – reakce štěpu proti hostiteli.

XXI.2.2.2 Doporučené dlouhodobé kardiologické sledování po ukončení léčby

XXI.2.2.2.1 Pacienti s nízkým a středním rizikem

- klinická kontrola a pravidelné hodnocení kardiovaskulárních rizikových faktorů1x ročně;echokardiografie za 12 měsíců od ukončení léčby a dále pouze při nově vzniklých obtížích nebo klinickém podezření na kardiální postižení

XXI.2.2.2.2 Pacienti s vysokým a velmi vysokým rizikem

- celoživotní kardiologické sledování, klinické vyšetření a kontrola kardiovaskulárních rizikových faktorů 1 x ročně (arteriální hypertenze, dyslipidemie, diabete mellitus, hmotnost, nekuřáctví, hmotnost)

- echokardiografické vyšetření po 3 měsících, dále po 1, 3 a 5 letech od ukončení léčby a následně každých 5 let; zvážení stanovení natriuretických peptidů a srdečních troponinů při kontrolách podle klinické situace.

- pacienti po radioterapii hrudníku by měli být dlouhodobě sledováni také z hlediska ischemické choroby srdeční, chlopenních vad a poruch převodního systému, jejichž incidence narůstá s časem od ukončení léčby.

Kumulativní dávky antracyklinových režimů				
Režim	Antracyklin	Dávka na cyklus (mg/m²)	Typický počet cyklů	Kumulativní dávka (mg/m²)
ABVD	Doxorubicin	50	2 / 4 / 6	100 / 200 / 300
BrECADD	Doxorubicin	40	4 / 6	160 / 240
eskBEACOPP	Doxorubicin	35	4 / 6	140 / 210
CHOP	Doxorubicin	50	4 / 6 / 8	200 / 300 / 400
miniCHOP	Doxorubicin	25	6	150
maxiCHOP	Doxorubicin	75	3 / 6	225 / 450
CHOEP	Doxorubicin	50	6	300

XXI.2.3 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.3.4. 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.2.4 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 až 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)
- vysokodávkovaná terapie, transplantační režimy
- alogenní transplantace

Rizikové faktory pro rozvoj plicní toxicity:

- kouření
- radioterapie mediastina
- léčba bleomycinem (dávka > 400 mg) (18 – 28 %)
- věk > 50 let

XXI.2.5 Poškození činnosti ledvin

Renální insuficience (u 11 % nemocných po léčbě) se objevuje především po:

- platinových režimech, ifosfamidu
- autologní transplantaci PKB
- radioterapii na oblast břicha
- nefrektomii

XXI.2.6 Poškození kostí

Kostní poškození může být způsobeno:

- přímým efektem radioterapie
- po kortikoidech (většinou součástí léčebných schémat)
- po methotrexátu
- autologní transplantaci, celotělovém ozáření
- gonadálním selhání
- po chronické GVHD

XXI.2.6.1 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 deprivační léčba, 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 a 6 měsíci léčby.

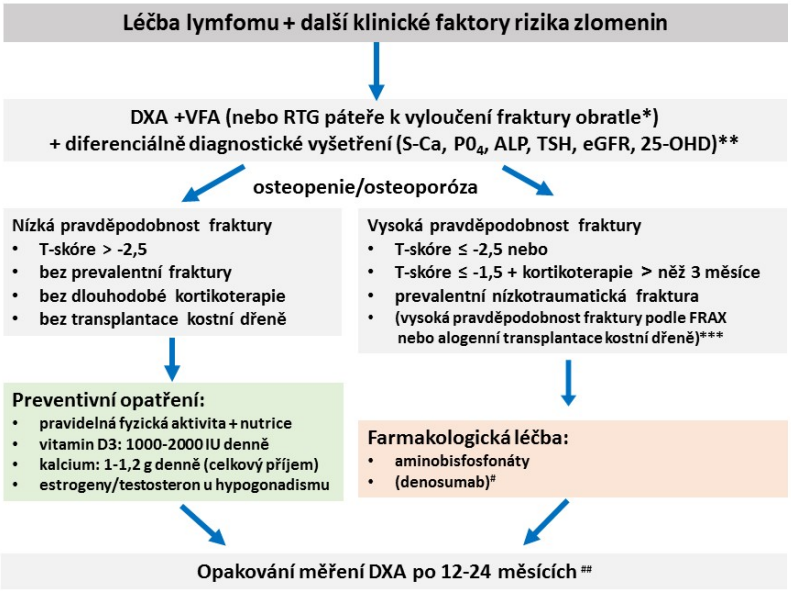
**vyšší riziko osteoporózy a zlomenin je u alogenní transplantace (reakce štěpu proti hostiteli, glukokortikoidy a inhibitory calcineurinu, renální insuficience, deficit vitaminu D, léčba G-CSF, renální ztráty Mg a Ca).

XXI.2.6.2 Inidikace 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.2.6.3 Návrh pracovního algoritmu vyšetření pro diagnostiku a léčbu osteoporózy



* **VFA**: vertebral fracture assessment: hodnocenímorfometrie 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 osteopenii, pokud neužívají dlouhodobě glukokortikoidy nebo neprodělali zlomeninu.

XXI.2.7 Poškození nervového systému

Vzniká u 13 % nemocných nejčastěji po:

- chemoterapii (vinkristin, vinblastin, platina)
- radioterapii
- léčbě některými léčivy (analgetika, antiemetika)
- terapii imunokonjugáty (brentuximab vedotin)
- 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.2.8 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 karciomu.

Poškození funkce štítnice bývá po:

- radioterapii krku, včetně celotělového ozáření
- totální thyreoidektomii
- alogenní transplantaci

XXI.2.9 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 léčb**y 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.2.10 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 s mediánem trvání 7 - 8 dní.
- **Neurotoxicita (ICANS**) - rozvíjí se variabilně v závislosti na podaném CAR-T produktu během 1 - 14 dnů (medián 6 dní) po infuzi CAR-T produktu, doba jeho trvání je různá (medián 7 dní) v rozmezí 1 - 262 dnů; pozdní neurotoxicita (po dni 30) je méně častá.
- **Pancytopenie** – je obvykle chronická, ale nebývá hluboká. Substituce se řídí standardními doporučeními (podávají se deleukotizované a ozářené deriváty).
- **Hypogamaglobulinemie** – doporučuje se podávat substituční dávku imunoglobulinů při IgG ≤ 4 g/l + současné závažné/recidivující infekci nebo v období respiračních nákaz, dále při hodnotě < 3 g/l bez anamnézy infekce
- **Febrilní neutropenie a infekce** jsou řešeny dle příslušných doporučených postupů
- **Hemofagocytární lymfohystiocytóza/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 a v rámci *Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomy a akutní lymfoblastickou leukemií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025*.[529]

Pomocníkem při hodnocení mohou být některé aplikace, jako například CARTOX.

[529] FOLBER F. et al. *Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomy a akutní lymfoblastickou leukemií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025* Transfuze a Hematologie Dnes 2025; 31 (4): 317-324

XXI.3 Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu

Doporučení pro sledování pozdních následků po léčbě HL se řídí zejména typem a rozsahem předchozí léčby, ozařovanou oblastí, dávkou radioterapie a věkem pacienta v době léčby. Některá doporučení vycházejí z dat pro pacienty léčené v dětském, adolescentním nebo mladém dospělém věku, jsou proto relevantní i pro mladé pacienty s HL.[530]

Kardiovaskulární sledování – kardiotoxicita

Po ukončení onkologické terapie má být KV riziko znovu přehodnoceno podle vstupního rizika, typu a intenzity podané léčby, kumulativních dávek, případné radioterapie v oblasti srdce, výskytu kardiovaskulární toxicity během léčby a aktuálního klinického, laboratorního a echokardiografického nálezu.

Po kardiotoxické léčbě (antracykliny) nebo radioterapii hrudníku je indikováno sledování kardiologem, obvykle s kontrolou za 3 měsíce a 1 rok po ukončení léčby, dále dle restratifikace kardiovaskulárního rizika po léčbě. Echokardiografie by se měla provádět u vysokého rizika po 3 měsících od ukončení léčby, dále 1, 3, 5 let po ukončení léčby a poté á 5 let dlouhodobě; při patologických nálezech dle kardiologa; event. v kombinaci s funkční (zátěžovou) spiroergometrií až dle indikace kardiologa.

Plicní toxicita:
Dle stavu nemocného a typu léčby funkční vyšetření plic s difúzí CO: **1 rok po terapii a poté jen** při patologickém nálezu nebo klinických potížích. (dušnost, kašel, snížená tolerance zátěže).
Vyšetření je vhodné zejména po léčbě obsahující pneumotoxická cytostatika, především bleomycin, dále po vysokodávkované chemoterapii/transplantačních režimech nebo po radioterapii mediastina/plicní oblasti. Další sledování plicních funkcí má být vedeno individuálně a je indikováno při patologickém nálezu nebo obtížích pacienta

Vyšetření štítné žlázy
TSH, fT4 – kontroly **1x ročně** (riziko postradiační hypothyreózy – velmi časté)

Sekundární malignity
Riziko Ca prsu po radioterapii mediastina (≥ 10 Gy), podklíčků a axil (mammologické vyš., preferenčně MRI, event. mammografie, UZ)
Ženám léčeným radioterapií v oblasti hrudníku, zejména pokud byla radioterapie podána před 30. rokem věku a zahrnovala prsní tkáň, má být nabídnuta účast v intenzivním screeningovém

[530] VAN KALSBEEK RJ, ESSIAF S, GRABOW D, et al. *European PanCare Follow Up Recommendations for surveillance of late effects of childhood, adolescent, and young adult cancer*. Eur J Cancer. 2021;154:316–328

programu ve specializovaném centru. Screening se zahajuje od 25 let věku nebo 8 let po ukončení radioterapie, podle toho, co nastane později. Doporučeno je samovyšetření každý měsíc a zobrazovací vyšetření prsů každých 6 měsíců, kdy se střídá magnetická rezonance (MR mamografie) s mamologickým vyšetřením tak, aby každé vyšetření bylo prováděno 1x ročně. Mamografické a UZ vyšetření je indikováno mamologem dle věku nemocné a denzity mléčné žlázy (většinou do 40 let UZ vyšetření a od 40 let mamografie). Ultrazvukové vyšetření prsů není rutinní náhradou MR nebo mamografie a má být indikováno individuálně. Riziko přetrvává i po 60. roce věku, proto se screening neukončuje a přechází do standardního/zesíleného screeningu dle rizika. Karcinom prsu vzniklý v tomto kontextu má horší prognózu ve srovnání se sporadickým karcinomem, proto je zásadní časný záchyt.

Bližší informace najdete na www.mamo.cz

Ca kolorekta (po radioterapii na oblast břicha, malé pánve a třísel)

U pacientů po radioterapii břicha, pánve nebo paraaortálních/ilických oblastí či třísel zahrnující kolon nebo rektum, zejména při dávce ≥ 30 Gy a/nebo při léčbě v mladém věku, se doporučuje zvážit intenzivní screening kolorektálního karcinomu kolonoskopií. Kolonoskopické sledování se zahajuje 5 let po ukončení radioterapie nebo od 30 let věku, podle toho, co nastane později, dále každých 5 let. Při patologickém nálezu se další interval řídí doporučením gastroenterologa. Alternativou koloskopie je provádění testu na okultní krvácení á 3 roky, ale preferována je koloskopie.

Gonadální toxicita:

muži: spermiogram, 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 či každoročně po přehodnocení rizika po kardiotoxické léčbě (antracykliny).

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	**Ženy po RT oblasti hrudníku před 30. rokem:** intenzivní screening ve specializovaném centru, zahájení: od 25 let nebo 8 let po RT, podle toho, co nastane později; samovyšetření: 1× měsíčně, zobrazovací vyšetření: á 6 měsíců (střídání MR mamografie a mamologického vyšetření, každé 1× ročně) - mamografie/UZ dle věku a denzity žlázy, podle indikace mamologa, screening dlouhodobý, bez ukončení v 50 – 60 letech - dále standardní nebo zesílený režim podle rizika									
	Po radioterapii břicha/pánve zahrnující střevo/rektum: koloskopie	U pacientů po RT břicha/pánve, třísel zahrnující střevo či rektum, zejména při dávce ≥ 30 Gy, se doporučuje kolonoskopický screening od 30 let věku nebo 5 let po RT, podle toho, co nastane později, dále každých 5 let. Alternativou koloskopického vyšetření je vyšetření okultního testu každé 3 roky, ale preferována je koloskopie.									
Kardiovas-kulární onemocnění po léčbě antracykliny a/nebo radioterapii na hrudník[531]	EKG a ECHO event. zátěžové EKG	Po kardiotoxické léčbě (antracykliny) nebo radioterapii hrudníku je indikováno sledování kardiologem, obvykle s kontrolou za 3 měsíce a 1 rok po ukončení léčby a následně dlouhodobě. Echokardiografie by se měla provádět u vysokého rizika 1, 3, 5 let po ukončení léčby a poté á 5 let dlouhodobě; při patologických nálezech dle kardiologa. Kombinace s event. funkční (zátěžovou) spiroergometrií dle indikace kardiologa.									
	Po radioterapii krku: UZ karotid										X dále á 10 let
	Kardiovakulární rizikové faktory (TK, lipidogram, hmotnost, glykemie)	1x ročně cestou praktického lékaře dlouhodobě a od 5. roku od ukončení radioterapie hrudníku									
Endokrino-patie	**Po radioterapii krku:** TSH, při abn. fT3, fT4	1x ročně									
Amenorea/ předčasné ovariální selhání	Gynekologie, osteologie	Dle doporučení specialistů									
Plicní toxicita (neomycin, vysokodávkovaná terapie, transplantační režimy)		Individuálně lze zvážit funkční vyšetření plic včetně difuzní kapacity plic cca 1 rok po ukončení terapie. Další kontroly jsou indikovány při patologickém nálezu nebo obtížích pacienta.									

[531] PUDIL R, TÁBORSKÝ M, MELENOVSKÝ V, LINHART A, WIDIMSKÝ P, et al. *Doporučené postupy Evropské kardiologické společnosti pro kardioonkologii z roku 2022 vypracované ve spolupráci s European Hematology Association (EHA), European Society forTherapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) a International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností*. Cor Vasa. 2023;65(2):e117–e196

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-CHOP 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-miniCHOP 21				
cyklofosfamid	400	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	25	i.v.	1.den	
vinkristin	1 mg	i.v.	1.den	
prednison	40 mg	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 5µg/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	
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
R-CHOP + tafasitamab + lenalidomid				
Stejně jako **R-CHOP 21** +				
tafasitamab	12	i.v.	1., 8. a 15. den	à 3 týdny
lenalidomid	25 mg	p.o.	1. – 10. den	
Pola-RCHP				
polatuzumab vedotin	1,8	i.v.	1. den	à 3 týdny
rituximab	375	i.v.	1. den	
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	
doxorubicin	50	i.v.	1. den	
prednison	100 mg	p.o.	1. – 5. den	
G-CHOP				
CHOP-21 jako v režimu R-CHOP				
obinutuzumab	1000 mg	i.v.	Cyklus 1: 1., 8. a 15. den	à 3 týdny
			Další cykly: 1. den	
G-CVP				
CVP jako v režimu R-CVP				
obinutuzumab	1000 mg	i.v.	Cyklus 1: 1., 8. a 15. den	à 3 týdny
			Další cykly: 1. den	
G-benda				
obinutuzumab	1000 mg	i.v.	Cyklus 1: 1., 8. a 15. den	à 4 týdny
			Další cykly: 1. den	
bendamustin	90	i.v.	1. a 2. den	

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
CHOP-L pro NK/T lymfomy				
Cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	á 3 týdny
Adriamycin	50	i.v.	1. den	
Vincristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
Dexamethason	10 absolutně	i.v.	1. - 8. den	
L-asparagináza	6000 U	i.v.	2. - 8. den	
Pozn: při pozitivním intradermálním testu na E. coli je doporučena peg-asparagináza 2500 U/m^2 i.m. den 2 *Pozn.:* 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	i.v.	1. den	á 3 týdny
Etoposid	50	i.v.	1. - 4. den	
Doxorubicin	10	i.v.	1. - 4. den	
Vincristin	0,4	i.v.	1. - 4. den	
Cyklofosfamid	750	i.v.	5. den	
Prednison	60 mg fixní dávka	p.o.	1. - 5. den 2x denně	

Pozámky:

- Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuse, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m2, atd.)
- Výše uvedenou infusi nutno podávat do centrální kanyly
- Cyklofosfamid v 1hodinové infusi
- filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC > 5x 10^9/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6
- kontrola KO+diff 2x týdně
- 6 - 8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise).

U HIV-pozitivních pacientů: Rituximab 375 mg/m^2 den 1+5, Methotrexát 12 mg intrathekálně den 1+5 od 3. cyklu (6 dávek), 3 - 6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise)

Úpravy dávkování:
Nadir ANC nepoklesne pod 0,5 x 10^9/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %
Nadir ANC <0,5 x 10^9/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu
Nadir ANC <0,5 x 10^9/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů < 25x 10^9/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
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 – 4 týdny 6 – 8 cyklů
cyklofosfamid	100 2x denně	p.o.	1. – 5. den	
dexametazon	20 mg fixní dávka	i.v.	1. den	
BDR pro WM				
bortezomib	C 1: 1,3 C 2 - 5: 1,6	s.c.	C 1: den 1, 4, 8 a 11 C 2 – 5: den 1, 8, 15, 22	à 4 týdny
dexamethason	40 mg fixní dávka	i.v./p.o.	C 2 a 5: den 1, 8, 15, 22	
rituximab	375	i.v.	C 2 a 5: den 1, 8, 15, 22	
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 ** V případě WM 4 - 6 cyklů				
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	
R-ABVD				
Standardní ABVD				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 4 týdny
BEACOPP eskalovaný				
cyklofosfamid	1250	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	35	i.v.	1. den	
etoposid	200	i.v.	1. - 3. den	
prokarbazin	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 procarbazinu je podáván dakarbazin 250 mg/m^2 i.v. den 2 a 3. Výhodou je nižší hematologická toxicita.

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BV-AVD (A-AVD)				
brentuximab vedotin	1,2 mg/kg	i.v.	1. a 15. den	à 4 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	
Nivo-AVD				
nivolumab	240 mg	i.v.	1. a 15. den	à 4 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	
BrECADD				
brentuximab vedotin	1,8 mg/kg max 180 mg	i.v.	den 0	à 3 týdny
cyklofosfamid	1250	i.v.	den 1	
doxorubicin	40	i.v.	den 1	
etoposid	150	i.v.	den 1 - 3	
dacarbazin	250	i.v.	den 2 - 3	
dexamethason	40 mg	p.o.	den 1 - 4	
G-CSF obligatorně den 5 - 9				

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
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				
Modifikovaný režim SMILE pro NK/T lymfomy (mladší pacienti)				
metotrexát	2000	i.v	den 1	à 3 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	
Peg-asparagináza	1500 U/m^2, max 3650 U	i.v.	den 8	
obligatorně G-CSF s.c. nebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5x 10^9/l 4-6 cyklů, **lokální radioterapie 45 Gy** po 2. cyklu (lokalizované onemocnění) nebo 3.-4. cyklu (pokročilá stádia)				
Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
CMED pro MF/SS				
cyklosfosfamid	500	i.v.	den 1	à 3 týdny
metotrexát	1000	i.v	den 1	
leukovorin	4x 15 mg	i.v. nebo p.o.	24 h po ukončení MTX do jeho vyloučení	
etoposid	100	i.v.	den 1 - 3	
dexametason	40 mg/den	i.v. nebo p.o.	den 1 - 5	
BBV pro MF/SS				
bendamustin	90	i.v.	den 1 a 2	à 3 týdny
brentuximab vedotin	1,8 mg/kg	i.v	den 1	
Zvážit profylaxi Pneumocystis				

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
AspaMetDex				
Escherichia coli l-asparagináza	6000 U/m^2	i.m.	den 2, 4, 6 a 8	à 3 týdny
metotrexát	3000	i.v	den 1	
dexamethason	40 mg	p.o.	den 1 - 4	

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	
uroprotekce: **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 > 4x 10^9/l *nebo* 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
cytosinarabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexametazon	40	i.v.	1.- 4.den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10^9/l *nebo* pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.				
R-ESHAP 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	
cytosinarabinosid	2000	i.v.	5. den	
methylprednisolon	500 mg/den	i.v.	1. – 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x 10^9/l *nebo* 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 *nebo* 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
oxaliplatina	130	i.v.	1. den	
cytosinarabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexamethason	40 fixní dávka	i.v.	1. - 4. den	
+ **obligatorně G-CSF** filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie *nebo* 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. den	
mesna	400	i.v.	1. - 5. den*	
etoposid	150	i.v.	1. - 3. den	
methotrexát	3000	i.v.	5. den**	
+ **obligatorně G-CSF** filgrastim 5 µg/kg od 10. dne chemoterapie *nebo* 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				
cytosinarabinosid	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	i.v.	1. – 4. den	à 3 týdny
mesna	2600	i.v.	1. – 4. den	
gemcitabin	800	i.v.	1. – 4. den	
vinorelbin	20	i.v.	1. den	
prednison	100 mg fixní dávka	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	48	p.o.	1. den	
alternativně	20 mg	i.v.	1. den	
prednison	100 mg	p.o.	1. – 4. 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 *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den				
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 *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den				
R-DeVIC				
rituximab	375	i.v.	den 0	à 3 týdny
karboplatina	300	i.v.	den 1	
ifosfamid	1500	i.v.	den 1 - 3	
etoposid	100	i.v.	den 1 - 3	
dexamethason	40 mg	i.v. nebo p.o.	den 1 - 3	
uroprotekce: **mesna** 30 min. před podáním, 4. a 8. hodinu po podání ifosfamidu **antiinfekční profylaxe:** cotrimoxazol, acyklovir nebo valaciclovir				
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-GEMOX				
rituximab	375	i.v.	den 0	à 2 týdny
gemcitabine	1000	i.v.	den 1	
oxalipatin	100	i.v.	den 1	

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BR – polatuzumab vedotin				
rituximab	375	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				
R^2				
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	
Pembro-GVD (při podání bez pembrolizumabu se dávky GVD nemění)				
pembrolizumab	200 mg	i.v.	den 1	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	den 1 + 8	
vinorelbin	20	i.v.	den 1 + 8	
liposomální doxorubicin	15	i.v.	den 1 + 8	
BV-ICE				
brentuximab vedotin	1,5 mg/kg	i.v.	den 1 a 8	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v.	den 1 - 3	
karboplatina	5 AUC (max. 800 mg)	i.v.	den 2	
etoposid	100	i.v.	den 1 - 3	
G-CSF 5µg/kg až do ANC >1x10^9/l				
BV-2/3 DeVIC				
brentuximab vedotin	1,5 mg/kg	i.v.	den 1	à 3 týdny
karboplatina	200	i.v.	den 2	
ifosfamid	1000	i.v.	den 1 - 3	
etoposid	67	i.v.	den 1 - 3	
dexamethason	40 mg	i.v.	den 1 - 3	
G-CSF 5µg/kg až do ANC >1x10^9/l				
BV-IE				
brentuximab vedotin	1,5 mg/kg	i.v.	den 1	à 3 týdny
ifosfamid	1000	i.v	den 1 - 3	
etoposid	100	i.v.	den 1 - 3	
BV-benda				
brentuximab vedotin	1,8 mg/kg	i.v.	den 1	à 3 týdny
bendamustin	90	i.v.	den 1 a 2	

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
NICE				
nivolumab	240 mg	i.v.	den 1	1 dávka
nivolumab	240 mg	i.v.	den 1	à 3 týdny
ifosfamid	5000 *nebo* 1670	i.v.	den 2 *(hospitalizace) nebo* den 1 – 3 *(ambulantně)*	
karboplatina	5 AUC (max. 750 mg)	i.v.	den 2	
etoposid	100	i.v.	den 1 - 3	
Glofitamab + GEMOX				
1. cyklus				
obinutuzumab	1000 mg	i.v.	den 1	
gemcitabin	1000	i.v.	den 2	
oxaliplatina	100	i.v.	den 2	
glofitamab	2,5 mg/4 hod	i.v.	den 8	
glofitamab	10 mg/4 hod	i.v.	den 15	
2. cyklus				
glofitamab	30 mg/4 hod	i.v.	den 1	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	den 1	
oxaliplatina	100	i.v.	den 1	
3. – 8. cyklus				
glofitamab	30 mg/2 hod	i.v.	den 1	à 3 týdny
gemcitabin	1000	i.v.	den 1	
oxaliplatina	100	i.v.	den 1	
9. – 12. cyklus				
glofitamab	30 mg /2 hod	i.v.	den 1	à 3 týdny
Glofitamab monoterapie				
1. cyklus				
obinutuzumab	1000 mg	i.v.	den 1	
glofitamab	2,5 mg/4 hod	i.v.	den 8	
glofitamab	10 mg/4 hod	i.v.	den 15	
2. cyklus				
glofitamab	30 mg /4 hod	i.v.	den 1	à 3 týdny
3. – 12. cyklus				
glofitamab	30 mg /2 hod	i.v.	den 1	à 3 týdny
Mosunetuzumab v monoterapii				
1. cyklus				
mosunetuzumab	1 mg /4 hod	i.v.	den 1	
mosunetuzumab	2 mg /4 hod	i.v.	den 8	
mosunetuzumab	60 mg /4 hod	i.v.	den 15	
2. cyklus				
mosunetuzumab	60 mg /2 hod	i.v.	den 1	
3. a další cyklus				
mosunetuzumab	30 mg /2 hod	i.v.	den 1	à 3 týdny

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
Epcoritamab + R^2				
1. cyklus				
epcoritamab	0,16 mg	s.c.	den 1	
epcoritamab	0,8 mg	s.c.	den 8	
epcoritamab	3 mg	s.c.	den 15	
epcoritamab	48 mg	s.c.	den 22	
Cykly 2 a 3				
epcoritamab	48 mg	s.c.	dny 1, 8, 15, 22	à 4 týdny
Cykly 4 až 12				
epcoritamab	48 mg	s.c.	den 1	à 4 týdny
R^2 (rituximab + lenalidomid)				
lenalidomid	20 mg	p.o.	den 1 až 21	à 4 týdny
rituximab	375	i.v.	cyklus 1 dny 1, 8, 15 a 22	à 4 týdny
rituximab	375	i.v.	cykly 2 až 5 den 1	à 4 týdny
Tafasitamab + lenalidomid				
tafasitamab	12 mg/kg	i.v.	cyklus 1 dny 1, 4, 8, 15 a 22	à 4 týdny
			cyklus 2 a 3 dny 1, 8, 15 a 22	
			cyklus 4 až 12 dny 1 a 15	
			cyklus 13 a dále do progrese dny 1 a 15	
lenalidomid	25 mg	p.o.	cyklus 1 až 12 den 1 až 21	
Tafasitamab + R^2				
tafasitamab	12 mg/kg	i.v.	cyklus 1 až 3 dny 1, 8, 15 a 22	à 4 týdny
			cyklus 4 až 12 dny 1 a 15	
lenalidomid	20 mg	p.o.	den 1 až 21	
rituximab	375	i.v.	cyklus 1 dny 1, 8, 15 a 22	
			cyklus 2 až 5 den 1	
Lonkastuximab tesirin				
lonkastuximab tesirin	0,15 mg/kg	i.v	cykly 1 a 2 den 1	à 3 týdny
	0,075 mg/kg	i.v.	další cykly den 1	

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
cytosinarabinosid	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 5µg/kg od 3. do 8.dne *nebo* 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 **metotrexát** **hydrocortison**	1500 12 mg fixní dávka 50 mg fixní dávka	i.v. společně s ifosfamidem a poté každé 3 hod.,celkem 7 dávek intratékálně (i.t.)	1. – 5. den 5. den 5. den
cytosinarabinosid	2000	i.v. 2x denně (á 12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky
G-CSF obligatorně: filgrastim 5µg/kg od 6.dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., *nebo* 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 > 3x 10^9/l a trombocytů >100 x 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 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO) **Mesna** – 1200 mg/m^2 v bolusech při podávání cyklofosfamidu (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 *nebo* 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 5 µg/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 cyklofosfamidu	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 cyklofosfamidu	4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.	1. – 4. den + 11. – 14. den
G-CSF obligatorně: filgrastim 10 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů >3 tis., *nebo* 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 <0,1 µmol/l	1.den
cytosinarabinosid	3000	i.v. 2x denně po 12 hodinách	2. a 3.den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., *nebo* pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den **Poznámky k léčbě Burkittova lymfomu** • 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

- další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50x 10^9/l.
- další cyklus á 21dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech >3000 a trombocytech >50x 10^9/l.
- redukce AraC na 1 g/m^2 u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 µmol/l či hladině metotrexátu >20 µmol/l na konci 24hodinové infúze
- redukce vincristinu na 1 mg i.v. při hladině bilirubinu > 2 mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr.2+

- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu > 2 – 3 mg/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 2týdny).
- 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 21dní, 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. den 1-5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m^2 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 1x10^9/l, trombocyty > 40x 10^9/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/m^2 i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20 %)
- **Metotrexát** 100 mg/m^2 i.v. den 1 1x týdně 4x v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1xt ýdně 4x v měsících 7 a 19

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání
Protokol GMALL B-ALL/NHL 2002			
Prefáze			
prednison	30	p.o. (ve 3 dávkách)	1. – 5. den
cyklofosfamid	200	i.v.	1. – 5. den
Blok A1 (od 7. dne)			
rituximab	375	i.v.	7. den
dexametazon	10	p.o. (ve 3 dávkách)	8. – 12. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	8. den
ifosfamid	800	i.v. (1 hod)	8 .–1 2. den
metotrexát	1500 500 (>55 let)	i.v. (24 hod)	8. den
VP16 (etoposid)	100	i.v. (1 hod)	11. – 12. den
cytosinarabinosid	2x 150	i.v. (1 hod) á 12 hod	11. – 12. den
metotrexát **cytosinarabinosid** **dexametazon**	15 mg 40 mg 4 mg	i.t. i.t. i.t.	8. a 12. den
G-CSF 5 µg/kg s.c. od 14. dne nebo **PEG-G-CSF** 6 mg s.c. 14. den			
Blok B1 (od 28. dne)			
rituximab	375	i.v.	28. den
dexametazon	10	p.o. (ve 3 dávkách)	29. – 33. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	29. den
cyklofosfamid	200	i.v. (1 hod)	29. – 33. den
metotrexát	1500 500 (> 55 let)	i.v. (24 hod)	29.den
adriamycin	25	i.v. (15 min)	32. – 33. den
metotrexát **cytosinarabinosid** **dexametazon**	15 mg 40 mg 4 mg	i.t. i.t. i.t.	29. a 33. den
G-CSF 5 µg/kg s.c. od 35. dne nebo **PEG-G-CSF** 6 mg s.c. 35. den			
Blok C1 (od 49. dne)			
rituximab	375	i.v.	49. den
dexametazon	10	p.o. (ve 3 dávkách)	50. – 54. den
vindesin	3 (max. 5 mg)	i.v.	50. den
metotrexát	1500 500 (>55 let)	i.v. (24 hod)	50.den
VP16 (etoposid)	250	i.v. (1 hod)	53. – 54. den
cytosinarabinosid	2x 2000	i.v. (3 hod) á 12 hod	54. den
G-CSF 5 µg/kg s.c. od 56. dne nebo **PEG-G-CSF** 6 mg s.c. 56. den			
Blok A2 (od 77. dne)			
složení identické jako v bloku A1			
Blok B2 (od 98. dne)			
složení identické jako v bloku B1			
Blok C2 (od 119. dne)			
složení identické jako v bloku C1			
Rituximab			
rituximab	375	i.v.	21. týden
rituximab	375	i.v.	24. týden

XXII.4 Přípravné režimy pro transplantace a CAR-T

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
cytosinarabinosid	500-1000	-4 až -3
BEAM		
BCNU	300	-6
etoposid	200	-5 až -2
cytosinarabinosid	200 (2x denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1
TEAM		
thiotepa	300 mg/m^2	-6
etoposid	200	-5 až -2
cytosinarabinosid	200 (2x denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1
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 x 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

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500 - 2500 mg/m^2
G-CSF obligatorně:
filgrastim 5 µg/kg/den:

- 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) *nebo*
- 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX <1 x 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 /m^2(max.dávka 6g) den 1,2**	2 cykly s odstupem 4 týdnů	

G-CSF: filgrastim 5 µg/kg/den: zahájit 48hodin po infuzi cytarabinu v den 2, aplikace 5 až 10 dní dle vývoje KO.
Radioterapii zahájit za 3 - 5 týdnů po skončení R-MPV
Pacienti s postižením oka budou ozářeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36 Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.

<table>
<tr><th colspan="4">Schéma dle IESLG</th></tr>
<tr><td colspan="4">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</td></tr>
<tr><td colspan="4">Restaging</td></tr>
<tr><td colspan="3">CR, PR, SD</td><td rowspan="4">PD</td></tr>
<tr><td colspan="3">2x HD MTX/HD ARA C</td></tr>
<tr><td colspan="3">Restaging</td></tr>
<tr><td>CR</td><td>PR</td><td>SD</td></tr>
<tr><td>36 Gy
(redukce nebo vynechání u pacientů > 60 let)</td><td>36 Gy
+ boost 9 Gy na ložisko tumoru</td><td colspan="2">40 Gy
+ boost 9 Gy na ložisko tumoru</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th colspan="3">MATRIX (dle studie IELSG43)</th></tr>
<tr><td>Rituximab</td><td>375 mg/m^2</td><td>Den 0 a 5</td></tr>
<tr><td>Metotrexát</td><td>3,5 g/m^2</td><td>Den 1</td></tr>
<tr><td>AraC</td><td>2x 2 g/m^2/d</td><td>Den 2-3</td></tr>
<tr><td>Thiotepa</td><td>30 mg/m^2</td><td>Den 4</td></tr>
<tr><td colspan="3">celkem 2 cykly á 3 týdny</td></tr>
<tr><td colspan="3">zhodnocení odpovědi</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR / PR / SD</td><td>PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">sběr PBSC</td><td>WBRT 40 Gy</td></tr>
<tr><td>Rituximab</td><td>375 mg/m^2</td><td>Den 0 a 5</td></tr>
<tr><td>Metotrexát</td><td>3,5 g/m^2</td><td>Den 1</td></tr>
<tr><td>AraC</td><td>2x 2 g/m^2/d</td><td>Den 2-3</td></tr>
<tr><td>Thiotepa</td><td>30 mg/m^2</td><td>Den 4</td></tr>
<tr><td colspan="3">celkem 2 cykly á 3 týdny</td></tr>
<tr><td colspan="3">zhodnocení odpovědi</td></tr>
<tr><td colspan="2">CR / PR</td><td>SD / PD</td></tr>
<tr><td colspan="2">Konsolidace ASCT
BCNU 400 mg/m^2 (den -6)
Thiotepa 2x5 mg/kg/d (den -5 až -4)
+ ASCT (d0)</td><td>Radioterapie</td></tr>
</table>

Režim MARIETTA		
Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Podání
2x R-CHOP-21 (u nově diagnostikových 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 x 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
Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500 - 2500 mg/m^2, cytarabin na 1 g/m^2 a dle toxicity (níže) *Pozn.:* není-li k dispozici lipozomální cytarabin, pak methotrexát 10 mg + konvenční cytarabin 40 mg + hydrokortizon 50 mg den 5 intrathekálně (absolutní dávky) **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)		

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:
• parenchymatózní: **RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**
• leptomeningeální: **intrathekální léčba**
  o MTX 12 mg + araC 50 mg + hydrocortizon 40 mg den 1+8
  o thiotepa 10 mg + rituximab 25 mg den 4+11
á 28 dní

Pozn.: Rozpis R-ICE viz Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy, **karboplatina však do maximální dávky 700 mg** *Pozn.:* Při podání lipozomálního cytarabinu k prevenci chemické arachnoiditidy podat dexamethason 4 mg po á 12 h po 3 dny *Pozn.:* sběr PBPC po 2. cyklu MATRIX, v případě organizačních či jiných důvodů po 3. cyklu MATRIX či 1. cyklu R-ICE *Pozn.:* • 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/m2	podání
BCNU	400	v 500 ml FR v 1hod. infuzi v den -6
thiotepa	5 mg/kg	v 250 ml FR v 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 (neutrofily <500/mm^3, trombocyty pod 25 000/mm^3) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

- redukce dávky AraC či ifosfamidu 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 ifosfamidu
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

Léčivo	Dávka (mg/m^2)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
MARTA				
Metotrexát	3500	i.v.	Den 1	2 cykly à 21 dni
Cytarabin	2000	i.v.	Den 2 a 3	
Rituximab	375	i.v.	Den 0 - 4	
Vysokdávkováné léčba + ASCT				
rituximab	375	i.v.	Den -8	n.a.
busulfan	3, 2 mg/kg	i.v.	Den -7 a -6	
thiotepa	5 mg/kg	i.v.	Den -5 a -4	

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 intrathekálně	den 6
dexametason	2x 4mg p.o.	den 6-10
Podpůrná terapie: • intenzivní hydratace • alkalizace moči, • Leukovorin 30 mg/m^2 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	40 mg/m^2 i.v.	den 2
lipozomální cytarabin	50 mg intrathekálně	den 3
dexametason	2x 4mg p.o.	den 3-7
MR mozku restaging – 22. den cyklu 3 **Mobilizace PKB** - G-CSF 2×5 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	2×5 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
cytosinarabinosid	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. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s nehodgkinskými lymfomy

V současné době jsou v EU registrovány 4 přípravky obsahující CAR-T lymfocyty pro terapii lymfomů:

- tisagenlekleucel (tisa-cel, Kymriah®, Novartis)
- axikabtagenciloleucel (axi-cel, Yescarta®, Gilead/Kite)
- brexukabtagenautoleucel (brexu-cel, Tecartus®, Gilead/Kite)
- lisokabtagenmaraleucel (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.

XXIII.1 Tisa-cel (tisagenlekleucel)

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.[532]
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL),** po dvou nebo více liniích systémové léčby.[533]

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).

[532] SCHUSTER 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

[533] FOWLER 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®

XXIII.2 Axi-cel (axikabtagen ciloleucel)

Indikace k podání:

- K léčbě dospělých pacientů s **difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL)** a s „high-grade" B-buněčným lymfomem (HGBL), který 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 dvojí přestavbou c-*MYC*/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu**),** po dvou či více liniích systémové léčby.[534]
- Relabující/refrakterní **primární mediastinální B-lymfom (PMBL)**, po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL)**, po třech či více liních systémové léčby[535]

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®

[534] NEELAPU 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

[535] JACOBSON 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

XXIII.3 Brexu-cel (brexukabtagen autoleucel)

Indikace k podání:

- relabující nebo refrakterní **lymfom z plášťových buněk (MCL)** po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Tecartus® 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®

XXIII.4 Liso-cel (lisokabtagen maraleucel)

Indikace k podání:

- Léčba dospělých pacientů s **difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B),** u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní.[536]
- K léčbě relabujícího nebo refrakterního **DLBCL, PMBCL a FL3B** po dvou nebo více liniích systémové terapie.[537]
- K léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním **folikulárním lymfomem (FL)** po dvou nebo více liniích systémové terapie.
- K léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním **lymfomem z plášťových buněk** (MCL) po alespoň dvou liniích systémové terapie včetně inhibitoru Brutonovy tyrosinkinázy (BTK)

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Breyanzi® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Breyanzi® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem.
- Přípravek se podává 2 - 7 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 Breyanzi®

---

[536] ABRAMSON JS, PALOMBA ML, GORDON LI et al. *Lisocabtagene maraleucelfor patiens with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study.* Lancet 2020; 396(10254): 839-852

[537] ABRAMSON JS, SOLOMON SR, ARNASON J et al. *Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study.* Blood 2023; 141(14): 1675-1684

XXIII.5 Bezpečnost CAR-T

U všech přípravků je doporučená 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 uvedenou 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[538] a Doporučeních KLS, CELL a LySk.[539]

XXIII.5.1 CAR-HEMATOTOX skóre[540]

Prognostický nástroj pro včasné určení rizika hematologické toxicity (před podáním lymfodeplece) a rizika infekcí po CAR T-buněčné terapii pro pacienty s R/R velkobuněčným B – lymfomem a R/R lymfomem z buněk pláště.[541]

- vysoké skóre bylo asociováno s delším trváním neutropenie (12 vs. 5,5 dne), s vyšším výskytem těžké trombocytopenine (87 % vs. 34 %) a těžké anemie (96 % vs. 40 %) (definice: těžká trombocytopenie: počet trombocytů < 50x 10^9/l, těžká anémie: ≤80 g/l nebo anémie vyžadující transfuzi ERD)
- nižší pozitivní prediktivní hodnota, vysoká negativní prediktivní hodnota.

Parametry před podáním lymfodeplečního režimu před CAR-T terapií (den -5, tolerance odběru 3 dny navíc před lymfodeplecí)

- Počet trombocytů
- Absolutní počet neutrofilů
- Hemoglobin
- C-reaktivní protein
- Ferritin

---

[538]HAYDEN 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

[539]FOLBER F, BENKŐ F, ČEMUSOVÁ B et al. *Doporučení pro diagnostiku a léčbu nežádoucích účinků po terapii CD19 CAR-T lymfocyty u dospělých pacientů s lymfomy a akutní lymfoblastickou leukémií – konsenzus expertů certifikovaných center v ČR a SR pro rok 2025.* Transfuze Hematol Dnes 2025; 31(4): 317-324

[540]REJESKI K. et al: *CAR-HEMATOTOX: a model for CAR T-cell–related hematologic toxicity in relapsed/refractory large B-cell lymphoma.*Blood (2021) 138 (24): 2499–2513.

[541]REJESKI K. et al: *Immune effector cell–associated hematotoxicity: EHA/EBMT consensus grading and best practice recommendations.*Blood *(2023) 142 (10): 865–877.*

Počet bodů	Počet trombocytů (x 10^9/l)	Absolutní počet neutrofilů (x 10^9/l)	Hemoglobin (g/l)	CRP C-reaktivní protein (g/l)	Ferritin (µg/l)
0	>175	> 1,2	> 90	< 30	< 650
1	75 - 175	≤ 1,2	≤ 90	≥ 30	650-2000
2	< 75	-	-	-	> 2000
Součet bodů			**Stanovené riziko**		
0 - 1			**nízké**		
2 - 7			**vysoké**		

Výskyt toxicit podle rizikových skupin				
	Nízké riziko (0-1 bodů) dle předchozí tabulky		**Vysoké riziko (2-7 bodů) dle předchozí tabulky**	
	Agresivní velkobuněčný B – lymfom (n=235)	**Lymfom z buněk pláště (n=103)**	**Agresivní velkobuněčný B – lymfom (n=235)**	**Lymfom z buněk pláště (n=103)**
Medián trvání neutropenie grade 4 (ANC <0,5 x10^9/l, D 0-60)	5,5 dnů (95% CI 5-8 dnů)	6 dnů (95% CI 5-7 dnů)	12 dnů (95% CI 10-16 dnů)	14 dnů (95% CI 9-18 dnů)
Aplastický fenotyp[1]	2,6 %	0 %	36 %	47 %
Těžká infekce	8 %	5 %	40 %	30 %
Tězká bakteriální infekce	0,9 %	5 %	27 %	28 %
[1]aplastický fenotyp = těžká neutropenie (ANC <0,5 x 10^9/l) po dobu ≥ 14 dní				

Údaje uvedené v tabulkách vycházejí z multicentrických retrospektivních analýz zkoumajících hematotoxicitu a infekční komplikace u pacientů, kteří dostávají CAR-T pro R/R velkubněčný B-lymfom a lymfom z buněk pláště.

Online calculator - https://www.german-lymphoma-alliance.de/Scores.html

XXIII.6 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 < 2,5násobek normy, bilirubin <1,5 násobek normy, clearance > 30 ml/min
    - **Kardiologické vyšetření:** echokardiografie (ejekční frakce ≥ 40 %), EKG
    - **Plicní funkce:** SpO_2 > 90 – 92 %

XXIII.7 Doporučený postup sledování pacienta po léčbě CAR-T lymfocyty

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.

XXIV. Kontaktní adresy

XXIV.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, MBA	224 962 527	marta.rezabkova@vfn.cz
Mgr. Marie Trnková	224 962528	trnkova@lymphoma.cz
Mgr. Petra Blahovcová	N/A	blahovcova@lymphoma.cz
Jitka Dlouhá, DiS.	224 963 118	dlouha@lymphoma.cz

XXIV.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. M. Doubek, Ph.D.	532 233 642	doubek.michael@fnbrno.cz
MUDr. Z. Král, CSc.	532 233 642	kral.zdenek@fnbrno.cz
MUDr. D. Šálek	532 233 515	salek.david@fnbrno.cz
MUDr. Jozef Michalka	532 233 877	michalka.jozef@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.	495 832 159	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
MUDr. P. Vodárek	495 833 848	pavel.vodarek@fnhk.cz
MUDr. D. Écsiová	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 Bonaventurová, 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

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. Mócíková, 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** **Zdravotníků 248/7** **779 00 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
prim. 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
MUDr. K. Hradská	597 372 755	katarina.hradska@fno.cz
MUDr. M. Navrátil	597 374 588	milan.navratil@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

XXIV.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, lisocel, brexucel**	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
MUDr. F. Folber, Ph.D.	532 233 517 532 233 642	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, lisocel, 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, lisocel, 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:	**axicel, tisacel, brexucel**	
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:	**axicel, tisacel, lisocel, brexucel**	
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** **Zdravotníků 248/7** **779 00 Olomouc** **Fax: 585 428 102**		
Certifikace pro preparáty:	**axicel, tisacel, lisocel, brexucel**	
Vedoucí lékař CAR-T programu	Telefon	e-mail
doc. MUDr. T. Szotkowski, Ph. D	588 442 849	tomas.szotkowski@fnol.cz

XXIV.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

Onkologická klinika **Fakultní nemocnice Motol a Homolka** **V Úvalu 84** **150 06 Praha 5** **Fax: 224 434 720**		
Kontaktní osoba	Telefon	e-mail
Doc. MUDr. K. Kopečková, Ph.D.	224 434 750	katerina.kopeckova@fnmh.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

XXIV.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. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA	267 163 697	spyridon.gkalpakiotis@lf3.cuni.cz
MUDr. Jiří Ettler	724 177 767	lymfom@fnkv.cz

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice Motol a Homolka V Úvalu 84 150 06 Praha 5		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prim. Alena Machovcová Ph.D. MBA	724 068 037	alena.machovcova@fnmh.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. Yvetta Vantuchová Ph.D.	603 144 969	yvetta.vantuchova@fno.cz

XXIV.6 Centra poskytující komplexní péči včetně transplantační dětem a dospívajícím

Klinika dětské hematologie a onkologie **Fakultní nemocnice Motol a Homolka** **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@fnmh.cz

Klinika dětské onkologie **Dětská fakultní nemocnice s poliklinikou** **Černopolní 9** **662 63 Brno**		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba Ph.D.	532 234 600 532 234 614	sterba.jaroslav@fnbrno.cz

XXIV.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 Ph.D.	495 832 898	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 a Homolka	**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. Stříteský, 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
Unilabs Pathology	**MUDr. K. Kamarádová Ph.D.**	225 994 303	kamaradova@gmail.com

Adresy

FN Brno	Ústav patologie, Jihlavská 20 625 00 Brno
FN Hradec Králové	Fingerlandův ústav patologie, okolská 581 500 05 Hradec Králové
FN Olomouc	Ústav klinické a molekulární patologie, Zdravotníků 248/7 775 20 Olomouc
FN Plzeň	Šiklův patologický ústav, E. Beneše 13 305 99 Plzeň
Bioptická laboratořs.r.o.	Mikulášské nám. 4 326 00 Plzeň
VFN	Ústav patologie, Studničkova 2 128 00 Praha 2
FN v Motole	Ústav patologie a molekulární medicíny, V Úvalu 84 150 06 Praha 5
FNKV	Ústav patologie FNKV a UK 3.LF, Šrobárova 50 100 34 Praha 10
Unilabs Pathology k.s.	Evropská 2589/33b 160 00 Praha 6

XXIV.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. Jarmila 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. Michal 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

Podpůrný a paliativní team FNKV Praha		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail /web
MUDr. Adam Houska	267 162 597 775 861 440	paliativni.pece@fnkv.cz