

DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY U NEMOCNÝCH S MALIGNÍMI LYMFOMY

X. VYDÁNÍ

David Belada, Marek Trněný
a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny

CLSG  KLS
Czech Lymphoma Study Group
Kooperativní lymfomová skupina



Česká hematologická
společnost ČLS JEP

Srpen 2018

desáté (8. tištěné), doplněné a přepracované vydání

Editoři:

MUDr. David Belada, Ph.D.
prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové
I. interní klinika 1.LF UK a VFN Praha

Spoluautoři:

MUDr. Vít Campr
MUDr. Kateřina Dědečková
doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.
MUDr. Pavel Jindra, Ph.D.
doc. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.
MUDr. Ondřej Kopecký
MUDr. Michal Kouba
MUDr. Zdeněk Král, CSc.
MUDr. Kateřina Kopečková
MUDr. Jana Marková
MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.
MUDr. Jindřich Polívka
doc. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.
MUDr. Robert Pytlík, Ph.D.
MUDr. MgA Kateřina Rusinová, Ph.D.
doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.
MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.
MUDr. David Šálek, Ph.D.
MUDr. Lenka Šmardová
MUDr. Martin Špaček, Ph.D.
MUDr. Veronika Válková, CSc.
doc. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny, FN v Motole
Proton Therapy Center Czech, Praha
I. nterní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Hemato-onkologické oddělení, FN Plzeň
I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
Centrum podpůrné a paliativní péče, VFN Praha
ÚHKT Praha
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Onkologická klinika FN v Motole
Interní hematologická klinika FNKV, Praha
Interní hematologická klinika FNKV, Praha
I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
Hematoonkologická klinika FN Olomouc
ÚHKT Praha
KAR - VFN Praha
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK HK
IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK HK
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
Interní hematologická a onkologická klinika FN Brno
I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha
ÚHKT Praha
Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

Spoluautoři pediatrických témat:

MUDr. Hana Bučková, Ph.D.
MUDr. Edita Kabičková, Ph.D.
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.

Kožní odd. I. Dětské kliniky FNsp Brno
Klinika dětské hematologie a onkologie, FN Motol
Klinika dětské onkologie, FN Brno

Diagnostické a léčebné postupy uvedené v této publikaci jsou příkladem, jak lze u nemocných postupovat. Autoři však nenesou odpovědnost za volbu konkrétního postupu u konkrétního nemocného. Za ten je plně zodpovědný ošetřující lékař. Platí to plně i pro dávkování jednotlivých léků. Diagnostické a léčebné postupy jsou také umístěny na stránkách Kooperativní lymfomové skupiny – www.lymphoma.cz, kde probíhá jejich pravidelná aktualizace.

Tato publikace vznikla s podporou grantů AZV ČR č. 16-31092A a byla podpořena výzkumným záměrem PROGRES Q40/08 (FN HK), MZ ČR VES16- 32339A (FN Olomouc).

Vydavatel:

HK CREDIT s.r.o., Škroupova 441, 500 02, Hradec Králové, 2018
ISBN:978-80-86780-59-7
Náklad: 500 ks

Obsah

I. Úvod	9
II. Epidemiologie lymfomů.....	10
III. Diagnostika a staging lymfomů.....	13
III.1 Odběr vzorku.....	13
III.1.1 Obecné poznámky k odběru vzorku	13
III.1.2 Morfologická diagnostika lymfomů	13
III.1.3 Doporučený postup při odběru a zpracování diagnostického vzorku.....	14
III.1.4 Opakovaný odběr.....	15
III.1.5 Bioptický nález	15
III.2 Klasifikace lymfomů podle WHO	16
III.3 Vstupní vyšetření – přehled	19
III.3.1 Soubor základních vyšetření.....	19
III.3.2 Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech.....	20
III.3.3 Mini mental state examination (MMSE).....	22
III.3.4 Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby	24
III.3.5 Opatření k zachování fertility.....	24
III.3.6 Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky	25
III.3.7 Hodnocení schopnosti denních aktivit – ADL (activities of daily living)	26
III.3.8 Hodnocení přidružených komorbidit	26
III.4 Stanovení klinického stádia (KS)	27
III.4.1 Ann-Arbor klasifikace (revidovaná Lugano klasifikace 2014)	27
III.4.2 Postižení s extralymfatickým šířením = klinické stádium dle modifikované Ann Arbor klasifikace (dle dohody KLS).....	30
III.4.3 Lymfomy GIT – revidovaná Blackledge klasifikace.....	32
III.4.4 Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (MF/SS).....	33
III.4.5 Klasifikace primárních kožních lymfomů jiných než MF/SS.....	35
III.4.6 Klinická stádia maligních lymfomů u dětí	39
III.5 Stanovení rizika - prognostické faktory	40
III.5.1 Prognostické faktory pro agresivní lymfomy.....	40
III.5.2 Vyšetření ke stanovení prognosticky odlišných podskupin u DLBCL a high-grade B-lymfomů	44
III.5.3 PIT - Prognostický index pro periferní T-lymfomy	45
III.5.4 Prognostické faktory pro indolentní lymfomy	45
III.5.5 MIPI pro lymfom z buněk plášťové zóny	49
III.5.6 Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie – IPSSWM.....	51
III.5.7 Prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy	51
III.5.8 Prognostická skóre pro PCNSL	52
III.5.9 Prognostická skóre pro primární kožní lymfomy	53
III.5.10 Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu	57

IV. Klasifikace léčebné odpovědi	61
IV.1 Revidovaná Chesonova kritéria	61
IV.1.1 Některé změny z roku 2014 (Cheson JCO 2014) oproti kritériím z roku 2007	62
IV.1.2 Doporučení pro použití PET nebo PET/CT	63
IV.2 Definice léčebné odpovědi dle platných doporučení.....	64
IV.2.1 Kompletní remise (CR)	64
IV.2.2 Parciální remise (PR).....	65
IV.2.3 Stabilní choroba (SD).....	66
IV.2.4 Relaps / progresse choroby	67
IV.2.5 Léčebná odpověď zjednodušené dle PET/CT a CT	68
IV.2.6 Hodnocení léčebné odpovědi pro nemocné s lymfomy u léků ovlivňujících imunitní systém.....	69
IV.3 Klasifikace léčebná odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii.....	70
IV.4 Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL.....	71
IV.5 Klasifikace léčebné odpovědi pro CTCL.....	72
IV.6 Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy	74
V. Indolentní lymfomy	76
V.1 Charakteristika skupiny a obecné poznámky	76
V.2 Folikulární lymfom	78
V.2.1 Klinické stádium I a II – léčba 1. Linie	79
V.2.2 Klinické stádium II (vysoké riziko*) – IV, léčba 1. linie	79
V.2.3 Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s malou nádorovou masou	80
V.2.4 Léčba nemocných s FL pokročilého stádia s velkou nádorovou masou dle GELF	80
V.2.5 Léčba relapsu FL	81
V.3 Lymfom z malých lymfocytů/chronická lymfocytární leukémie (SLL/CLL)	85
V.3.1 SLL/CLL - terapie	85
V.4 Lymfomy z marginální zóny	91
V.4.1 Splenický difúzní B-lymfom z malých buněk (splenický lymfom z marginální zóny - SMZL)	91
V.5 Waldenströмова makroglobulinémie /lymfoplazmocytární lymfom	94
V.5.1 WM – principy léčby	94
VI. Agresivní lymfomy	98
VI.1 Difúzní velkobuněčný B-lymfom a příbuzné entity	98
VI.1.1 DLBCL - léčba 1. linie	100
VI.1.2 Léčba nemocných s relapsem DLBCL	101
VI.2 Zralé T/NK lymfomy	102
VI.2.1 Léčba periferních T lymfomů v 1. linii	104
VI.2.2 Léčba relapsů periferních T-lymfomů	105

VII. Lymfom z plášťových buněk – mantle cell lymphoma (MCL)	108
VII.1 MCL - Léčba 1. linie	109
VII.1.1 Pacienti schopní vysokodávkované terapie (do 65 let).....	109
VII.1.2 Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like)	110
VII.1.3 Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii (typu R-CHOP-like).....	110
VII.1.4 Pacienti neschopní žádné chemoterapie	111
VII.2 Léčba relapsu/progrese onemocnění	112
VII.2.1 Pacienti schopní podstoupit alogenní transplantaci	112
VII.2.2 Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii	113
VII.2.3 Pacienti neschopní žádné chemoterapie	113
VIII. Vysoce agresivní lymfomy	118
VIII.1 Prekurzorové lymfoidní neoplázie	118
VIII.1.1 Léčba první linie.....	119
VIII.1.2 Léčba relapsu a refrakterního onemocnění	120
VIII.2 Burkittův lymfom (BL)	121
VIII.2.1 Léčba první linie.....	121
VIII.2.2 Léčba relapsu.....	122
IX. Lymfomy u imunokompromitovaných nemocných	126
IX.1 B-NHL spojené s AIDS	126
IX.2 Potransplantační lymfoproliferativní stavy (PTLD)	127
X. Primární extranodální lymfomy	128
X.1 Primární GIT lymfomy	129
X.1.1 Indolentní lymfomy GIT (MALT):.....	130
X.1.2 Agresivní lymfomy GIT (DLBCL, MCL, PTCL).....	131
X.2 Primární lymfomy CNS.....	132
X.3 Primární lymfomy oka	136
X.4 Primární testikulární lymfomy.....	136
X.5 Primární lymfomy orbity a očních adnex.....	137
X.5.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)	137
X.5.2 Terapie agresivního lymfomu	137
X.6 Primární lymfomy štítné žlázy	138
X.6.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)	138
X.6.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů indolentní varianty s okrsky difúzního růstu	138
X.7 Primární kožní lymfomy	139
X.7.1 Mycosis fungoides	140
X.7.2 Sézaryho syndrom	142
X.7.3 Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění	144
X.7.4 Primární kožní periferní T-buněčný lymfom - nespecifikovaný a vzácné podtypy CTCL	146
X.7.5 Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)	146

XI. Hodgkinův lymfom.....	152
XI.1 Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)	152
XI.1.1 NLPHL – léčba 1. linie	152
XI.1.2 NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění	153
XI.1.3 NLPHL – transformace do DLBCL	153
XI.2 Klasický Hodgkinův lymfom	155
XI.2.2 Hodgkinův lymfom – léčba 1.linie.....	156
XI.2.3 Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu.....	158
XI.3 Léčba relapsu/progrese HL po ASCT:	159
XII. Postavení transplantací v léčbě lymfomů	163
XII.1 Autologní transplantace v léčbě lymfomů	163
XII.1.1 Standardní indikace:.....	163
XII.1.2 Individuální indikace (klinická možnost):	163
XII.1.3 Podmínky pro autologní transplantaci.....	163
XII.2 Alogenní transplantace v léčbě lymfomů	164
XII.2.1 Podmínky pro alogenní transplantaci	164
XII.2.2 Způsob provedení	164
XII.3 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk dle doporučení České hematologické společnosti a České onkologické společnosti.....	165
XII.4 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk EBMT	166
XIII. Radioterapie u maligních lymfomů	168
XIII.1 Obecný úvod	168
XIII.2 Základní principy radioterapie	168
XIII.2.1 Definice cílových objemů (extended-field, involved-field, involved-node) .	169
XIII.2.2 Doporučení pro jednotlivé extranodální lymfomy	175
XIII.2.3 Dávky RT pro jednotlivé typy a stadia lymfomů	184
XIII.3 Provedení RT	185
XIII.3.1 Plánování RT	185
XIII.3.2 Rizikové orgány.....	186
XIII.3.3 Ozařovací techniky	187

XIV. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy	190
XIV.1 Nehodgkinské lymfomy u dětí a dospívajících	190
XIV.1.1 Prekurzorový T- a B- lymfoblastický lymfom	191
XIV.1.2 Difúzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu	192
XIV.1.3 Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL)	194
XIV.1.4 Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)	195
XIV.1.5 Vzácné formy NHL u dětí	196
XIV.1.6 Kožní NHL u dětí	196
XIV.1.7 Folikulární lymfom, pediatrický typ	196
XIV.1.8 Periferní T-buněčné lymfomy u dětí	197
XIV.1.9 Primární lymfomy CNS (PCNSL) u dětí	197
XIV.2 Hodgkinův lymfom u dětí	198
XIV.2.1 Severoamerický systém léčby (COG schéma)	199
XIV.2.2 Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C2)	203
XIV.2.3 Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominací	204
XIV.2.4 Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí	204
XIV.2.5 Kardioprotekce u dětí s Hodgkinovým lymfomem	204
XIV.3 Perspektivy v oblasti léčby lymfomů dětí	205
XV. Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby	206
XV.1 Cytostatika se specifickým opatřením při aplikaci	206
XV.2 Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce	206
XV.3 Prevence tumor lysis syndromu	207
XV.4 Profylaxe tromboembolie	207
XV.5 Transfuze erytrocytů a trombokoncentrátů	208
XV.5.1 Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů	208
XV.5.2 Iradiace (ozáření)	208
XV.5.3 CMV negativní přípravek	208
XV.6 Neutropenie a růstové faktory granulocyty (G-CSF)	209
XV.7 Anémie a růstové faktory erythropoezy (EPO)	209
XV.8 Antiinfekční profylaxe	210
XVI. Léčba lymfomů v graviditě	211
XVII. Lymfomy u starších nemocných	213
XVIII. Časná podpůrná a paliativní péče u pacientů s lymfomy	217
XVIII.1 Definice, náplň a rozdělení oboru	217
XVIII.2 Přínos a evidence v onkologii obecně	218
XVIII.3 Pro které pacienty s lymfomem indikovat specializovanou paliativní péči?	219
XVIII.4 Jak zjistit potřebu specializované podpůrné a paliativní péče?	220

XIX. Sledování nemocných po terapii lymfomů.....	222
XIX.1 Obecná pravidla pro sledování po léčbě	222
XIX.1.1 Kurabilní lymfomy	222
XIX.1.2 Nekorabilní lymfomy.....	223
XIX.2 Nežádoucí účinky protilymfomové léčby - chemoterapie a radioterapie	223
XIX.3 Přehled nežádoucích účinků léčby u lymfomů	224
XIX.3.1 Sekundární malignity	224
XIX.3.2 Kardiovaskulární (KV) komplikace	225
XIX.3.3 Porucha fertility - u mladých pacientů ve fertilním věku	226
XIX.3.4 Pneumotoxicita	226
XIX.3.5 Poškození činnosti ledvin	227
XIX.3.6 Poškození kostí	227
XIX.3.7 Poškození nervového systému	227
XIX.3.8 Poškození štítné žlázy.....	227
XIX.3.9 Imunosuprese a manifestace infekčních komplikací.....	228
XIX.4 Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu	229
XX. Léčebné režimy	232
XX.1 Standardní chemoterapie.....	232
XX.2 Záchrané (salvage) režimy a mobilizační režimy	236
XX.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy.....	240
XX.4 Přípravné režimy pro transplantace	245
XX.5 Režimy pro CNS lymfomy.....	246
XX.6 Vybraná schémata chemoterapie pro děti a dospívající.....	251
XXI. Vybrané informace k cílené/biologické léčbě	252
XXI.1 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰ Yttriem	252
XXI.2 Brentuximab vedotin	253
XXI.3 Ibrutinib	253
XXI.4 Idelalisib	254
XXI.5 Lenalidomid.....	254
XXI.6 Romidepsin	254
XXI.7 Bendamustin	254
XXI.8 Obinutuzumab	255
XXI.9 Venetoclax	255
XXI.10 Nivolumab	255
XXI.11 Pembrolizumab	255
XXI.12 Copanlisib	256
XXI.13 Bortezomib	256
XXI.14 Akalabrutinib.....	256
XXI.15 Léčba pomocí chimerického antigenního receptoru T lymfocytů (CAR, CAR-T)...	256

XXII. Kontaktní adresy.....	257
XXII.1 Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny	257
XXII.2 Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) pro dospělé	258
XXII.3 Komplexní onkologická centra (KOC), která spolupracují s KLS.....	260
XXII.4 Dermatologická centra s možností preskripce bexarotenu pro léčbu T-lymfomů..	262
XXII.5 Centra poskytující komplexní péči včetně transplantační dětem a dospívajícím ...	263
XXII.6 Referenční pracoviště patologie	264
XXII.7 Referenční pracoviště paliativní medicíny	265



I. Úvod

Vážené kolegyně, vážení kolegové,
po dvou letech se vám dostává do rukou jubilejní, již desáté vydání diagnostických a léčebných postupů (jedná se o 8. tištěnou verzi). Předkládaná doporučení vycházejí z mezinárodních doporučení pro léčbu lymfomů, na druhou stranu se stále snažíme, aby byla přizpůsobena na podmínky a možnosti České republiky.

Novinek oproti minulé verzi je opět celá řada – nově je zařazena kapitola o paliativní medicíně v terapii lymfomů, specifika diagnostiky a léčby starších nemocných s lymfomy, doporučení pro sledování nemocných po skončení léčby atd. Nové postupy se týkají PET řízené terapie u nemocných s Hodgkinovým lymfomem, objevila se celá řada nových léků nebo rozšíření indikací. Bohužel u celé řady nových léků trvá nezbytnost schválení úhrady, i toto je v textu zdůrazněno. Na druhou stranu nutno připomenout, že systém úhrady je poměrně dynamický, proto velmi doporučujeme orientovat se v oblasti úhrad zejména prostřednictvím oficiálních dokumentů SÚKL. Na konci textu je zařazena kapitola „Vybrané informace k cílené/biologické léčbě“, kde jsou shrnuty aktuální poznatky k této moderní terapii. Součástí doporučení již není přehled aktuálně běžících klinických hodnocení - vzhledem k velké variabilitě a častým změnám v běžících nebo nových klinických hodnoceních nyní odkazujeme všechny zájemce na webové stránky www.lymphoma.cz.

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

David Belada a Marek Trněný za kolektiv autorů

II. Epidemiologie lymfomů

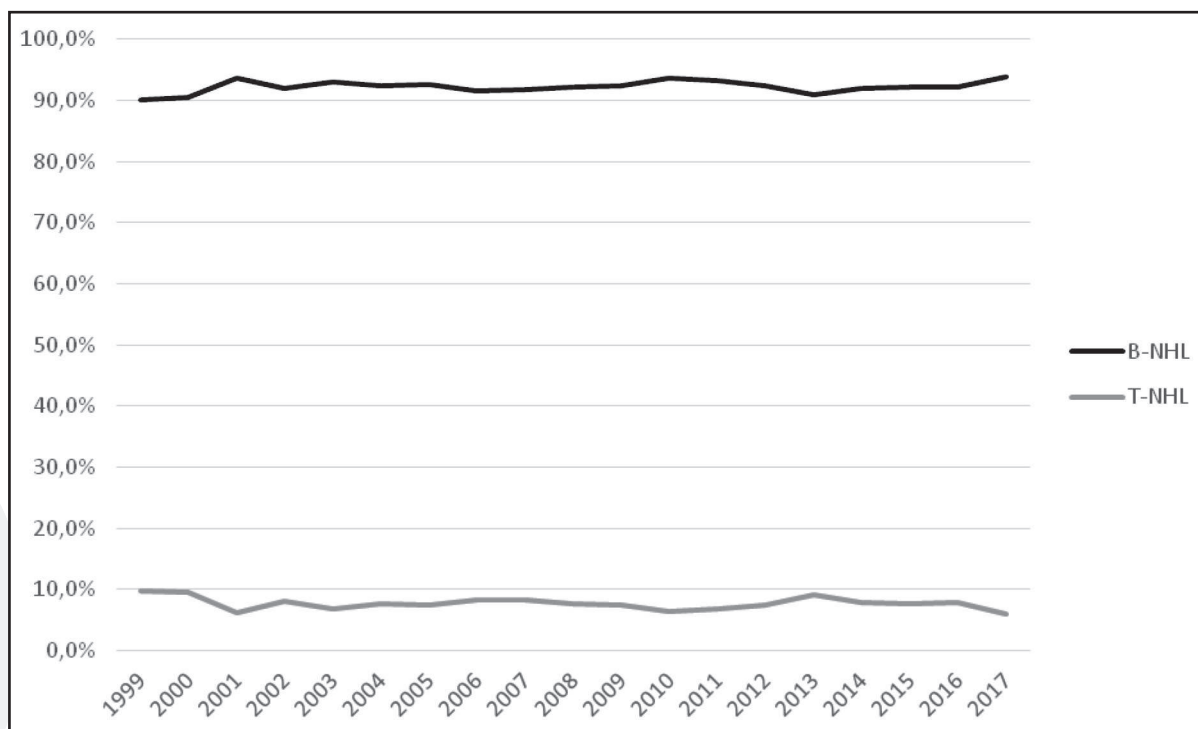
Lymfomy a chronická lymfatická leukémie jako heterogenní skupina nádorů vycházejících z periferních lymfocytů zaujmají po kolorektálním karcinomu, karcinomu plic, prsu a dělohy páté místo v incidenci. Ročně je v ČR diagnostikováno cca 2500 nových pacientů, což představuje prakticky každé 3,5 hodiny nový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

Ne-Hodgkinovy lymfomy (NHL) pak tvoří nejčastější skupinu v rámci těchto nádorů. Jedná se o heterogenní skupinu onemocnění, která je klasifikována podle WHO klasifikace dělicí lymfoproliferativní nádory na nádory vycházející z prekursorových resp. periferních B či T lymfocytů.

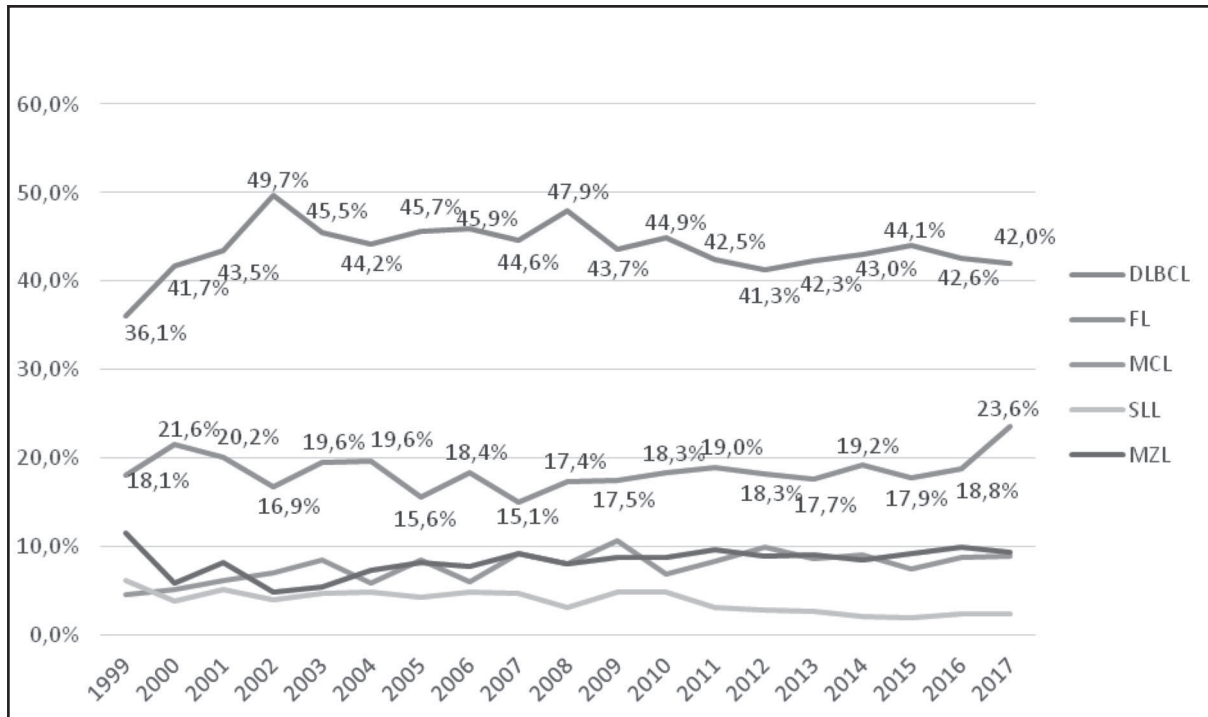
Incidence maligních lymfomů v posledních desetiletích stoupala a stoupá i v ČR, tento jev byl zaznamenán jak v Evropě, tak v severní Americe, i když existují zprávy o tom, že vzestup se v posledních letech zastavil. Příčina stoupající incidence není zcela jasná, uvažuje se o vlivu prodlužujícího se věku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

Na základě údajů Ústavu zdravotnických informací ČR lze odhadnout incidenci Hodgkinova lymfomu (HL) na 2,7/100 000 obyvatel, pro NHL to je 13,5 na 100000 obyvatel. Odhadem pak v současnosti žije v ČR více než 11 000 obyvatel, u nichž byla učiněna někdy v minulosti diagnóza maligního lymfomu. V ČR patří k nejčastějším podtypům lymfomu difúzní velkobuněčný Blymfom (DLBCL) s více než 40% a dále folikulární lymfom (FL) se zhruba 20% podílem ze všech NHL. Tato distribuce jednotlivých podtypů je v průběhu let celkem stacionární a je ilustrována na následujících grafech. Na grafu č.3 je dokumentována vzrůstající incidence NHL spolu se stagnující resp. snižující se mortalitou zhruba od roku 2000. Poslední graf č.4 ukazuje stoupající prevalenci lymfomů v ČR.

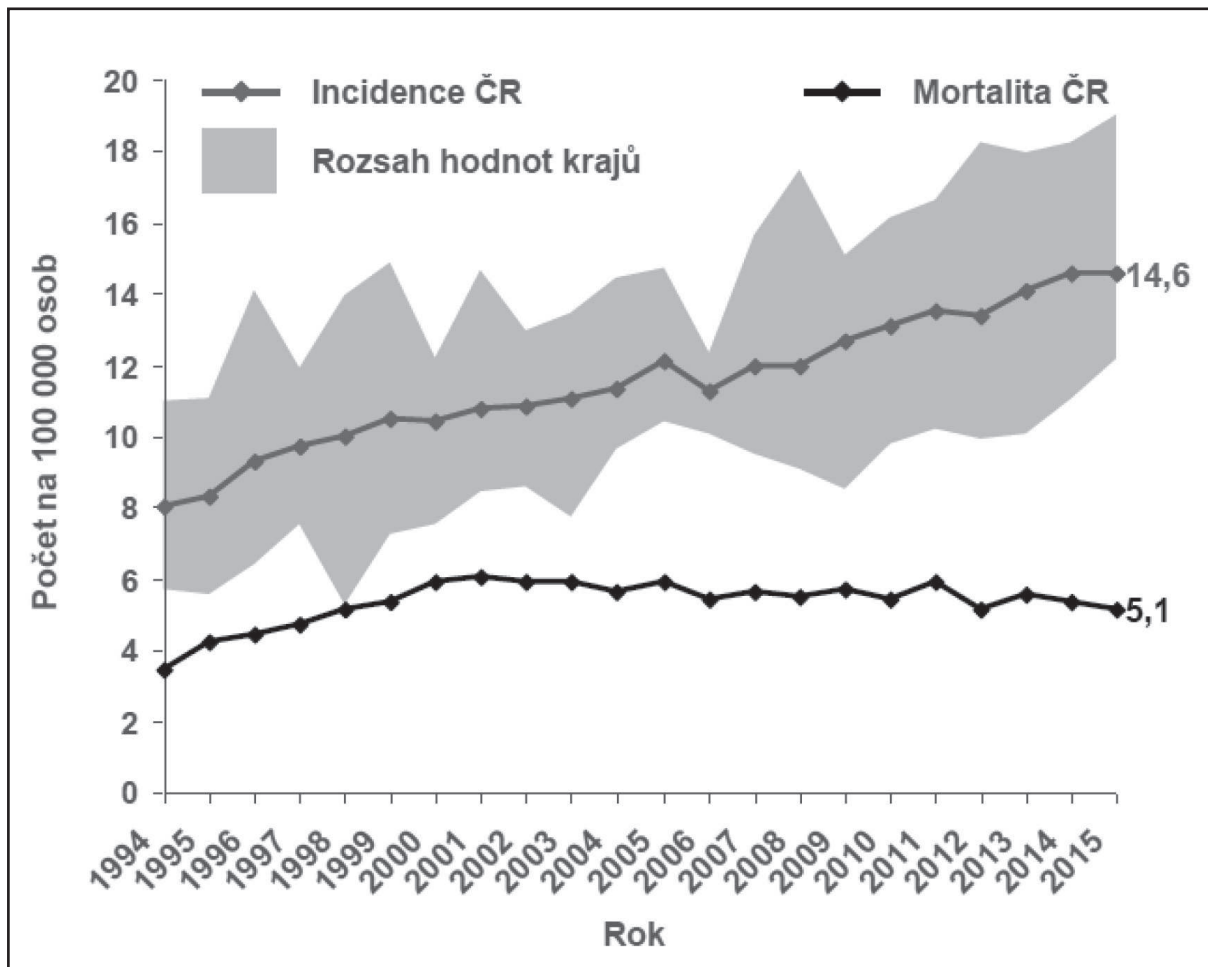
Graf 1: Zastoupení B a T lymfomů v ČR v % (data z registru KLS)



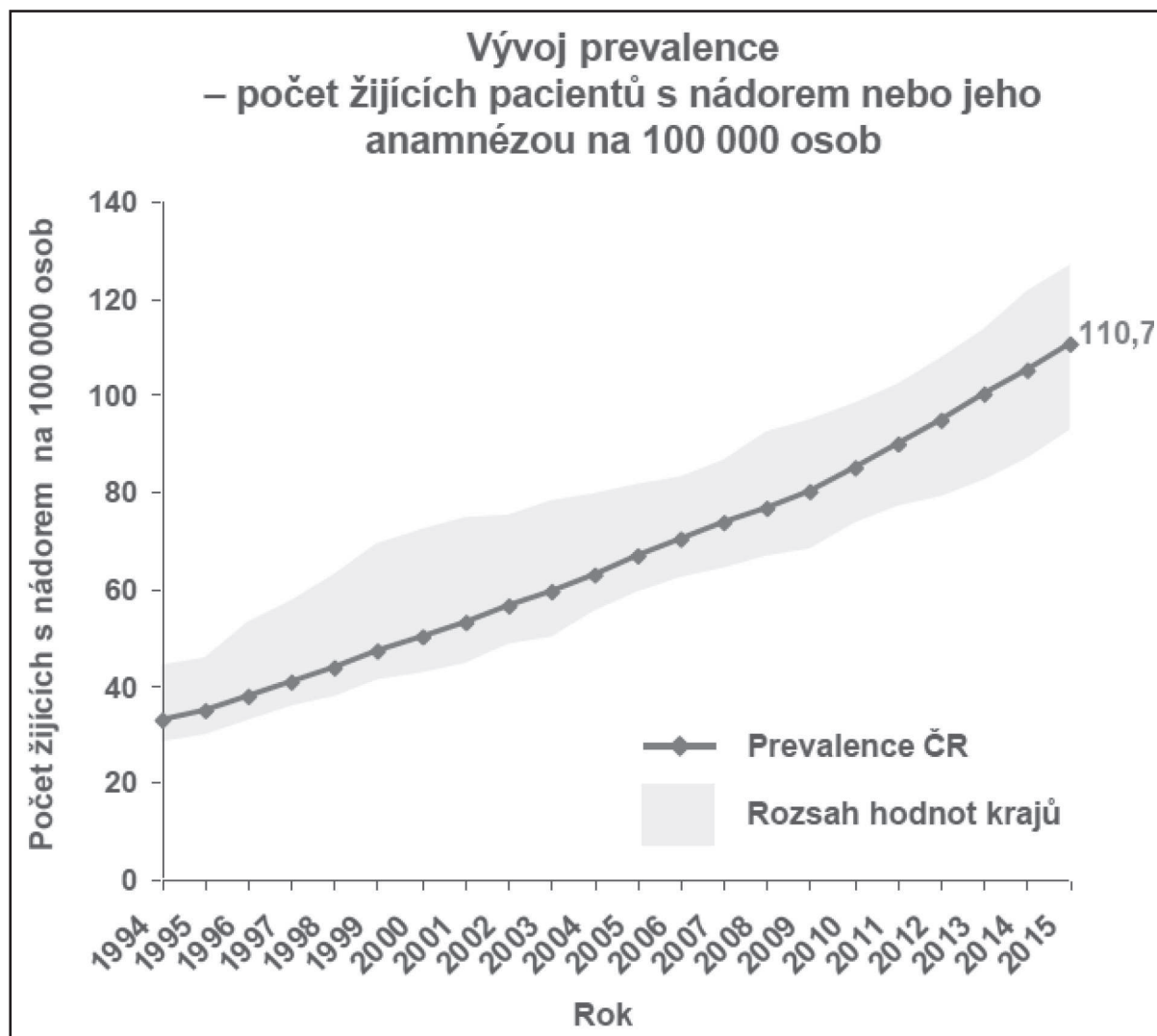
Graf 2: Zastoupení nejčastějších podtypů B lymfomů v ČR v % (data z registru KLS)



Graf 3: Vývoj incidence a mortality lymfomů v České republice (data UZIS a NOR)



Graf 4: Vývoj prevalence lymfomů v České republice (data UZIS a NOR)



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

Mezi základní pravidla odebírání vzorku patří:

- Na prvním místě volíme exstirpaci celé zvětšené periferní uzliny, částečná excize z velkého nádorového paketu je méně vhodná
- Diagnostická laparotomie nebo laparoskopie, thorakotomie či thorakoskopie se provádí, není-li možnost získání diagnostického materiálu z periferní uzliny.
- Teprve v situaci, kdy je operační riziko vysoké nebo nelze odběr provést, volíme biopsii navigovanou CT nebo USG (tzv. "core-cut" biopsii).
- Exstirpaci uzliny volíme i v případě, pokud byla diagnóza lymfomu stanovena na základě imunohistologického vyšetření kostní dřeně. Jen ve výjimečných případech se spokojíme s diagnózou stanovenou na základě vyšetření kostní dřeně.
- Ke stanovení správné diagnózy **nestačí** jen vyšetření aspirátu cytologicky nebo imunofenotypizačně.
- V případě relapsu choroby doporučujeme ve většině případů histologickou revizi, zejména pokud byl původně diagnostikován tzv. indolentní lymfom (např. FL) 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.

III.1.2 Morfologická diagnostika lymfomů

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

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

III.1.3 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 (nerepresentativní, zhmožděný nebo pouze FFPE materiál v případě vyžadujícím potvrzení dalšími metodami) a pokud to umožňuje klinický stav pacienta, patolog navrhne klinikovi opakování odběru na vyšetření v diagnostickém centru (jejich seznam je uveden na konci publikace) podle doporučeného postupu. K vlastnímu odběru může dojít přímo na chirurgickém pracovišti příslušného diagnostického centra, případně je materiál do centra neprodleně dopraven nativně v chladném prostředí (nikoli v přímém kontaktu se suchým ledem!) v mulu navlhčeném fyziologickým roztokem. Z vlastních zkušeností je potvrzeno, že do dvou hodin po odběru zůstává dobře ošetřená nativní tkáň plně reprezentativní.

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

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

Neurochirurgický zákrok by měl být omezen **pouze na odběr biopsie (není terapeutický!)**. Metodou volby pro histologickou verifikaci je stereotaktická biopsie, **resekce ložiskového postižení není pro nemocné přínosem**.

III.1.5 Biopstický 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 poslán do více center, je třeba tuto skutečnost do všech center sdělit.

Výstupem patologického vyšetření je **pisemný nález**. Text obsahuje makroskopický a mikroskopický popis, výsledky imunohistochemického vyšetření (případně i dalších relevantních metod) a zvládně závěr.

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

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

III.2 Klasifikace lymfomů podle WHO

V současné době je jedinou platnou klasifikací. Rozděluje lymfomy na Hodgkinův lymfom a nehodgkinovy lymfomy (NHL). NHL se dále dělí **podle původu** na B a T lymfoproliferace a podle zralosti na prekurzorové a zralé.

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

Přehled klasifikace lymfoidních neoplázií podle WHO (2008, revize 2016)

Poznámka: Provizorní jednotky jsou uvedeny kurzívou

Prekurzorové lymfoidní neoplázie	
B-lymfoblastická leukémie/lymfom, blíže neurčená (B-ALL/LBL)	9811/3
B-ALL/LBL s rekurentními genetickými abnormalitami	
B-ALL/LBL s t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>	9812/3
B-ALL/LBL s t(v;11q23); přestavba <i>KMT2A</i>	9813/3
B-ALL/LBL s t(12;21)(p13;q22); <i>ETV6-RUNX1</i>	9814/3
B-ALL/LBL s hyperdiploidii	9815/3
B-ALL/LBL s hypodiploidii	9816/3
B-ALL/LBL s t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i>	9817/3
B-ALL/LBL s t(1;19)(q23;q13.3); <i>TCF3-PBX1</i>	9818/3
<i>B-ALL/LBL, BCR/ABL 1-like</i>	
<i>B-ALL/LBL s iAMP21</i>	
T-lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL/LBL)	9837/3
<i>Časná T-prekurzorová lymfoblastická leukémie</i>	
<i>NK (natural killer) lymfoblastická leukémie/lymfom</i>	

Zralé B-lymfomy	
Chronická lymfocytární leukémie/lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL)	9823/3
Monoklonální B lymfocytóza (MBL)	
B-prolymfocytární leukémie (B-PLL)	9833/3
Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny (SMZL)	9689/3
Leukémie z vlasatých buněk (HCL)	9940/3
Splenický lymfom/leukémie, blíže neurčený	
Splenickej difúzní Blymfom červené pulpy	9591/3
Variantní leukémie z vlasatých buněk (vHCL)	9591/3
Lymfoplazmocytický lymfom (LPL)	9671/3
Waldenströмова makroglobulinémie	9761/3
Monoklonální gamapatie neurčitého významu (MGUS), IgM	9765/1
Nemoc z těžkých řetězců α , γ , μ (HCD α , γ , μ)	9762/3
Monoklonální gamapatie neurčitého významu (MGUS), IgG/A	9765/1
Plazmocytní myelom	9732/3
Solitární plazmocytní kosti	9731/3
Extraoseální plazmocytní	9734/3
Nemoci z depozice monoklonálních imunoglobulinů (MIDD)	9769/1
Extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně (MALT)	9699/3
Uzlinový lymfom z marginální zóny (MNZL)	9699/3
<i>Pediatrický lymfom z marginální zóny</i>	
Folikulární lymfom (FL)	9690/3
Folikulární neoplázie in situ	
Folikulární lymfom, duodenální typ	
Folikulární lymfom, pediatrický typ	
<i>Velkobuněčný lymfom s přestavbou IRF4</i>	
Primární kožní lymfom folikulárního centra (PCFCL)	9597/3
Lymfom z buněk pláště (MCL)	9673/3
Neoplázie z buněk pláště in situ	
Difúzní velkobuněčný Blymfom (DLBCL)	9680/3
germinal center B-cell type (GCB)	
activated B-cell type (ABC)	
Velkobuněčný Blymfom bohatý na T-lymfocyty a histiocyty (THRBCL)	9688/3
Primární DLBCL centrálního nervového systému	9680/3
Primární kožní DLBCL, „leg type“	9680/3
DLBCL EBV-pozitivní, blíže neurčený	9680/3
<i>Mukokutánní vřed EBV-pozitivní</i>	
DLBCL spojený s chronickým zánětem	9680/3
Lymfomatoidní granulomatóza	9766/1
Primární mediastinální (thymický) velkobuněčný Blymfom (PMBL)	9679/3
Intravaskulární velkobuněčný Blymfom	9712/3
ALK-pozitivní velkobuněčný Blymfom	9737/3

Zralé B-lymfomy	
Plazmoblastický lymfom	9735/3
Primární exsudativní lymfom (PEL)	9678/3
DLBCL HHV8-pozitivní, blíže neurčený	9738/3
Burkittův lymfom (BL)	9687/3
<i>Burkitt-like lymfom s aberací 11q</i>	
High-grade Blymfom s přestavbami MYC a BCL2 anebo BCL6	9680/3
High-grade Blymfom, blíže neurčený	9680/3
Blymfom s rysy intermediárními mezi DLBCL a CHL	9596/3

Zralé T a NK-lymfomy	
T-prolymfocytární leukémie (T-PLL)	9834/3
Leukémie z velkých granulárních T-lymfocytů (T-LGL)	9831/3
<i>Chronická lymfoproliferativní onemocnění z NK-buněk</i>	9831/3
Agresivní leukémie z NK-buněk	9948/3
Systémový EBV-pozitivní T-lymfom dětského věku	9724/3
Lymfoproliferativní onemocnění vzhledu hydroa vacciniiforme	9725/3
Adultní T-leukémie/lymfom (ATLL)	9827/3
Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ	9719/3
Enteropatický T-lymfom (EATL)	9717/3
Monomorfni epiteliotropní intestinální T-lymfom	9717/3
<i>Indolentní T-lymfoproliferativní onemocnění gastrointestinálního traktu</i>	
Hepatosplenický T-lymfom (HSTL)	9716/3
Podkožní panikulitický T-lymfom (SPTCL)	9708/3
Mycosis fungoides (MF)	9700/3
Sézaryho syndrom (SS)	9701/3
Primární kožní CD30-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění	
Lymfomatoidní papulóza	9718/1
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL)	9718/3
Primární kožní gama/delta T-lymfom	9716/3
<i>Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom</i>	9709/3
<i>Primární kožní akrální CD8-pozitivní T-lymfom</i>	9709/3
<i>Primární kožní CD4-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění z menších a středně velkých buněk</i>	
Periferní T-lymfom, blíže neurčený (PTCL, U)	9702/3
Angioimunoblastický T-lymfom (AITL)	9705/3
<i>Folikulární T-lymfom</i>	
<i>Nodální periferní T-lymfom s FTH imunofenotypem</i>	
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-pozitivní	9714/3
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-negativní	9702/3
<i>Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) spojený s prsním implantátem</i>	

Hodgkinův lymfom	
Nodulární Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)	9659/3
Klasický Hodgkinův lymfom (CHL), blíže neurčený	9650/3
Klasický Hodgkinův lymfom, nodulární skleróza (NSCHL)	9663/3
Klasický Hodgkinův lymfom, bohatý na lymfocyty (LRCHL)	9651/3
Klasický Hodgkinův lymfom, smíšená buněčnost (MCCHL)	9652/3
Klasický Hodgkinův lymfom, deplece lymfocytů (LDCHL)	9653/3
High-grade Blymfom, blíže neurčený	9680/3
Blymfom s rysy intermediárními mezi DLBCL a CHL	9596/3

Literatura:

- 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.
- Sverdlow SH et al. (Eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition.* IARC, Lyon, 2017.

III.3 Vstupní vyšetření – přehled

III.3.1 Soubor základních vyšetření

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

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

Základní fyzikální vyšetření

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

Laboratorní vyšetření

- sedimentace erytrocytů
- krevní obraz s manuálním diferenciálním rozpočtem leukocytů
- základní biochemické vyšetření: urea, kreatinin, kyselina močová, minerály včetně kalcia a fosforu, glykémie, bilirubin, ALT, AST, GMT, **LDH**, ALP, celková bílkovina, albumin, CRP
- ELFO bílkovin, event. imunoelktroforéza bílkovin séra
- kvantitativní stanovení hladiny imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM)
- beta-2-mikroglobulin
- sérologické vyšetření: anti-HAV, anti-HCV, HBsAg, 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) – dle revidovaných kritérií z roku 2014 není nutné vyšetření kostní dřeně provádět za předpokladu, že bylo provedeno vstupní PET/CT vyšetření.
- Pouze v nejasných případech na PET/CT, kdy by výsledek postižení dřeně ovlivnil strategii terapie (léčba [ABVD](#) vs. eBEACOPP), je vyšetření vhodné provést.
- U všech NHL doporučuje Kooperativní lymfomová skupina nadále vstupní vyšetření dřeně provádět, i když dle Revidovaných kritérií z roku 2014 to není u DLBCL nutné za předpokladu provedení vstupního PET/CT vyšetření. Existují však data, podle kterých přináší biopsicky ověřené postižení dřeně přídatnou prognostickou informaci oproti PET vyšetření (například diskordantní postižení malobuněčnou komponentou u agresivních lymfomů).

Zobrazovací metody obligatorní

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

III.3.2 Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech

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

• **Vyšetření mozkomíšního moku:**

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

- Oftalmologické vyšetření při postižení CNS a postižení očí. Při podezření na infiltraci CNS je nutné také neurologické vyšetření a provedení CT nebo lépe MRI mozku.

• **UZ varlat**

- **Histologické ověření** postižení **při nejasném nálezu** na zobrazovacích vyšetřeních, pokud výsledek ovlivní léčebnou strategii

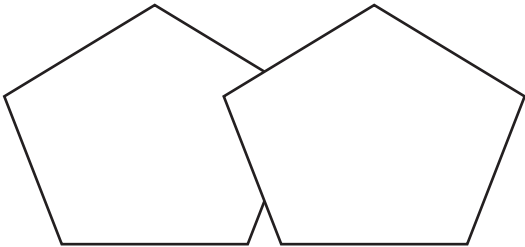
- U lymfomů asociovaných s HIV: CD4+ a virová nálož HIV
- HCG před plánovanou chemoterapií u nemocných s možností otěhotnění
- U **MALT lymfomu** vyloučení infekční etiologie

1. spojivka – Chlamydia psittaci
2. zažívací trakt (GIT) – Helicobacter pylori (žaludek), Campylobacter jejuni (tenké střevo)
3. kůže – Borrelia burgdorferi

III.3.3 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).

Oblast hodnocení	Max. skóre
<p>1. Orientace:</p> <p>Položte nemocnému 10 otázek. Za každou správnou odpověď započítejte 1 bod.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Který je teď rok? 1 - Které je roční období? 1 - Můžete mi říci dnešní datum? 1 - Který je den v týdnu? 1 - Který je teď měsíc? 1 - Ve kterém jsme státě? 1 - Ve které jsme zemi? 1 - Ve kterém jsme městě? 1 - Jak se jmenuje tato nemocnice? (toto oddělení?, tato ordinace?) 1 - Ve kterém jsme poschodí? (pokoji?) 1 	
<p>2. Paměť:</p> <p>Vyšetřující jmenuje 3 libovolné předměty (nejlépe z pokoje pacienta – například židle, okno, tužka) a vyzve pacienta, aby je opakoval. Za každou správnou odpověď je dán 1 bod</p>	3
<p>3. Pozornost a počítání:</p> <p>Nemocný je vyzván aby odečítal 7 od čísla 100 a to 5 krát po sobě. Za každou správnou odpověď je 1 bod.</p>	5
<p>4. Krátkodobá paměť (= výbavnost):</p> <p>Úkol zopakovat 3 dříve jmenované předměty (viz bod 2.)</p>	3

Oblast hodnocení	Max. skóre
<p>5. Řeč, komunikace a konstrukční schopnosti: (správná odpověď nebo splnění úkolů = 1 bod) Ukažte nemocnému dva předměty (např. tužka, hodinky) a vyzvěte ho aby je pojmenoval. Vyzvěte nemocného aby po vás opakoval: - Žádná ale - Jestliže - Kdyby</p> <p>Dejte nemocnému třístupňový příkaz: „Vezměte papír do pravé ruky, přeložte ho na půl a položte jej na podlahu.“ Dejte nemocnému přečíst papír s nápisem „Zavřete oči“.</p> <p>Vyzvěte nemocného, aby napsal smysluplnou větu (obsahující podmět a přísudek, která dává smysl).</p> <p>Vyzvěte nemocného, aby na zvláštní papír nakreslil obrazec podle předlohy. 1 bod jsou-li zachovány všechny úhly a protnutí vytváří čtyřúhelník.</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>2</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p>1</p>
<p>Hodnocení: 0–10 bodů těžká kognitivní porucha 11–20 bodů středně těžká kognitivní porucha 21–23 bodů lehká kognitivní porucha 24–30 bodů pásmo normálu</p>	

III.3.4 Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby

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

III.3.5 Opatření k zachování fertility

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

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

Muži:

- vyšetření spermiogramu + kryokonzervace spermatu

III.3.6 Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky

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

III.3.7 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), které je součástí tzv. komplexního hodnocení starších nemocných (Comprehensive Geriatric Assessment - CGA) s řadou dalších testů.

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

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

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

Instrumentální ADL - IADL (zahrnuje širší soběstačnost):

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

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

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.

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 Komorbidity index Charlsonové (CCI)

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

Komorbidity index Charlsonové zahrnuje 19 komorbidit s váhami 1, 2, 3 nebo 6 a může nabývat hodnot 0–33. 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>.

III.4 Stanovení klinického stádia (KS)

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

Stádium I	postižení 1 oblasti lymfatických uzlin <i>nebo</i> 1 extralymfatického orgánu (IE)
Stádium II	postižení 2 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice <i>nebo</i> stadium I a II s postižením sousedního extralymfatického orgánu (IIE) včetně postižení 1 nebo více skupin lymfatických uzlin na téže straně bránice
Stádium 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	přidatné postižení extralymfatické tkáně (postižení nesousedících extranodálních orgánů)

Určování rozsahu postižení:

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

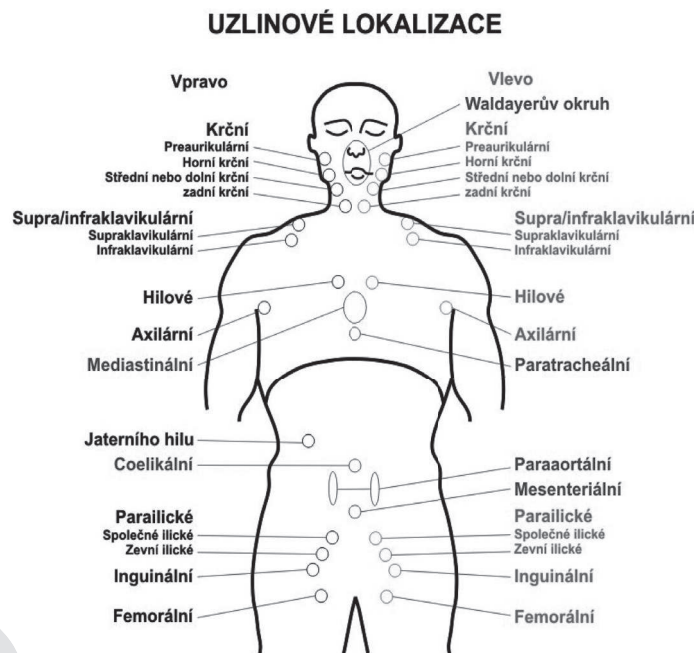
„Bulky“ choroba

- významný negativní prognostický faktor
- jednotná definice není stanovena
- konglomerát uzlin o velikosti 5-10 cm dle typu lymfomu
 - FL ≥ 5–7 cm
 - DLBCL ≥ 5–10 cm (liší se definicí v různých studiích)
 - HL ≥ 10 cm

Lymfatické orgány:

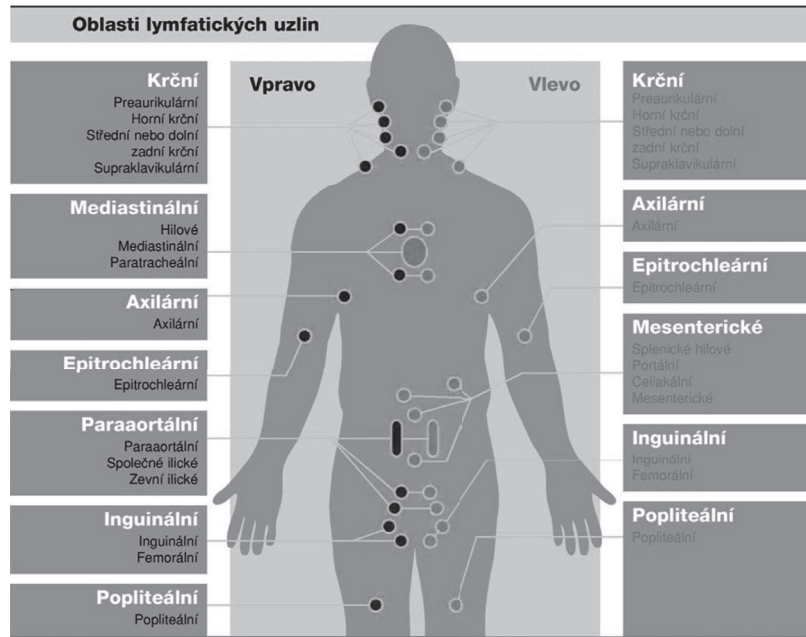
- lymfatické uzliny, slezina, thymus, Waldeyerův mizní okruh, appendix, Peyerovy plaky

Obr. 1: Jednotlivé oblasti lymfatických uzlin užívané v Ann Arbor klasifikaci (po úpravě KLS):
(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.

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



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

Postižení sleziny (S):

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

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

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

Označení „E“:

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

„Velké“ extranodální orgány:

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

„Malé“ extranodální orgány:

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

Diseminované postižení extranodálního orgánu nebo tkáně

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

Lokalizované postižením extranodálního orgánu nebo tkáně:

- **1 ložisko** (např. 1 ložisko v plíci)

Difuzní postižení extranodálního orgánu nebo tkáně:

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

Postižení jater:

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

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

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

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

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

Postižení kostní dřeně či periferní krve = KS IV

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

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

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

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

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

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

Systémové příznaky

A – nepřítomny

B – přítomnost alespoň 1 z příznaků

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

Dle revidovaných kritérií z roku 2014:

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

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

III.4.3 Lymfomy GIT – revidovaná Blackledge klasifikace

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

III.4.4 Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu (MF/SS)

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

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

a – neprokázána klonalita T-lymfocytů,

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

Histopatologický staging lymfatické uzliny - Dutch systém:

N1 – grade 1: dermatopatická lymfadenopatie

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

N3 – grade 3: částečné setření struktury uzliny

N4 – grade 4: úplné setření struktury uzliny maligními buňkami

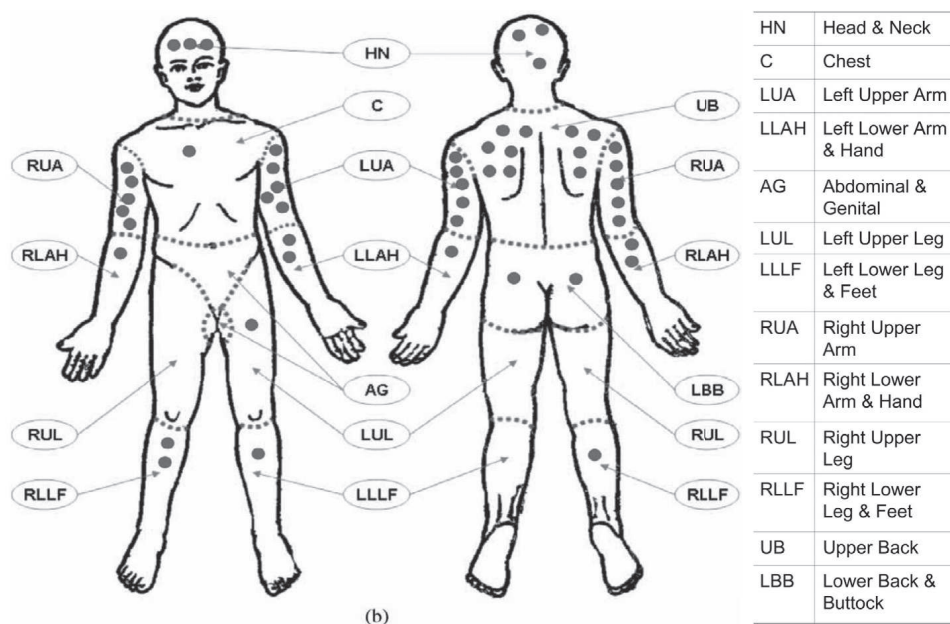
T (tumor = kůže)	skvrna (patch) je jakákoliv kožní léze bez indurace; plak (plaque) je jakákoliv kožní léze s indurací, zvýšením oproti okolní zdravé kůži; tumor je jakákoliv solidní nebo nodulární léze ≥ 1 cm v průměru s patrnou infiltrací kůže a/nebo patrným vertikálním růstem
N (node, uzlina)	abnormální lymfatická uzlina je tuhá, nepravidelná, fixovaná uzlina nebo uzlina větší než 1,5 cm. Pro klasifikaci se berou v potaz jen periferní lymfatické uzliny
M (viscerální postižení)	musí být biopticky verifikováno, postižení sleziny a jater může být dokumentováno pouze zobrazovacími metodami
B (blood, periferní krev)	Sézaryho buňky jsou definovány jako cirkulující atypické buňky se zrohňvaným, cerebriformním jádrem s prokázanou klonalitou TCR. V případě, že není možné použít Sézaryho buňky ke stanovení masy nádoru (B0-2 stadium), lze je v případě prokázané klonality TCR nahradit jedním z následujících: $CD4/CD8 \geq 10$, $CD4+CD7- \geq 40\%$ nebo $CD4+CD26- \geq 0\%$.

Stážovací systém dle ISCL/EORTC 2007 pro MF/SS				
Klinické stadium	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
IVA	T1-4	N0-2	M0	B2
IVB	T1-4	N0-2,X	M1	B0-2

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

III.4.5 Klasifikace primárních kožních lymfomů jiných než MF/SS

ISLC/EORTC návrh TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS (2007)	
T: kůže	
T1	Solitární kožní postižení
T1a	Solitární kožní léze < 5 cm v průměru
T1b	Solitární kožní léze > 5 cm v průměru
T2	Kožní léze četnější – postihující 1 lokalitu nebo 2 sousední lokality
T2a	Všechny projevy zahrnující lokalitu < 15 cm v průměru
T2b	Všechny projevy zahrnující lokalitu > 15 cm a < 30 cm v průměru
T2c	Všechny projevy postihující lokalitu > 30 cm v průměru
T3	Generalizované postižení kůže
T3a	Četné léze postihující 2 nesousedící oblasti
T3b	Mnohočetné léze zahrnující 3 a více oblastí
N: lymfatické uzliny	
N0	Bez klinického nebo patologického postižení uzlin
N1	Postižení 1 lymfatické oblasti, která drénuje oblast aktuálního/minulého postižení
N2	Postižení 2 a více lymfatických oblastí nebo postižení lymfatické oblasti, která nesouvisí se současným/minulým postižením kůže
N3	Postižení centrálních lymfatických uzlin
M: vnitřní orgány	
M0	Bez postižení vnitřních orgánů
M1	S postižením vnitřních orgánů

Obr. 3: Kožní oblasti dle TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS


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

Literatura

1. Lymphoid neoplasms. In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6. Vydání New York, NY, Springer; 2002. s. 393-406.
2. NCCN Guidelines®. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
3. 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.
4. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Sep;27(suppl 5):83-90.
5. Dreyling M, Campo E, Hermine O et al. ESMO guidelines committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017 Jul 1;28(suppl 4):62-71.
6. 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, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6: 144-8.
7. 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, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):91-102.
8. 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.*
9. 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

10. 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.
11. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982 Dec;5(6):649-55.
12. Taylor AE., Olver IN., Sivanthan T et al. Observer error in grading performance status in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 1999; Sep 7(5):332–335.
13. Extermann M. Studies of comprehensive geriatric assessment in patients with cancer. *Cancer Control* 2003; 10: 465–468.
14. 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
15. Salvi F. et al. Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale: *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56(10): 1926-31.
16. 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.
17. Charlson, M., Szatrowski, T.P., Peterson, J., Gold, J., 1994. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 47, 1245–1251.
18. Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin-Stahl E et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study. *Lancet Oncol*. 2008 May;9(5):435-44.
19. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016> PMID:14044222
20. Lawton M.P, Brody E.M: Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* (1969)9: 179-186.
21. Hickie C., Snowdon J. Depression scales for the elderly: GDS. *Clin gerontol* 1987; (6): 51-53.
22. Tucci A , Ferrari S , Bottelli C , e t a l. 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.
23. 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.
24. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1310.
25. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7(11):1630-36.
26. Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer* 1978; 42(2):406-16.
27. Musshoff K. Klinische Stadierteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153:218-21.
28. 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.
29. 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.
30. 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 Sep 20;32(27):3048-58.
31. 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.

32. 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.
33. Golling P, Cozzio A, Dummer R, et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas - clinicopathological, prognostic and therapeutic characterisation of 54 cases according to the WHO-EORTC classification and the ISCL/EORTC TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2008; 49(6):1094-103.
34. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the classification of mycosis fungoides and European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110(6):1713-22.
35. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5):1258-65.
36. Kim Y, Willemze R, Pimpinelli N, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than Mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood* 2007; 110: 479-484.
37. 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.
38. Kohnken R, Fabbro S, Hastings J. et al. Sézary Syndrome: Clinical and Biological Aspects. *Curr Hematol Malig Rep* (2016) 11: 4684-479.

III.4.6 Klinická stadia 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, mnohohožiskové postižení skeletu.
Stadium IV	Postižení kostní dřeně (< 25 %) a/nebo infiltrace CNS.

Definice orgánového postižení

Postižení kostní dřeně

- lymfoblastické lymfomy: **min. 5 % lymfoblastů** v nátěru KD
- nelymfoblastické lymfomy: **min. 5 % lymfomových** buněk v KD

Postižení CNS

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

Postižení skeletu

- Při histologicky **potvrzeném extraoseálním NHL:** potvrdí-li rtg snímek, příp. CT, MRI patologickou akumulaci patrnou na scinti skenu – jedná se o další ložisko lymfomu a není nutná histologická verifikace.
- Pokud se jedná o **jedinou manifestace** 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 lymfoblastického lymfomu stadium IV oproti (non-B) ALL

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

III.5 Stanovení rizika - prognostické faktory

III.5.1 Prognostické faktory pro agresivní lymfomy

III.5.1.1 AA IPI pro pacienty mladší 60 let

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

Rizikové faktory pro stanovení AA IPI:

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

Riziko	aaIPI skóre	pravděpodobnost 5letého přežití	četnost kompletních remisí
Nízké riziko	0	83 %	92 %
Nižší střední riziko	1	69 %	78 %
Vyšší střední riziko	2	46 %	57 %
Vysoké riziko	3	32 %	46 %

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

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

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%

Pozn.: Definice věku > 60 let: 1. den po dosažení 60. narozenin.

III.5.1.3 R-IPI (revidovaný index IPI)

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

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

Rizikové skupiny	Počet faktorů IP	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

III.5.1.4 ABE 3 skóre

ABE 3 skóre = prognostický index pro pacienty s DLBCL léčené **R-CHOP**, který predikuje **celkové přežití 3 roky od data diagnózy** v závislosti na přítomnosti 3 rizikových faktorů.

Index je určen pro starší nemocné (nad 60 let) a byl vytvořen na základě analýzy dat lymfomového registru NiHiL Kooperativní lymfomové skupiny (výpočet rizika online viz www.lymphoma.cz).

Rizikové faktory pro stanovení ABE 3 skóre:

- **A (AGE)** – pokročilý věk ≥ 70 let
- **B (BULK)** – velká nádorová masa $\geq 7,5$ cm
- **E (ECOG)** – performance status (výkonnostní stav) ECOG > 1

III.5.1.5 CNS-IPI

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

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

5 rizikových faktorů pro IPI:

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

plus navíc:

- postižení ledvin a/nebo nadledvin

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

Riziková skupina	Počet rizikových faktorů	DSHNHL (2164 pacientů)		British Columbia (1597 pacientů)	
		%	riziko CNS relapsu ve 2 letech	%	riziko CNS relapsu ve 2 letech
Nízké riziko	0-1	46%	0,6 % (95% CI, 0-1,2)	29%	0,8 % (95% CI, 0-1,6)
Střední riziko	2-3	41%	3,4 % (95% CI, 2,2-4,6)	43%	3,9 % (95% CI, 2,3-5,5)
Vysoké riziko	4-6	13%	10,2 % (95% CI, 6,3-14,1)	22%	12 % (95% CI, 7,9-16,1)

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

III.5.1.6 Doporučení pro vyšetření a profylaxi CNS u DLBCL dle [CNS-IPI](#)

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

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

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

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

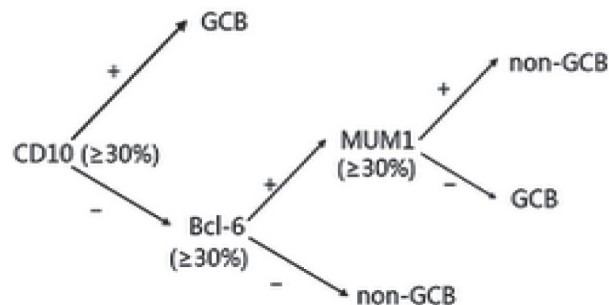
III.5.2.1 GEP – profil genové exprese u DLBCL

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

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

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

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



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

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

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

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

Rizikové faktory pro stanovení PIT:

- 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 %

III.5.4 Prognostické faktory pro indolentní lymfomy

III.5.4.1 FLIPI – Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI:

- Věk > 60 let
- Ann-Arbor stádium III-IV
- LDH > normu
- Postižení více než 4 oblastí 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%

III.5.4.2 FLIPI 2 Index

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI-2:

- Věk > 60 let
- Infiltrace kostní dřene
- 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	0-1	90,9%	79,5%
Střední riziko	2	69,3%	51,2%
Vysoké riziko	≥ 3	51,3%	18,8%

III.5.4.3 PRIMA prognostický index

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

III.5.4.4 Riziko časně 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. Pacienti, kteří časně zprogredují/zrelabují do 24 měsíců, mají pouze 50% pravděpodobnost 5letého přežití ve srovnání s kontrolní skupinou s 5letým celkovým přežitím 90%.

Na základě analýzy dat z registru Kooperativní lymfomové skupiny bylo vytvořeno prognostické skóre, které se skládá ze 6 nezávislých ukazatelů, jejichž kombinací lze nemocné již v době diagnózy kategorizovat do kategorie nízkého nebo vysokého rizika časně progrese (9,6 % resp. 46,5 %). Pro výpočet rizika byl zkonstruován on-line kalkulátor na stránkách: www.lymphoma.cz, sekce „Nástroje a kalkulátory“:

Nezávislé faktory pro výpočet rizika časněho relapsu/progrese FL:

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

III.5.4.5 MALT – IPI

Rizikové faktory pro stanovení MALT – IPI:

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

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

III.5.4.6 GELF kritéria

Kritéria „velké nádorové masy“ vyžadující zahájení léčby:

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

III.5.4.7 Rizikové faktory pro lokalizovaná stádia indolentních lymfomů

stádium I: velikost uzlin > 2,5 cm

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

Přítomnost **jediného faktoru** znamená vyšší riziko.

III.5.5 MIPI pro lymfom z buněk plášťové zóny

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

III.5.5.1 Stanovení MIPI výpočtem

MIPI = $[0,03535 \times \text{věk (roky)}] + 0,6978$ (jestliže performance status je > 1) + $[1,367 \times \log_{10}$ (LDH měřené/LDH norma] + $[0,9393 - \log_{10}$ (počet leuko)]

nebo na webové stránce:

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

nebo

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

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

III.5.5.2 Zjednodušený 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	nedosážen
4–5	Střední	51 měsíc
6–11	Vysoké	29 měsíců

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

Prognostickým ukazatelem zůstává i nadále určení stupně proliferace nádových buněk (Ki-67 – určuje se z lymfatické uzliny či extramedulární tkáně, nikoliv z biopsie kostní dřeně).

Kombinací [MIPI](#) a Ki-67 získáme tzv. kombinované MIPI (MIPI - C).

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

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

III.5.6 Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie – IPSSWM

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

Rizikové faktory pro stanovení IPSSWM:

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

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

III.5.7 Prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy

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

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

III.5.7.2 Burkittův a Burkitt-like lymfomy

Nízké riziko

- normální hodnota LDH
- jediná lokalizace extraabdominální $<$ 10 cm nebo kompletně resekovaná abdominální masa

Vysoké riziko

- všichni ostatní, včetně postižení kostní dřeně a CNS

III.5.8 Prognostická skóre pro PCNSL

III.5.8.1 IELSG skóre

Negativní prognostické faktory

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

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

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

Negativní prognostické faktory

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

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

III.5.9 Prognostická skóre pro primární kožní lymfomy

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

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

Hodnocené faktory:

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

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

III.5.9.2 Prognóza MF podle stádia onemocnění

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

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

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

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

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

Hodnocené rizikové faktory:

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

Skóre	Riziko	1leté OS %	2leté OS %	5leté OS %	Medián OS měs
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

Literatura

1. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high-risk" disease? *Blood* 1994; 83(5): 1165-1173.
2. 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 patients with DLBCL treated with R-CHOP. *Blood*, 2007, 109, p. 1857-1861.
3. 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 patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111(2): 558-565.
4. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5): 1258-1265.
5. Federico M, Bellei M, Marcheselli L. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009; 27(27): 4555-4562.
6. 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 multicentric clinical study. *Blood* 2004; 103(7): 2474-2479.
7. Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21(2): 266-272
8. Mian M1, Marcheselli L, Luminari S, Federico M, Cantonetti M, Sarris AH, Rossi A, Rambaldi A, Frontani M, Devizzi L, Gianni AM, Busetto M, Berti E, Martinelli G, Tsang RW, Ferreri AJ, Pinotti G, Pogliani E, Zucca E, Cortelazzo S. 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.

9. Benton EC1, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, Liu P, Robson A, Calonje E, Stefanato CM, Wilkins B, Scarisbrick J, Wain EM, Child F, Morris S, Duvic M, Whittaker SJ. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(13):2859-68.
10. Hoster E, Rosenwald A, Berger et al. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1386-94.
11. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristin, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National Lymphoma Care Study. *J Clin Oncol* 2015;33(23):2516-22.
12. Procházka V., Papajík T., Janíková A. et al. Early progression after R – CHOP in follicular lymphoma: Key role for the maintenance therapy. *Blood* 2016 ; 128(22):1779-1779
13. 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.
14. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A. A MALT lymphoma prognostic index. *Blood* 2017: 130(12):1409-1417
15. Tilly HM, Gomes da Silva M, Vitolo A et al. Diffuse large B – cell lymphoma (DLBCL): ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow – up: *Annals of Oncology* 26(5):116-25.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program. *Blood* 2013;121 (20):4021-4031.
21. 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)*
22. Brice P, Bastion Y, Lepage E et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997 Mar;15(3):1110-7.
23. Morel P, Duhamel A, Gobbi P et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009 Apr 30;113(18):4163-70.
24. NCCN Guidelines®. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

III.5.10 Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu

III.5.10.1 Rizikové faktory dle GHSG

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

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

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

- Časná stádia
- Intermediární stádia
- Pokročilá stádia

Poznámka: Dle doporučení (Cheson JCO 2014) se na rozdíl od doporučení německé studijní skupiny GHSG za MMT považuje masa > 10 cm nebo masa, která přesahuje $1/3$ průměru hrudníku v jakékoliv výši hrudního obrátle.

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

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

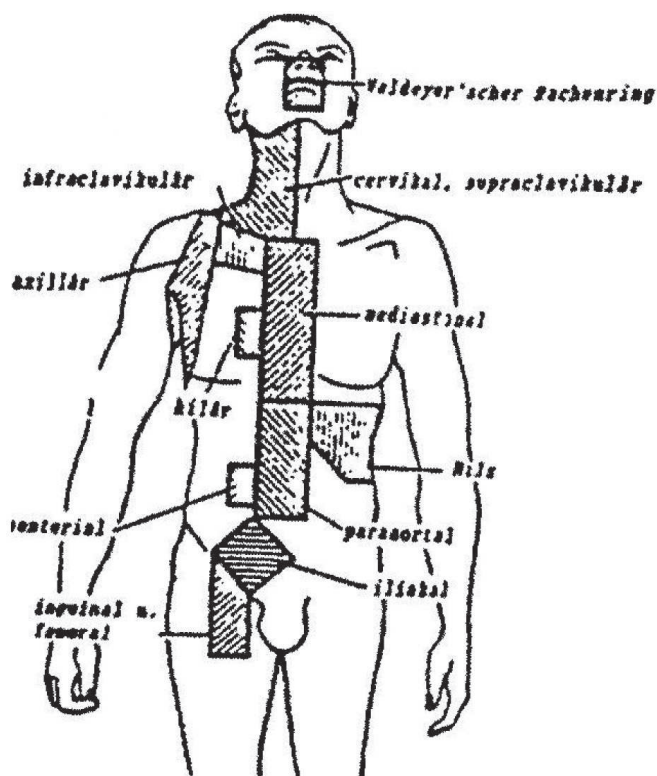
III.5.10.2 EORTC definice rizikových faktorů

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

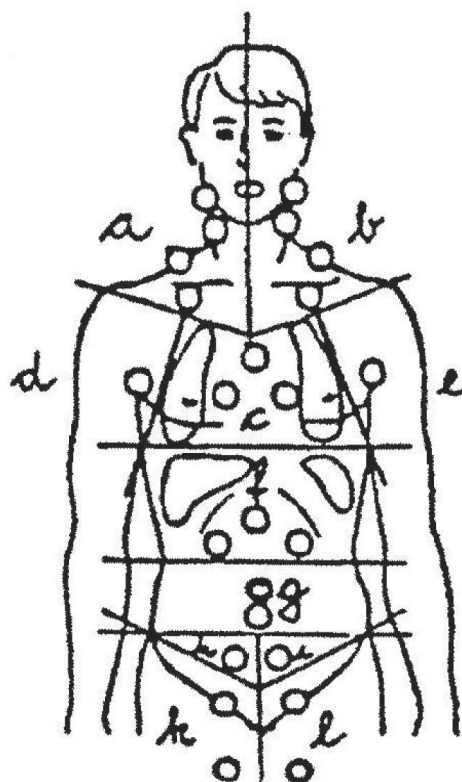
III.5.10.3 Určení stádia HL dle GHSG

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

Skupiny uzlin dle Ann Arbor



Regiony uzlin dle GHSG



Regiony lymfatických uzlin (podle GHSG)

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

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

III.5.10.4 IPS – International Prognostic System

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

- věk > 45 let
- mužské pohlaví
- stádium IV
- hladina albuminu < 40 g/l
- hladina hemoglobinu < 105 g/l
- leukocytóza > $15 \times 10^9/l$
- lymfopenie méně než $0,6 \times 10^9/l$ nebo méně než 8%

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

III.5.10.5 Stanovení prognózy u NLPHL (nodulární Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí)

Rizikové faktory:

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

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

Histologický subtyp:

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

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

Literatura:

1. 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.
2. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Whole-body positron emission tomography using ^{18}F -fluorodeoxyglucose compared to standard procedures for staging patients with Hodgkin's disease. *Haematologica* 2001;86:266– 273.
3. 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.
4. 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.
5. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med* 1998;339 (21): 1506-1514.
6. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L et al.: Early interim 2- ^{18}F 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.
7. 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.
8. Fanale M. A novel prognostic scoring system for NLPHL. *Blood* 2013;122(26)4154-4155.

IV. Klasifikace léčebné odpovědi

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

IV.1 Revidovaná Chesonova kritéria

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

IV.1.1 Některé změny z roku 2014 (Cheson JCO 2014) oproti kritériím z roku 2007

- Definice **abnormální uzliny**: >1,5 cm v nejdelším rozměru (oproti roku 2007 zjednodušení definice).
 - Hodnocení **PET/CT - upřednostňuje se kvalitativní hodnocení** před semikvantitativním hodnocením.
 - Kvalitativní hodnocení – hodnocení metabolické odpovědi (¹⁸F)FDG avidity dle tzv. „**Deauvillských**“ kritérií s 5stupňovou škálou 1-5 (5-PS /point scale/).
- a) Akumulace (¹⁸F)FDG v patologické tkáni je porovnávána **s akumulací v játrech** a skóre 4 a 5 je považováno za **jednoznačně pozitivní výsledek**.
 - b) V roce 2007 se doporučovala akumulace (¹⁸F)FDG v patologické tkáni hodnotit oproti fyziologické tkáni, což vedlo k různým interpretačním úskalím.
 - c) (¹⁸F)FDG aviditu je nutné posuzovat **individuálně** v kontextu s klinickým a laboratorním vyšetřením, s pečlivou anamnézou a s přihlednutím k přítomnosti rizikových faktorů.
 - d) Dosažení metabolické odpovědi je nutné korelovat **s časem** provedení vyšetření (před léčbou/v průběhu léčby/po léčbě).
 - e) Při hodnocení rozlišujeme **kompletní metabolickou odpověď, parciální metabolickou odpověď, bez odpovědi a progresi metabolické odpovědi**.

Poznámka: Pro kvantitativní hodnocení CT/PET pomocí porovnávání rozdílu SUVmax (standardized uptake volume) nebylo zatím dosaženo konsenzu.

- Velikost **reprezentativního vzorku dřeně** je $\geq 2,5$ cm (oproti 2 cm z roku 2007).
- **Vyšetření kostní dřeně se nemusí provádět u HL za předpokladu, že bylo provedeno PET/CT vyšetření.**
- **Vyšetření kostní dřeně se nepokládá za nutné u DLBCL** – dle názoru KLS je vhodné i nadále vyšetřovat kostní dřeň vzhledem k přidané prognostické hodnotě biopsicky prokázaného postižení dřeně oproti postižení dřeně prokázaného pouze na PET/CT.
- Použití „**interim**“ **PET/CT** je doporučováno u všech (¹⁸F)FDG avidních lymfomů, u NHL dle individuálního zvážení - především v rámci studií, u HL i mimo studie u intermediárních a pokročilých stadií – tzv. PET řízená léčba.
- Indikace zobrazovacích vyšetření (**CT, PET/CT**) **v rámci sledování po terapii:**
 - a) CT ani PET/CT není doporučeno u agresivních lymfomů (HL, DLBCL)
 - b) na zvážení je CT u indolentních NHL, kde po terapii perzistuje (¹⁸F)FDG neavidní masa (např. intraabdominálně)

IV.1.2 Doporučení pro použití PET nebo PET/CT

- Před léčbou se doporučuje provádět vyšetření u všech (¹⁸F)FDG avidních lymfomů.
- Pokud není suspekce na transformaci onemocnění, nedoporučuje se provádět u:
- Lymfomu z malých lymfocytů (SLL/CLL)
- Kožních lymfomů kromě pokročilých stádií mycosis fungoides, Sézaryho syndromu a primárního kožního difúzního velkobuněčného lymfomu – končetinový typ
- Lymfoplasmocytárního lymfomu (LPL)/Waldenströmovy makroglobulinemie
- Lymfomu z marginální zóny

(¹⁸F)FDG avidita lymfomů dle WHO klasifikace

Histologie	Počet pacientů	FDG avidita (%)
Hodgkinův lymfom	489	97–100
Difúzní velkobuněčný B-lymfom	446	97–100
Folikulární lymfom	622	91–100
Lymfom z plášťových buněk	83	97–100
Burkitův lymfom	24	100
Uzlinový lymfom z marginální zóny	14	100
B-lymfoblastický 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 (jen 62 % kožní postižení)	100
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	14	40–60
Lymfomatoidní papulóza	2	50
Podkožní panikulitický T-lymfom	7	71
Kožní B-lymfom	2	0

IV.2 Definice léčebné odpovědi dle platných doporučení

IV.2.1 Kompletní remise (CR)

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

IV.2.2 Parciální remise (PR)

- typicky (^{18}F)FDG avidní lymfomy:
 1. Musí být dosaženo parciální metabolické odpovědi – skóre 4 a 5 dle Deauvillských kritérií (5-PS) s tím, že došlo ke snížení akumulace (^{18}F)FDG oproti vstupnímu vyšetření u uzlinových infiltrátů a extranodálních lézí. V průběhu léčby skóre 4 a 5 znamená léčebnou odpověď, pokud došlo ke snížení akumulace (^{18}F)FDG, na konci léčby signalizuje přítomnost perzistující viabilní tkáně.
 2. Nesmí být přítomna nová léze.
 3. V kostní dřeni se musí snížit 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 dřene nebo zopakovat PET/CT v čase.
- **variabilně (^{18}F)FDG avidní a (^{18}F)FDG neavidní lymfomy:**
 1. Pro nemocné bez vstupního (^{18}F)FDG PET nebo se vstupně negativním (^{18}F)FDG PET musí být použita CT kriteria.
 2. Musí dojít **k nejméně 50% zmenšení v SPD** („sum of products diameters“ = součet násobků dvou největších rozměrů **u 6 největších uzlin nebo uzlinových infiltrátů či extranodálních lézí**); výběr lokalizací k hodnocení: dvojrozměrně měřitelné, pokud možno z různých oblastí, do hodnocení vždy zahrnout **mediastinum a retroperitoneum**, jsou-li postiženy). Léze $> 5 \times 5$ mm, ale menší než normální velikosti se do kalkulace započítávají.
 3. **Měřitelné léze** se nesmí zvětšit.
 4. Nesmí se zvětšit jakákoliv nová uzlina, játra nebo slezina. **Slezina se musí zmenšit $> 50\%$** původního zvětšení v dlouhé ose. Za normu je přitom považována velikost 13 cm, tj. pokud vstupně byla slezina 15 cm, musí se zmenšit < 14 cm, byla-li úvodně 18 cm, musí se zmenšit $< 15,5$ cm atd.
 5. Hodnocení **kostní dřene** je pro PR irelevantní, byla-li dřev pozitivní před léčbou. Pokud je dřev pozitivní, musí být specifikován typ buněk (např. velkobuněčný lymfom nebo malé neoplastické B-lymfocyty). Nemocní, kteří splnili kriteria CR, ale mají perzistující morfologické postižení dřene, nebo ti, kteří měli dřev původně postiženou a po léčbě **nehodnocenou**, musí být hodnoceni jako PR.
 6. V případě, že se původně celistvá masa po léčbě rozpadne na jednotlivé uzliny, je nutno při hodnocení použít součet SPD všech těchto uzlin.

IV.2.3 Stabilní choroba (SD)

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

IV.2.4 Relaps / progresse choroby

Relaps – návrat choroby u pacientů, kteří byli po úvodní léčbě v kompletní remisi (CR).

Progrese – další nárůst aktivity lymfomu u pacientů, byli po úvodní léčbě v částečné léčebné odpovědi (PR) nebo dosáhli pouze stabilizace choroby (SD).

- **typicky (¹⁸F)FDG avidní lymfomy:**

1. Došlo k **progresi akumulace (¹⁸F)FDG u uzlinových lézí/infiltrátů/extranodálních lézí** dle CT/PET oproti vstupnímu vyšetření – skóre 4 a 5 dle „Deauvillských kritérií“ a/nebo jsou přítomny nové extranodální léze související s lymfomem v průběhu léčby nebo po léčbě.
2. Nové (¹⁸F)FDG avidní léze **ve dřeni**.
3. **Nové (¹⁸F)FDG avidní léze** po vyloučení zánětu či jiné etiologie - při nejasnostech je na zvážení biopsie léze nebo kontrolní vyšetření v čase.
4. Zvýšení akumulace (¹⁸F)FDG v dosud nepostížených oblastech může být považováno za relaps nebo progresi po potvrzení dalšími vyšetřeními.

- **variabilně (¹⁸F)FDG avidní a (¹⁸F)FDG neavidní lymfomy:**

1. Musí být přítomna **abnormální uzlina/extranodální léze větší než 1,5 cm v jejím nejdelším příčném průměru**
2. **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).
3. **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**.
4. O progresi se jedná, pokud se objeví **nová uzlina >1,5 cm** v jakékoliv ose, **nová extranodální léze > 1 cm** v jakékoliv ose. U extranodální léze měřící < 1 cm v jakékoliv ose je vhodné ověřit souvislost s lymfomem.
5. Nové nebo rekurentní postižení **kostní dřene**.
6. Nová nebo jasná progresse velikosti **neměřitelných lézí**.
7. Pokud dojde ke zvětšení délky dříve zvětšené **sleziny o > 50 %**, jedná se o progresi. Pokud **není splenomegalie** přítomna, musí dojít o nárůst délky **o > 2 cm**.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, PD – progrese onemocnění, IR- indetermined 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 2-3 měsíce k posouzení dynamiky procesu.

IV.3 Klasifikace léčebná odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémií

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

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

IV.4 Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL

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

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, CRu – nejsná 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

IV.5 Klasifikace léčebné odpovědi pro CTCL

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

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

Odpovědi na kůži u LyP	
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

IV.6 Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy

OS – overall survival - celkové přežití:

dobu od diagnózy lymfomu do úmrtí z jakékoliv příčiny

PFS – progression free survival – přežití bez progresse:

dobu od zahájení léčby lymfomu do progresse onemocnění nebo úmrtí z jakékoli příčiny

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

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

DFS – disease free survival – období bez aktivity lymfomu:

dobu od dosažení kompletní remise do progresse/relapsu lymfomu nebo úmrtí jako důsledek lymfomu nebo akutní toxicity

TTP – Time to progression - doba do progresse:

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

DR – duration of response – trvání odpovědi:

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

LSS – lymphoma specific survival:

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

Literatura

1. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M 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.
2. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F 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.
3. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, et al. ¹⁸F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 2010; 51:1337-1343.
4. André MPE, Girinsky T, Federico M 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.
5. Johnson P, Federico M, Kirkwood A et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016 Jun 23; 374(25): 2419-2429.
6. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2017; 390(10114): 2790-2802.
7. Bushke C, Leblond V. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013;27:762-772.
8. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160: 171–176.
9. 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.
10. 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.
11. Olsen E, Whittaker S, Kim Y, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 20;29(18):2598-607
12. 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.

V. Indolentní lymfomy

V.1 Charakteristika skupiny a obecné poznámky

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

Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v 1.linii

- U nemocných jak v léčbě 1. linie, tak v léčbě relapsů existuje řada klinických studií; před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center ([CIHP](#) či [KOC](#)), případně navštívit stránky www.lymphoma.cz pro získání informací o právě probíhajících klinických studiích pro daný typ lymfomu.
- U nemocných s indolentními lymfomy je mimo klinické studie doporučeno zejména v případě chybění známek aktivity či progresu onemocnění u pokročilých klinických stádií s malou nádorovou masou ([GELF kritéria](#)) nemocné jen sledovat a léčbu zahájit až při splnění některého z těchto kritérií. Alternativně je možné podání 4 dávek rituximabu po týdnu, případně s dalšími 4 dávkami po měsíci.¹
- K SLL se přistupuje diagnosticky i léčebně stejným způsobem jako k chronické lymfocytární leukémii (CLL).
- U nemocných s **lokalizovaným** onemocněním a nízkým rizikem je indikováno provedení **samotné radioterapie (RT) involved field (IF)**; **vhodnou a také účinnější alternativou dle novějších prací může být podání podání 4 cyklů rituximabu nebo 4 cyklů rituximabu v kombinaci s radioterapií s cílem dosáhnout co nejdříve remise.**¹
- Základem **systémové** léčby je **chemoterapie**, u CD20 pozitivních lymfomů v kombinaci **rituximabem**, a to jak v první linii, tak i v relapsu onemocnění
- Nově byla prokázána vyšší účinnost obinutuzumabu oproti rituximabu v kombinaci s chemoterapií v 1. linii léčby. Jedná se o indikaci dle SPC, která ale zatím nemá stanovenou úhradu.
- V případě „**bulky disease**“ je na zvážení provedení **RT po ukončení chemoterapie** (zejména v případě PET pozitivního lokalizovaného rezidua).
- Věkovou hranici (60–65 let) pro intenzivnější léčbu je vždy nutno posuzovat individuálně s ohledem na **celkový biologický stav** nemocného.
- U nemocných s FL, kteří odpoví na terapii dosažením PR nebo CR, je indikována **udržovací léčba rituximabem**; podávána je standardní dávka 375 mg/m² - po léčbě relapsu FL po 3 měsících po dobu 2 let (tedy 8×) nebo do progresu, pokud nastane dříve, po léčbě 1. linie pak po 2–3 měsících po dobu 2 let (tedy 8–12×) nebo do progresu, pokud nastane dříve.

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

- Léčbou volby v první linii je nejčastěji **R-CHOP**, možnou alternativou je režim R-bendamustin. U nemocných, u kterých nelze podat intenzivnější terapii, lze použít režim **R-COP** nebo režim **R-CEOP**.
- **Vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací** kostní dřeně u pacientů s FL je vhodná **pro časně relabující, mladší nemocné**, zejména v 2. remisi.
- Indikace **alogenní transplantace** kostní dřeně u FL je vysoce individuální, pro kurativní potenciál ji zvažujeme u **pacientů mladších 60 let s prognosticky nepříznivým, časně nebo opakovaně relabujícím FL**.
- Při **nedosažení kompletní remise** po léčbě první linie nebo pro **relabující** pacienty s FL lze zvážit **ibritumomab tiuxetan**.
- U splenického lymfomu možno využít terapeuticky **splenektomii**; jinak se léčba neliší od ostatních forem indolentních lymfomů.

Obecné poznámky k léčbě u indolentních lymfomů v relapsu

- Důležitým faktorem pro terapeutické rozhodování je **histologická verifikace** relapsu – tedy vyloučení transformace do agresivního lymfomu (pokud to celkový stav nemocného umožňuje), ostatní **rizikové faktory, efekt předchozího režimu, délka trvání remise a biologický stav** nemocného.
- Nemocní s časným relapsem do 24 měsíců od zahájení léčby mají velmi špatnou prognózu (POD 24)
- V případě **časného relapsu** (≤ 12 měsíců od ukončení léčby) je indikována **u mladších pacientů (do 60–65 let) intenzivní léčba** s eventuální konsolidací autologní nebo alogenní transplantací.
- V případě progresu během léčby obsahující rituximab nebo v případě velmi časného relapsu do 6 měsíců od imunochemoterapie obsahující rituximab se jedná o „**rituximab refrakterního**“ nemocného; zvážit léčbu v rámci klinické studie, případně kombinaci **obinutuzumab + bendamustin**, případně **idelalisib**.¹
- Při **pozdním relapsu** je možné použít i **původní režim** s ohledem na kumulativní toxicitu a maximální celkovou dávku některých cytostatik, zejména antracyklinů (< 450 mg/m²).
- Z léčebných možností se nabízí použití chemoterapie v kombinaci s rituximabem, případně **ibritumomab tiuxetan**, zevní radioterapie, autologní nebo alogenní transplantace (u mladších nemocných).
- Při dosažení **minimálně parciální remise** po indukční terapii relapsu FL je indikována **udržovací terapie rituximabem** 375 mg/m² à 3 měsíce po dobu 2 let.
- Vždy zvážit zařazení nemocného do klinické studie.
- U nemocných s rituximab refrakterním FL je na zvážení léčba **obinutuzumabem + bendamustinem**, eventuálně s **udržovací léčbou obinutuzumabem** nebo léčba **idelalisibem**.¹

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

V.2 Folikulární lymfom

Grading FL - je definován podle **zastoupení centroblastů**, rozlišují se 3 prognosticky odlišné podskupiny:

Pacienti mladší 65 let*	Pacienti starší 65 let*
1	0–5
2	6–15
3	>15
Pozn.: Grade 3A – centrocyty přítomny Grade 3B – plošné infiltráty z centroblastů	

Dalším prognosticky cenným znakem je **podíl difúzních oblastí**:

Predominantně folikulární typ	> 75% folikularity
Smíšený typ	25–75% folikularity
Predominantně difúzní typ	< 25% folikularity

Určení prognózy a rizika FL – viz [kapitola III.5.4](#)

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

V.2.1.1 Klinické stádium I a II s nízkým rizikem

- u vybraných nemocných (úplná excise ložiska) je možné zvážit přístup sledování (Watch and Wait)
- Základem je radioterapie „involved field“ (25-35Gy) s následným sledováním

Pozn.: doporučené definice „involved field“ RT (IF RT) viz [kapitola XIII](#)

V.2.1.2 Klinické stádium I a II s vyšším rizikem

Pacienti mladší 65 let*	Pacienti starší 65 let*
Rituxumab ± radioterapie 6–8× R** + 4–6× CHOP/ bendamustin /COP	Rituxumab ± radioterapie 6–8× R** + 4–6× COP/ bendamustin
± radioterapie „involved field“ 24 Gy	
* věková hranice závisí vždy na biologickém stavu nemocného	
** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.	

Při nedosažení CR po první linii léčby lze zvážit **dle věku a stavu nemocného** následující možnosti:

- observace
- rituximab
- [ibritumomab tiuxetan](#)
- eventuálně některý typ záchranné léčby

V.2.2 Klinické stádium II (vysoké riziko*) – IV, léčba 1. linie

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

Indikací k zahájení léčby je alespoň jeden z následujících bodů:

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

* jako „vysoké riziko“ jsou označováni v případě stádia II pacienti s „bulky“ postižením nebo jiným znakem velké nádorové masy (viz [GELF kritéria III.5.4.6](#))

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

- Standardním přístupem je nadále sledování (watch and wait)
- Alternativou je podání 4 dávek rituximabu¹, event. s následným podáním 4 dávek rituximabu po 1 měsíci

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

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s FL v 1. linii	
<p>6–8 cyklů chemoterapie (CHOP, bendamustin, CEOP, COP, sekvenční protokol-PACEBO/IVAM) + 8x rituximab/obinutuzumab**</p> <p>Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)</p>	
Při dosažení CR nebo PR	<p>Udržovací léčba rituximabem po 2–3 měsících po dobu 2 let nebo do progresu (pokud nastane dříve)</p> <p>U pacientů v PR lze zvážit i další léčbu (viz níže)</p>
Další možnosti terapie při nedosažení CR	<p>U pacientů mladších 65 let* zvážení další léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BR, FCR, R-FND • Konsolidační RT • ibritumomab tiuxetan • salvage terapie (platinový režim) + autologní či alogenní transplantace
	<p>U pacientů > 65 let* při dobrém biologickém stavu zvážení další léčby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BR, redukované FCR • RT • ibritumomab tiuxetan • monoterapie rituximabem <p>jinak paliativní léčba: chlorambucil, CF, low dose RT 2x2Gy apod.</p>
<p>* věková hranice závisí vždy na biologickém stavu nemocného</p> <p>** nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</p>	

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

V.2.5 Léčba relapsu FL

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem FL mladších 65 let	
Symptomatický pacient Léčba dle následujícího schématu (viz níže)	Asymptomatický pacient Sledování do progresu vyžadující léčbu
<p>Záchranná („salvage“) chemoterapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R*-CHOP, R*-bendamustin* (opačná volba dle režimu užitého v 1. linii) • R*-ESAP, R*-DHAP, R*-ICE, R*-GDP • R*-FND**, R*-FC**, R*-FCM** • bendamustin* + obinutuzumab* • idelalisib* • ibritumomab tiuxetan*** • Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP) 	
Při dosažení CR/PR	<ul style="list-style-type: none"> • udržovací léčba rituximabem po 3 měs. po 2 roky • vhodná konzultace s CIHP – zvážení autologní či alogenní transplantace • ibritumomab tiuxetan*** (při reziduu) • RT na PET pozitivní reziduum
Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s relapsem FL mladších 65 let	
Symptomatický pacient Léčba dle následujícího schématu (níže)	Asymptomatický pacient Sledování do progresu vyžadující léčbu
<p>Záchranná („salvage“) chemoterapie:</p> <p>rozhodnutí dle biologického stavu, věku a doby do relapsu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapie rituximabem* • imunochemoterapie: R*-COP, R*-CHOP, R*-FC, R*-bendamustin* • ibritumomab tiuxetan*** • bendamustin* + obinutuzumab* • idelalisib* • eventuálně paliace (low dose RT 2x2Gy, chlorambucil...) 	
Při dosažení CR/PR	<ul style="list-style-type: none"> • udržovací léčba rituximabem po 3 měs. po 2 roky
<p>* <i>nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</i></p> <p>Pozn.: v případě rituximabu je schválena úhrada jen pro 2. a další relaps FL</p> <p>** režimy s fludarabinem jsou preferovány v případě, kdy pacient nebyl primárně indikován k provedení autologní transplantaci (po fludarabinu je obtížná separace kmenových buněk)</p> <p>*** léčba dostupná pouze ve VFN Praha a FN Olomouc</p>	

Literatura

1. Tsang RW and Gospodarowicz MK. Low-grade Non-Hodgkin Lymphomas. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 17: 198-205.
2. Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F et al. Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 20: 2453-2463.
3. van Oers et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III trial. *Blood* 2006, 108:3295-3301.
4. 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.
5. 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 Clin Oncol* 2009;27: 4555-62.
6. Moccia AA, Schaff K, Hoskins et al: R-CHOP with etoposide substituted doxorubicin (R-CEOP): Excellent outcome in DLBCL for patients with a contraindication to anthracyclines (British Columbia). *Abstr 408. 2009 ASH Annual meeting.*
7. Ha CS, Kong JS, Tucker SL, McLaughlin P, Wilder RB, Hess MA, Cabanillas F, Cox JD. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. Central lymphatic irradiation for stage I-III follicular lymphoma: report from a single-institutional prospective study. 2003;57:316-20.*
8. Ha CS, Tucker SL, Blanco AI, Cabanillas F, Cox JD. Salvage central lymphatic irradiation in follicular lymphomas following failure of chemotherapy: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 45: 1207-12*
9. Lowry L, Smith P, Qian W, Falk S, Benstead K, Illidge T, Linch D, Robinson M, Jack A, Hoskin P. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: a randomised phase III trial *Radiother Oncol. 2011;100: 86-92.*
10. Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P et al.: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet. 2011 Jan 1;377(9759):42-51. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62175-7. Epub 2010 Dec 20. Erratum in: Lancet. 2011 Apr 2;377(9772):1154.*
11. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Belada D, Prochazka V, Pytlik R, Vokurka S, Pirnos J, Duras J, Mocikova H, Mayer J, Trneny M. Radiotherapy with rituximab may be better than radiotherapy alone in first-line treatment of early-stage follicular lymphoma: is it time to change the standard strategy? *Leuk Lymphoma. 2015 Jan 21:1-7*
12. PI3K inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, Flinn IW, Flowers CR, Martin P, Viardot A, Blum KA, Goy AH, Davies AJ, Zinzani PL, Dreyling M, Johnson D, Miller LL, Holes L, Li D, Dansey RD, Godfrey WR, Salles GA. *N Engl J Med. 2014 Mar 13;370(11):1008-18*
13. Sehn LH et al.: Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1081-1093. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3. Epub 2016 Jun 23.*
14. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Hamouzova J, Belada D, Prochazka V, Pytlik R, Vokurka S, Pirnos J, Duras J, Mocikova H, Mayer J, Trneny M. Impact of rituximab maintenance and maintenance schedule on prognosis in first-line treatment of follicular lymphoma. Retrospective analysis from Czech Lymphoma Study Group (CLSG) database. *Leuk Lymphoma. 2016 May;57(5):1094-103. doi: 10.3109/10428194.2015.1079313. Epub 2015 Oct 12.*

15. Procházka V, Papajík T, Janíková A, Belada D, Kozák T, Šálek D, Sýkorová A, Móciková H, Campř V, Dlouhá J, Langová K, Fürst T, Trněný M. 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. doi: 10.1080/10428194.2016.1213834. Epub 2016 Sep 25.
16. Salles G, Barrett M, Foà R et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2232-2273. doi: 10.1007/s12325-017-0612-x. Epub 2017 Oct 5. Review.
17. Jacobs LM, Wiernik PH et al. Long-Term Response and Possible Cure of Patients With B-Cell Malignancies With Dose-Escalated Rituximab. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017 Feb 1;5(1):2324709617691307. doi: 10.1177/2324709617691307. eCollection 2017 Jan-Mar
18. Flinn IW, Thompson DS et al. Bendamustine, bortezomib and rituximab produces durable complete remissions in patients with previously untreated, low grade lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Feb;180(3):365-373. doi: 10.1111/bjh.15044. Epub 2017 Nov 28
19. Milunović V, Bogeljić Patekar M et al. Rituximab Maintenance Strategy in Advanced Follicular Lymphoma: Facts and Controversies. *Acta Clin Croat*. 2017 Mar;56(1):143-156. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.20. Review
20. Prettyjohns M, Hoskin P et al. The cost-effectiveness of immediate treatment or watch and wait with deferred chemotherapy for advanced asymptomatic follicular lymphoma. NICE non-Hodgkin Lymphoma Clinical Guideline Committee. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(1):52-59. doi: 10.1111/bjh.14990. Epub 2017 Oct 26
21. 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. doi: 10.1097/COC.0b013e31826106c9.
22. Samaniego F, Hagemester F et al. Pentostatin, cyclophosphamide and rituximab for previously untreated advanced stage, low-grade B-cell lymphomas. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(6):814-23. doi: 10.1111/bjh.13367. Epub 2015 Mar 31.
23. Diamantopoulos PT, Polonyfi K, Sofotasiou M et al. Rituximab in the treatment of EBV-positive low-grade B-cell lymphoma. *Anticancer Res*. 2013 Dec;33(12):5693-8.
24. Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Drugs*. 2010 Jul 30;70(11):1445-76. doi: 10.2165/11201110. Review.
25. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4003-8. Epub 2006 Aug 31
26. Solal-Céligny P, Leconte P, Bardet A. A retrospective study on the management of patients with rituximab-refractory follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2018 Jan;180(2):217-223. doi: 10.1111/bjh.15023. Epub 2017 Dec 12.
27. Martin P, Chen Z, Cheson BD et al. Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2017 Jul;178(2):250-256. doi: 10.1111/bjh.14667. Epub 2017 Apr 17.
28. 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. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30028-5. Epub 2017 Mar 15.
29. 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):407-417. doi: 10.3747/co.23.3405. Epub 2016 Dec 21. Review.

30. Ardeschna KM, Qian W, Smith P et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0. Epub 2014 Mar 4.
31. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood.* 2004 Jun 15;103(12):4416-23. Epub 2004 Feb 19.
32. 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. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7534. Epub 2015 Jun 29.

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

Charakteristika jednotky

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

V.3.1 SLL/CLL - terapie

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

K indikacím pro zahájení léčby je možno využít **kritéria National Cancer Institute-Sponsored Working Group (NCI-WG) pro chronickou lymfocytární leukémii**. Léčba je indikována, pokud je onemocnění klinicky aktivní a je tedy splněna alespoň jedna z těchto podmínek:

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

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

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

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

V.3.1.1. Léčba 1. linie u mladších nemocných bez významných komorbidit

- Principy léčby jsou **shodné pro SLL i CLL**. Léčba se tedy liší od ostatních indolentních lymfomů tím, že by měl být v 1. linii použit některý z kombinovaných protokolů obsahující **fludarabin**.
- V současné době je **režimem volby chemoimunoterapie FCR** (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), maximálně 6 cyklů. Dávka rituximabu v režimu **FCR** je od 2. cyklu 500 mg/m².
- V případě delece 17p/mutace *TP53* a nevhodnosti léčby chemoimunoterapií je možno použít **ibrutinib**¹. Kombinaci **idelalisib**¹ + **rituximab** je možno použít při nevhodnosti jakékoliv jiné léčby.
- Další možnosti léčby:
 - **bendamustin**² + **rituximab (BR)** jako alternativa k režimu **FCR** u nemocných ≥ 65 let věku.
 - **RCD** (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy

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

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

V.3.1.2. Léčba 1. linie u starších či komorbidních nemocných

- U nemocných s významnými komorbiditami či clearancí kreatininu < 70 ml/min., kteří tedy nemohou být léčeni plnodávkovaným protokolem [FCR](#), je léčbou volby kombinace chlorambucilu s anti-CD20 monoklonální protilátkou:
 - Chlorambucil + [obinutuzumab](#)
 - Chlorambucil + rituximab
 - Chlorambucil + ofatumumab
- V případě delece 17p/mutace TP53 a nevhodnosti léčby chemoimunoterapií je možno použít [ibrutinib](#)¹ či při nevhodnosti jakékoli jiné léčby kombinaci [idelalisib](#)¹ + rituximab.
- Další možnosti léčby:
 - [BR](#) ([bendamustin](#)² + rituximab)
 - [FCR se sníženými dávkami](#) chemoterapie (low-dose [FCR](#))
 - [RCD](#) (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy.
 - [BO](#) ([bendamustin](#) + ofatumumab¹)
- U velmi těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby paliace symptomů s minimem nežádoucích účinků. Lze využít např. chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či kortikoterapii.
- Ibrutinib dle SPC přípravku lze použít v léčbě první linie u pacientů bez defektu *TP53*. V současné době ale doporučujeme ponechat tento preparát až pro případy léčby pacientů s relapsem onemocnění.

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

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

V.3.2. Principy léčby relapsu SLL/CLL

- Pokud trvala **léčebná odpověď na chemoimunoterapii minimálně 24 měsíců**, je možno zvážit **zopakování léčby 1. linie**.
- V ostatních případech (refrakterní onemocnění nebo časný relaps/progrese nebo získání nepříznivých cytogenetických změn) je doporučena změna léčby.
- Hlavní léčebné možnosti představují **ibrutinib** a **idelalisib** + **rituximab** zasahující do signalizace B-buněčného receptoru (BCR).
- Inhibitor Bcl-2 **venetoklax**¹ představuje hlavní možnost po selhání léčby **ibrutinibem** či **idelalisibem** a je indikován:
 - pro léčbu nemocných s delecí 17p či mutací *TP53* po selhání či při nevhodnosti léčby inhibitory BCR;
 - pro léčbu nemocných bez delecce či mutace *TP53* po selhání chemoimunoterapie a léčby BCR inhibitory.

V.3.2.1 Léčebné možnosti pro nemocné bez významných komorbidit

- **ibrutinib**¹
- **idelalisib**¹ + rituximab
- **BR**¹
- **FCR**
- **RCD** či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy
- Venetoklax¹
- záchranné platinové režimy (**R-DHAP**, **R-ESAP**, **R-ICE**)
- Nemocní se SLL s **nepříznivým klinickým průběhem ve věku do 65 let** a v dobrém celkovém stavu by měli být vždy **zvažováni k provedení alogenní transplantace**, která představuje v současné době jedinou kurativní metodu u SLL/CLL.
- Autologní transplantace nemá v léčbě SLL opodstatnění. Výjimkou je léčba Richterovy transformace (Richterův syntrom - RS) do DLBCL či Hodgkinova lymfomu, kde je možno autologní transplantaci zvažovat v rámci léčby RS.

V.3.2.2 Léčebné možnosti pro komorbidní nemocné

- **ibrutinib**¹
- **idelalisib**¹ + rituximab
- Venetoklax¹
- **BR**¹
- Low-dose **FCR**
- **RCD** či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy

V.3.2.3 Léčebné možnosti pro těžce komorbidní nemocné

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

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

Literatura

1. Morrison WH, Hoppe RT, Weiss LM, Picozzi VJ Jr, Horning SJ. Small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 1989;7(5):598-606.
2. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 2,126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4648-56.
3. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood.* 1997;89(11):3909-18.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood.* 2008;111(12):5446-56.
5. Smolej L, Špaček M, Obrtlíková P et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukemie (CLL) České skupiny pro chronickou lymfocytární leukemii, sekce České hematologické společnosti ČLS JEP. *Transfuze Hematol. dnes* 2016;22(2):115-126.
6. Salvi F, Miller MD, Grilli A et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(10):1926-31.
7. 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.
8. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):928-942.
9. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:1164-74.
10. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and co-existing conditions. *N Eng J Med* 2014;370:1101-1110.
11. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al, for the COMPLEMENT 1 Study Investigators. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet* 2015; published online April 14.
12. Smolej L, Brychtova Y, Doubek M, et al. Low-Dose FCR Is a Safe and Effective Treatment Option for Elderly/Comorbid Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Updated Results of Project Q-Lite By Czech CLL Study Group. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014;124(21):467.
13. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al: Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/ or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 29:3559-3666.
14. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28:1749-55.
15. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med* 2013;369:32-42.
16. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Eng J Med* 2014;371:213-223.
17. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med* 2014;370:997-1007.
18. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768-7
19. Prica A et al. Rituximab in Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Practice Guideline. *Clinical Oncology* 29.1: e13-e28. Elsevier Ltd. (Jan 1, 2017)

20. Bagacean C et al. *Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia: From uncertainties to promises.* *Immunotherapy* 8.5: 569-581. Future Medicine Ltd. (May 2016).
21. Howard D et al. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness results from the randomised, Phase IIB trial in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia to compare fludarabine, cyclophosphamide and rituximab with fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone and low-dose rituximab: The attenuated dose rituximab with chemotherapy in chronic lymphocytic leukaemia (ARCTIC) trial.* *Health Technology Assessment* 21.28: vii-373. NIHR Journals Library. (2017).
22. Olszewski AJ, Shafqat H, Ali S. *Disparate survival outcomes after front-line chemoimmunotherapy in older patients with follicular, nodal marginal zone and small lymphocytic lymphoma.* *Leuk Lymphoma.* 2015 Apr;56(4):942-50. doi: 10.3109/10428194.2014.936013. Epub 2014 Aug 18.
23. Laurenti L, Vannata B et al. *Chlorambucil plus Rituximab as Front-Line Therapy in Elderly/Unfit Patients Affected by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of a Single-Centre Experience.* *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013 May 2;5(1):e2013031. doi: 10.4084/MJHID.2013.031. Print 2013.

V.4 Lymfomy z marginální zóny

Charakteristika jednotky: tato skupina obsahuje několik dalších podjednotek:

- MALT lymfomy asociované se slizniční tkání (viz [kapitola extranodální lymfomy X](#))
- Nodální B-lymfom z marginální zóny – diagnostika a léčba se prakticky shoduje s folikulárními lymfomy
- Splenický lymfom z marginální zóny

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

Charakteristika jednotky:

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

V.4.1.1 Principy léčby splenického MZL

Primární léčba:

- **Rituximab**¹ v dávce 375 mg/m²/týden 6-8 dávek
- **Rituximab**¹ s chemoterapií - [R-CHOP](#), [R-COP](#), [FCR](#) - nutno vždy ale zohlednit, věk, celkový stav nemocného, přidružená onemocnění atd.
- **Splenektomie** - po zvážení benefi tu a případných rizik
- Při prokázané infekci **HCV** (PCR, serologie), která je považována za kauzální příčinu MZL, je indikována léčba **interferonem a ribavirinem**. Léčebnou odpověď lze v těchto případech očekávat již po antivirové léčbě interferonem a ribavirinem.
- Radioterapie na oblast sleziny 4-8 Gy - zvážit u pacientů kontraindikovaných k splenektomii či nevhodných k systémové léčbě.

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

Literatura

1. Chacón JI, Mollejo M, Muñoz E et al. - Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood* 2002; 100: 1648-1654.
2. Bennett M, Schechter GP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma: splenectomy versus rituximab. *Seminars in Hematology* 2010; 47: 143-147.
3. Kalpadakis C, Pangalis GA, Dimopoulou MN et al. - Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma. *Hematol Oncol.* 2007; 25: 127-131.
4. Tsimberidou AM, Katovsky D, Schlette E et al. - Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer* 2006; 107: 125-135.
5. Matutes E, Oscier D, Montalban C et al. - Splenic marginal zone lymphoma proposals for revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria. *Leukemia* 2008; 22: 487-495.
6. Silvestri F, Pipan C, Barillari G et al. - Prevalence of hepatitis C virus infections in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; 87: 4296-4301.
7. 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.
8. 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.
9. Xia Y, Zhou Z. [Treatment of primary gastric lymphoma]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2017 Nov 25;20(11):1227-1230. Chinese.
10. Sabarish A., Basem M. William, Marginal Zone Lymphoma: Clinicopathologic Variations and Approaches to Therapy, *Current Oncology Reports*, April 2018, 20:33.
11. Kalpadakis C, Pangalis GA Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018 Mar;31(1):65-72. doi: 10.1016/j.beha.2017.10.011. Epub 2017 Nov 7.
12. 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. doi: 10.1007/s00277-018-3243-7. Epub 2018 Jan 16.
13. Salar A et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma *Blood* 130.15: 1772-1774. American Society of Hematology. (Oct 12, 2017).
14. Zucca E 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. *Journal of Clinical Oncology* 35.17: 1905-1912. American Society of Clinical Oncology. (Jun 10, 2017).
15. Santos T et al. Splenic marginal zone lymphoma: a literature review of diagnostic and therapeutic challenges. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 39.2: 146-154. Elsevier Editora Ltda. (Apr 2017 - Jun 2017).
16. Cervetti 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. Taylor and Francis Ltd. (Mar 4, 2017).
17. Castelli R, Bergamaschini L, Deliliers GL First-line treatment with bendamustine and rituximab, in patients with intermediate-/high-risk splenic marginal zone lymphomas. *Med Oncol.* 2017 Dec 29;35(2):15. doi: 10.1007/s12032-017-1076-1.
18. 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. doi: 10.1016/j.clml.2017.09.014. Epub 2017 Sep 23.
19. Kiesewetter B et al. A phase 2 study of rituximab plus lenalidomide for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood* 129.3: 383-385. American Society of Hematology. (Jan 19, 2017).

20. Kalpadakis C, Pangalis GA et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017 Mar - Jun;30(1-2):139-148. doi: 10.1016/j.beha.2016.07.004. Epub 2016 Nov 4. Review.
21. Mallaev M et al. Treatment results according to cellular subtypes of gastric malt lymphoma. *Hematological Oncology, suppl. Supplement 2* 35 : 380-381. John Wiley and Sons Ltd. (Jun 2017).
22. 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. Ferrata Storti Foundation. (Jun 2017).
23. 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. doi: 10.1080/10245332.2017.1279842. Epub 2017 Jan 20.
24. 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):e2016030. doi: 10.4084/MJHID.2016.030. eCollection 2016.
25. Julhakyan HL, Al-Radi LS et al. A Single-center Experience in Splenic Diffuse Red Pulp Lymphoma Diagnosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016 Aug;16 Suppl:S166-9. doi: 10.1016/j.clml.2016.03.011. Epub 2016 Apr 1.
26. 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. doi: 10.1016/j.leukres.2016.03.005. Epub 2016 Mar 22.
27. Kalpadakis C et al. Current and emerging treatment approaches for splenic marginal zone lymphoma. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 4.9: 897-905. Taylor and Francis Ltd. (Sep 1, 2016).
28. 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. E-Century Publishing Corporation. (Aug 30, 2016).
29. 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. (Dec 2, 2016).
30. 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 Università Cattolica del Sacro Cuore. (Jul 1, 2016)
31. Merchionne F, Iacopino P et al. Targeted strategies in the treatment of primary gastric lymphomas: from rituximab to recent insights into potential new drugs. *Curr Med Chem.* 2014;21(8):1005-16. Review.

V.5 Waldenströмова makroglobulinémie /lymfoplazmocytní lymfom

Charakteristika jednotky:

- Nádor z malých B-lymfocytů, plazmocytoïdních lymfocytů a plazmatických buněk, který nesplňuje kritéria jiného lymfomu z malých lymfocytů s plazmacytickou diferenciací
- Waldenströмова makroglobulinemie (WM) je definována jako LPL s infiltrací kostní dřeně patologickými buňkami a IgM monoklonální gammapatií jakékoliv koncentrace
- WM představuje asi 1,5% NHL s incidencí 3,8/milion obyvatel za rok.
- Klinický průběh je typicky indolentní, medián přežití je mezi 5-10 lety.
- Typickým molekulárně genetickým znakem je průkaz mutace MYD 88

V.5.1 WM – principy léčby

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

Mezi hlavní indikace k zahájení terapie patří:

- příznaky hyperviskozity (krvácení do kůže a sliznic, poruchy vizu a sluchu, závratě, bolesti hlavy, zmatenost); bývají vyjádřeny obvykle u IgM ≥ 30 g/l, IgG ≥ 50 g/l
- symptomatická či velká („bulky“) lymfadenopatie
- symptomatická hepato- a/nebo splenomegalie
- symptomatická kryoglobulinémie, případně autoimunitní projevy (hemolytická anémie)
- příznaky periferní neuropatie
- cytopenie (Hb < 110 g/l, trombocyty $< 120 \times 10^9$ /l)
- febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti, únava (B symptomy)

V.5.1.1 WM – léčba 1. linie

- V případě symptomatické hyperviskozity je indikována v první řadě terapeutická **plazmaferéza**
- Základem systémové léčby je **rituximab**¹ v monoterapii, případně v kombinaci s chemoterapií - například režimy **DRC** nebo **RCP**, event. režim **BR**
- U pacientů, u kterých není vhodná imunochemoterapie, je možno zvážit **ibrutinib**¹.
- Vždy zvážit zařazení nemocného do klinické studie

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

V.5.1.2 Léčba relapsu

- Léčba se zahajuje opět pouze u **symptomatických** pacientů
- Při léčebné odpovědi trvající ≥ 2 roky, respektive času do další terapie ≥ 3 roky lze zopakovat původní režim.
- Obecně lze využít režimy jako v 1. linii, dále režimy obsahují **fludarabin** (FR – fludarabin, rituximab¹; **FCR** – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab¹) nebo v případě absence neuropatie i **bortezomib**¹
- **Ibrutinib**¹
- U mladších pacientů s chemosenzitivním relapsem, případně trváním odpovědi pod 2 roky lze zvážit podání vysokodávkované terapie s **autologní transplantací** krvinek, u mladších nemocných event. i alogenní transplantací.

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

Literatura

1. Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2017 Oct;179(1):98-105.
2. 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):1257-1265.
3. Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iINNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Feb;18(2):241-250.
4. 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.
5. 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.
6. Simon L, Baron M, Leblond V. How we manage patients with Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2018 Apr 10. doi: 10.1111/bjh.15202. [Epub ahead of print] Review.
7. 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. doi: 10.1007/s00277-018-3311-z.
8. Castillo JJ, Gustine JN et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. Meid K, Dubeau TE, Severns P, Xu L, Yang G, Hunter ZR, Treon SP. *Br J Haematol.* 2018 Apr;181(1):77-85. doi: 10.1111/bjh.15148. Epub 2018 Feb 22.
9. Paludo J, Abeykoon JP et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2017 Oct;179(1):98-105. doi: 10.1111/bjh.14826. Epub 2017 Aug 8.
10. Olszewski AJ, Chen C, Gutman R. Comparative outcomes of immunochemotherapy regimens in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol.* 2017 Oct;179(1):106-115. doi: 10.1111/bjh.14828. Epub 2017 Jul 5.
11. Benevolo G, Nicolosi M et al. Current options to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Expert Rev Hematol.* 2017 Jul;10(7):637-647. doi: 10.1080/17474086.2017.1339596. Epub 2017 Jun 19. Review.
12. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017 Feb;92(2):209-217. doi: 10.1002/ajh.24557.
13. Talaulikar D, Tam CS et al. Treatment of patients with Waldenström macroglobulinaemia: clinical practice guidelines from the Myeloma Foundation of Australia Medical and Scientific Advisory Group. *Intern Med J.* 2017 Jan;47(1):35-49. doi: 10.1111/imj.13311.
14. Gavriatopoulou M, Terpos E et al. Current treatment options and investigational drugs for Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017 Feb;26(2):197-205. doi: 10.1080/13543784.2017.1275561. Epub 2017 Jan 3. Review.
15. Gavriatopoulou M, García-Sanz R et al. BDR in newly diagnosed patients with WM: final analysis of a phase 2 study after a minimum follow-up of 6 years. *Blood.* 2017 Jan 26;129(4):456-459. doi: 10.1182/blood-2016-09-742411. Epub 2016 Nov 21.
16. Kastiris E, Dimopoulos MA. Current therapy guidelines for Waldenstrom's macroglobulinaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016 Jun;29(2):194-205. doi: 10.1016/j.beha.2016.08.023. Epub 2016 Oct 4. Review.
17. Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A et al. Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Sep;105:118-26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.004. Epub 2016 Jun 16. Review.

18. Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2016 Aug;91(8):782-6. doi: 10.1002/ajh.24405. Epub 2016 Jun 3.
19. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Changes in the prognosis and treatment of Waldenström macroglobulinemia. Literature overview and own experience. *Vnitr Lek.* 2016 Jan;62(1):25-39. Review. Czech.
20. Dimopoulos MA, Kastritis E, Ghobrial IM Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. *Ann Oncol.* 2016 Feb;27(2):233-40. doi: 10.1093/annonc/mdv572. Epub 2015 Nov 23. Review.



VI. Agresivní lymfomy

Zahrnují tyto formy:

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

VI.1 Difúzní velkobuněčný B-lymfom a příbuzné entity

Zahrnuje tyto formy:

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

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

Principy léčby 1. linie

- **Obecné pravidlo:** zejména u rizikových pacientů ([IPI](#) 3-5 a/nebo riziková histologie: double-expressor lymfomy (DLBCL s expresí c-myc, bcl2 a/nebo bcl6 – vysoce maligní Blymfomy s *MYC* a *BCL2* a/nebo *BCL6* přestavbou, vysoce maligní Blymfomy blíže neurčené, lymfomy šedé zóny, double-hit lymfomy, double-expressor lymfomy) doporučujeme konzultovat spolupracující [CIHP](#) či [KOC](#) s dotazem na možnost zařazení do aktuálních klinických studií ev. léčby intenzifikovaným režimem (viz dále)
- **Stratifikace** dle [IPI](#), [aaIPI](#), [R-IPI](#), eventuálně [ABE-3](#) u starších pacientů, [CNS-IPI](#) pro CNS profylaxi
- **Rituximab 8x** v kombinaci s **antracyklinovými režimy** (CHOP nebo „CHOP-like“), v intervalu 21 nebo 14 dní - 6 cyklů
- Intenzifikovaná terapie (např. R-hyperCVAD/R-MTX-AraC či R-CHOEP-14 nebo [DA-EPOCH-R](#)) - možno zvážit pro rizikové nemocné mladší než 50-60 let.
- Redukovaná terapie R-miniCHOP pro nemocné > 80 let.
- Limitujícím faktorem pro použití antracyklinů není věk, ale vždy klinický stav nemocného.
- Vysokodávkovaná terapie s ASCT u pacientů v PET-negativní kompletní remisi po ukončení léčby obecně není doporučována; může být zvážena jako konsolidace intenzifikované léčby u vysoce rizikových pacientů
- U mladších nemocných s jakoukoli odpovědí horší než CR je indikována záchranná terapie s HDT a ASCT

- Léčebným cílem je dosažení kompletní remise. Nedosažení PET-negativní kompletní remise na konci léčby 1. linie je indikací k pokračování léčby s možnostmi:
- Radioterapie:
 1. u lokalizovaného PET+ reziduua, které je možno pojmout do jednoho ozařovacího pole
 2. u reziduálního postižení při pochybnosti o viabilitě rezidua dle PET
 3. zvážit na oblast úvodního bulků > 7,5cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory)
 4. Zvážit RT na místa původního skeletálního postižení
 5. na druhostranné varle jako součást konsolidační RT u pacientů s primárním lymfomem varlat
 6. zvážit konsolidační RT po ukončení systémové léčby u ostatních extranodálních limitovaných stadií DLBCL (primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyera mízního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type) – zejména v případě nejasného PET nálezu po imunochemoterapii
 7. krania jako součást konsolidační léčby u pacientů s primárním CNS lymfomem (viz [kapitola PCNSL](#))
- Profylaxe CNS nemoci je doporučována v případech: viz [kapitola III.5.1.6](#)
 1. Preferovaným způsobem CNS profylaxe jsou 2 cykly vysokodávkovaného methotrexátu (3 g/m², ev. redukce u starších onemocnění, renální insuficience aj.), přesné zařazení cyklů v rámci indukční léčby stanovené není – vhodné je zařadit nejpozději po 2. nebo 3. cyklu indukční léčby
 2. V případě nemožnosti systémového podání MTX přichází v úvahu i.th.podání MTX
- **Pacienti s konkomitantním postižením CNS při diagnóze:** Léčba na bázi HD-MTX ± ASCT u transplantovatelných nemocných

Obecné principy léčby relapsů:

- Doporučujeme kontrolovat stránky www.lymphoma.cz, ev. spolupracující [CIHP](#) či [KOC](#) s dotazem na možnost zařazení do **aktuálních klinických studií**.
- Záchranné režimy založené na **platinových derivátech** (např. [ICE](#), [DHAP](#), [ESAP](#)). U **mladších nemocných** (do 65 let, v případě dobrého klinického stavu do 70 let) s následnou autologní transplantací u těch, kteří dosáhnou alespoň parciální remise
- U mladších nemocných je v případě rezistence na léčbu 2. linie a dobrého celkového stavu indikována ještě **třetí** linie záchranné terapie s následnou ASCT při dosažení alespoň parciální remise.
- **Rituximab**¹ u nemocných s CD20 pozitivním relapsem.
- **U mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci:**
 - individuálně zvážit možnost alogenní transplantace v případě odpovědi na záchranou léčbu další linie
 - zvážit zařazení nemocného do klinické studie
- **U starších nemocných neschopných intenzivní záchranné léčby nebo relapsu po ASCT u pacientů nevhodných k alogenní transplantaci:** paliativní chemoterapie (viz níže), paliativní léčba kortikoidy, případně best supportive care
- **Postavení RT v léčbě relapsů:**
 1. indikována na oblast lokalizovaného PET pozitivního rezidua
 2. zvážit RT na místo původního bulk postižení
- **Pacienti s CNS relapsem či kombinovaným CNS a systémovým relapsem:** Léčba na bázi HD-MTX

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

VI.1.1 DLBCL - léčba 1. linie

VI.1.1.1 Mladší pacienti s nízkým rizikem

Charakteristika populace

- Věk do 65 let
- [IPI](#) 0-2

Léčebný postup

- 6× R-CHOP-21
- RT doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua; RT zvážit v případě „bulky“ masy v úvodu, případně u PET rezidua nejasné biologické povahy

VI.1.1.2 Mladší pacienti s vyšším rizikem

Charakteristika populace

- Věk do 65 let
- [IPI](#) 3-5

Léčebný postup

- Standardní léčbou je 8× rituximab + 6-8× CHOP-21 ± 2× HD-MTX (případně i.th. profylaxe)
- Zvážit použití **intenzifikovaných režimů** (R-Hyper CVAD/R-MTX-HDAraC, R-CHOEP-14, [DA-EPOCH-R](#)).
- RT doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ mase v úvodu >7,5 cm, eventálně u PET rezidua nejasné biologické povahy; zvážit na místa původního skeletálního postižení
- Při jakékoli odpovědi horší než CR a u pacientů nevhodných k radioterapii je **indikována záchranná terapie s HDT a ASCT**

VI.1.1.3 Starší pacienti (> 65 let věku)

Léčebný postup

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

VI.1.2 Léčba nemocných s relapsem DLBCL

VI.1.2.1 Léčba relapsu u nemocných mladších 65 let

Mělo by být konzultováno centrum disponující možností transplantace krevetvorných buněk ([CIHP](#)).

Relaps DLBCL u pacientů schopných HD terapie (obvykle do 65 let věku)	
Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Záchraná „salvage“ chemoterapie:	
3× R-ICE nebo R-ESHAP nebo R-DHAP nebo R-GDP	
Při dosažení CR, PR	• Standardně HD terapie (nejčastěji BEAM) + ASCT
Při dosažení SD, PD	• léčba 3. linie režimem s nezkříženou rezistencí, při dosažení alespoň PR pak opět BEAM + ASCT

- V případě relapsu mladších nemocných po ASCT nebo nemožnosti provést ASCT (selhání sběru, infiltrace KD) je možné zvážit alogenní transplantaci

VI.1.2.2 Léčba relapsu u nemocných starších 65 let

Relaps DLBCL u pacientů neschopných HD terapie (obvykle nad 65 let věku)	
Zvážit účast v klinické studii (kontaktovat CIHP)	
Dobry biologický stav	Paliativní léčba
<ul style="list-style-type: none"> • 4–6× R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP, R-GEMOX, Pixantron* 	<ul style="list-style-type: none"> • R-bendamustin* • R-gemcitabin, případně v kombinaci s dexamethasonem (R-GD) • Pixantron*
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb	
Paliativní terapie	
<ul style="list-style-type: none"> • kortikoidy • etoposid ± dexamethason • chlorambucil + etoposid + prednison • Vin-Bleo • Metronomická léčba • V případě relapsu bez ohledu na věk je možné v případě biologického podtypu ABC (resp. nonGC) zvážit použití cílené terapie – lenalidomid¹, ibrutinib¹ 	

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

VI.2 Zralé T/NK lymfomy

Nejčastější histologické subtypy:

- Periferní T lymfom blíže neurčený (PTCL, NOS)
- Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) – ALK pozitivní nebo negativní
- Angioimunoblastický lymfom (AITL)

Charakteristika skupiny

- **Potenciálně kurabilní** onemocnění, někteří nemocní jsou kurabilní ve vysokém procentu (ALK pozitivní ALCL s nízkým IPI); u některých je prognóza stále nepříliš dobrá (PTCL NOS, ALCL ALK negativní, ALK pozitivní ALCL s vyšším IPI).
- Vzácné podjednotky – např. hepatosplenický $\gamma\delta$ lymfom a další – vždy konzultovat s [CIHP](#).
- Důležitá je **přesná histologická diagnostika**. Vždy **nutné druhé čtení** na hematopatologickém pracovišti disponujícím i molekulárně biologickými technikami.
- Rozdělení dle věku pro jednotlivé léčebné postupy je nutné brát orientačně – vždy záleží na **biologickém stavu nemocného**.

Principy terapie

- Před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center ([CIHP](#) či [KOC](#)), případně navštívit stránky www.lymphoma.cz, zvážit účast v klinické studii.
- U **mladších nemocných s histologicky nepříznivým typem** (PTCLNOS, ALCL, ALK-negativní, AITL) standardní nebo **intenzivnější chemoterapie** (preferenčně CHOEP) + zvážit konsolidaci vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT.
- U **starších nemocných standardní nebo při dobrém biologickém stavu zvážit denzní dávkování chemoterapie** či přidání etoposidu (tj. CHOEP-21 nebo CHOP-14).
- **Postavení RT v léčbě zralých T/NK lymfomů:**
 - **individuální zvážení u:**
 - o lokalizovaného PET+ rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě
 - o zvážit RT na oblast úvodního bulku (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory např. klinicky nižší význam pozdní a velmi pozdní toxicity RT u starších nemocných)
- **Specifika pro NK/T lymfom, nasální typ:**
 - Léčba: protokoly založené na L-asparagináze (Aspa/Met/Dex, GELOX, [SMILE](#)) nebo ifosfamidu s platinovým derivátem (2/3 DeVIC, VIPD), 4-6 cyklů
 - Intenzivní radioterapie u lokalizovaných onemocnění je zcela nezbytnou součástí léčby
 - Léčbu monitorujeme kromě zobrazovacích metod též pomocí kvantitativní PCR na EBV v plazmě.

Principy léčby relapsů

- Vždy kontaktovat [CIHP](#), zvážit zařazení do klinické studie.
- U mladších pacientů: záchranná chemoterapie založená na **gemcitabinu** a/nebo **platinových derivátech** ([GDP](#), [GIFOX](#), [DHAP](#), [ICE](#), ESHAP)
- U mladších pacientů, kteří neměli autologní transplantaci v léčbě 1. linie a nemají vhodného dárce nebo nejsou vhodní k alloSCT: záchranná chemoterapie + autologní transplantace.
- U nemocných, kteří jsou již po **autologní transplantaci**, zvážit alogenní transplantaci.
- U CD30+ lymfomů [brentuximab vedotin](#)¹ (u relapsu systémového ALCL se jedná o indikaci dle SPC, ale bez schválené úhrady, u ostatních CD30+ lymfomů o indikaci „off label“).
- U starších pacientů paliativní léčba (gemcitabin v monoterapii, kortikoidy).

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

VI.2.1 Léčba periferních T lymfomů v 1. linii

Prognosticky nepříznivé podtypy periferních T lymfomů – léčba 1. Linie (PTCL-NOS, ALK-negativní SLCL, ALK-positivní ALCL s IPI \geq 3, AITL a další) Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Mladší pacienti (do 60–65 let věku)	Starší pacienti (nad 60–65 let věku)
<p>6× CHOEP-14 nebo CHOEP-21 ± RT úvodního bulku či rezidua</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>zvážit HD terapii (BEAM) +ASCT</p>	<p>6–8× CHOP-14 nebo CHOP-21 ± RT úvodního bulku či rezidua* (dle věku a biologického stavu)</p> <p>u pacientů starších 80 let:</p> <p>6× MiniCHOP či 6–8× COP ± RT úvodního bulku či rezidua</p>
<p>* Doporučená dávka 40 Gy</p>	

<p>Prognosticky příznivé podtypy periferních T lymfomů (ALK pozitivní ALCL, IPI 0-2) – léčba 1. linie 6× CHOP-21 ± RT úvodního bulku či rezidua Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)</p>

VI.2.2 Léčba relapsů periferních T-lymfomů

Léčba relapsu PTCL u mladších pacientů	
Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
chemoterapie platinovým režimem (např. ICE , DHAP , GDP) u CD30 pozitivního ALCL brentuximab vedotin *	
u nemocných s dárce ↓ alogenní transplantace	u nemocných bez dárce a bez prodělané autologní SCT ↓ vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací
* <i>nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</i>	

Léčba relapsu PTCL u starších pacientů	
Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
nemocní v dobrém biologickém stavu	nemocní s komorbiditami bez možnosti intenzivnější chemoterapie
(GDP , GIFOX , ESHAP, DHAP , ICE) u CD30 pozitivních lymfomů včetně ALCL brentuximab vedotin *, eventuálně lenalidomid *	paliativní léčba (gemcitabin, bendamustin *, kortikoidy, best supportive care)
* <i>nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</i>	

Literatura

1. Avilès A, Nambo MJ, Calva A, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma in advanced stage (III/IV) improves the outcome in the rituximab era. *Hematology*. 2018 Jan 17;1-5. doi: 10.1080/10245332.2018.1423880. [Epub ahead of print]
2. 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.
3. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3490-6.
4. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013; 381: 1817-1826.
5. d'Amore F, Gaulard P, Trümper L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *nAnn Oncol*. 2015; 26 Suppl 5:v108-15.
6. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005;23:4117-4126.
7. Fluge Ø, Mannsåker B, Torp A, et al. Consolidative Radiotherapy to Residual Masses After Chemotherapy Is Associated With Improved Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. A Retrospective, Population-Based Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18: 125-135.e3.
8. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*. 2004;103:2474-9.
9. Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line, dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015; 170: 504-14.
10. Jeong JU, Chung WK, Nam TK, et al. Treatment results of radiotherapy following CHOP or R-CHOP in limited-stage head-and-neck diffuse large B-cell lymphoma: a single institutional experience. *Radiat Oncol J*. 2017; 35: 317-324.
11. Oki Y, Westin JR, Vega F, et al. Prospective phase II study of rituximab with alternating cycles of hyper-CVAD and high-dose methotrexate with cytarabine for young patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2013; 163:611-620.
- a. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7: 379-91.
 - b. Purroy N, Bergua J, Gallur L, et al. Long-term follow-up of dose-adjusted EPOCH plus rituximab (DA-EPOCH-R) in untreated patients with poor prognosis large B-cell lymphoma. A phase II study conducted by the Spanish PETHEMA Group. *Br J Haematol* 2015;169:188-198.
 - c. 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.
 - d. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2190-6.
 - e. Pytlík R, Belada D, Kubáčková K, et al. Treatment of high-risk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas with rituximab, intensive induction and high-dose consolidation: long-term analysis of the R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM Trial. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 57-64. Savage KJ, Zeynalova S, Kansara RR. Validation of a prognostic model to assess the risk of CNS disease in patients with aggressive B-cell lymphoma. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, abstract 394.

12. Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 3150-6.
13. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26 Suppl 5:v116-25.
14. Trneny M, Campr V, Pytlik R, et al. Double-expressor lymphomas do not have inferior outcome after autologous stem-cell transplant in the first line treatment. *Hematological oncology.* 2017; S2: 194.
15. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-94.
16. Tse E and Kwong Y-L. How I treat NK/T cell lymphomas. *Blood* 2013; 121: 4997-5005.
17. Zinzani PL, Corradini P, Gianni AM, et al. Brentuximab Vedotin in CD30-Positive Lymphomas: A SIE, SIES, and GITMO Position Paper. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15: 507-13.
18. Hong JY, Yoon DH Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Ann Hematol.* 2018 Apr 4. doi: 10.1007/s00277-018-3317-6. [Epub ahead of print]
19. Yamamoto M, Watanabe K et al. Prediction of Prognosis for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Refractory to or in First Relapse After Initial R-CHOP Therapy: A Single-Institution Study. *Anticancer Res.* 2017 May;37(5):2655-2662.
20. Coiffier B, Sarkozy C. Diffuse large B-cell lymphoma: R-CHOP failure-what to do? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):366-378. Review.
21. Crump M. Management of Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016 Dec;30(6):1195-1213. doi: 10.1016/j.hoc.2016.07.004. Review.
22. Camus V, Tilly H. Managing early failures with R-CHOP in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Rev Hematol.* 2017 Dec;10(12):1047-1055. doi: 10.1080/17474086.2016.1254547. Epub 2016 Nov 16.
23. Matsuki E, Younes A. Checkpoint Inhibitors and Other Immune Therapies for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2016 Jun;17(6):31. doi: 10.1007/s11864-016-0401-9. Review.
24. Arcari A, Chiappella A, Spina M Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an Italian retrospective multicenter study. *Leuk Lymphoma.* 2016 Aug;57(8):1823-30. doi: 10.3109/10428194.2015.1106536. Epub 2015 Dec 15.
25. Sarid N, Joffe E, Gibstein L et al. Reduced-dose ICE chemotherapy ± rituximab is a safe and effective salvage therapy for fit elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2016 Jul;57(7):1633-9. doi: 10.3109/10428194.2015.1106532. Epub 2015 Dec 8.
26. Wilson WH, Pittaluga S, Nicolae A et al. A prospective study of mediastinal gray-zone lymphoma. *Blood.* 2014 Sep 4;124(10):1563-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-564906. Epub 2014 Jul 14.
27. Dunleavy K, Wilson WH. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood.* 2015 Jan 1;125(1):33-9. doi: 10.1182/blood-2014-05-575092. Epub 2014 Dec 11. Review
28. Kritharis A, Pilichowska M, Evens AM. How I manage patients with grey zone lymphoma. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(3):345-50. doi: 10.1111/bjh.14174. Epub 2016 Jun 15. Review.
29. Liu X, Deng T A retrospective analysis of outcomes for primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with RCHOP followed by radiotherapy or front-line autologous stem cell transplantation. *Hematology.* 2017 Jun;22(5):258-264. doi: 10.1080/10245332.2016.1258846. Epub 2016 Nov 25.
30. Pinnix CC, Dabaja B et al. Single-institution experience in the treatment of primary mediastinal B cell lymphoma treated with immunochemotherapy in the setting of response assessment by 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 May 1;92(1):113-21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.006.
31. Coiffier B1, Federico M2, Caballero D et al.: Therapeutic options in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev.* 2014 Oct;40(9):1080-8. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.08.001. Epub 2014 Aug 24.

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

Charakteristika skupiny

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

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

VII.1 MCL - Léčba 1. linie

Obecné poznámky

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

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

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

VII.1.1.1 Indukce

- intenzifikované režimy založené na **anthracyklinech** s implementací **vysokodávkovaného cytarabinu** (v některých případech i methotrexátu či platinových derivátů), vždy v kombinaci s **rituximabem**¹

Možnosti léčby intenzivní chemoterapie

- [R¹-maxi-CHOP](#)/R-HD-Ara-C = [Nordický protokol](#)
- [R¹-maxi-CHOP](#)/R-DHAOX
- R¹-CHOP / [R-DHAP](#) = **protokol European MCL Network**
- R¹-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C = **MD Anderson Cancer Centre protokol**

VII.1.1.2 Konsolidace

Pouze v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi – CR, PR

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

VII.1.1.3 Udržovací léčba

- **rituximab**¹, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let

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

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

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

VII.1.2.1 Indukce

- režimy založené na **anthracyklinech** (samotné či s implementací vysokodávkovaného cytarabinu, HDAC) nebo režimy založené na **bendamustinu**¹, vždy v kombinaci s **rituximabem**¹

Režimy:

- alternace **R-CHOP** a **R-HD-AraC** (cytarabin 2 g/m² D1 + D2, 3+3 cykly)
- **6× R-CHOP** či **R-COEP** (v případě kardiální komorbidity) (6-8 cyklů terapie)
- **6× R-bendamustin*** (v ČR v 1.. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady)
- **6× R-BAC500**

VII.1.2.2 Udržovací léčba

V případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi se jedná o standardní postup, který významným způsobem prodlužuje celkové přežití pacientů

- **rituximab**¹, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let

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

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

VII.1.3.1 Indukce

- režimy založené na alkylačních látkách v kombinaci s rituximabem¹

Režimy:

- **R-COP**
- R-chlorambucil
- R-bendamustin¹ (s redukcí **bendamustinu** na 50–70 mg/m²)

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

VII.1.3.2 Udržovací léčba

V případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi se jedná o standardní postup.

- rituximab¹, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let

VII.1.4 Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Z důvodu vysokého věku či závažných komorbidit

Režimy:

- Rituximab¹ v monoterapii či v kombinaci s kortikoidy (dexamethazon)
- monoterapie kortikoidy (dexamethazon)
- lokální radioterapie 30-40 Gy

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

VII.2 Léčba relapsu/progrese onemocnění

VII.2.1 Pacienti schopní podstoupit alogenní transplantaci

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.

VII.2.1.1 Re-indukce

- obvykle **vysokodávkovaná terapie** založená na **platinových** derivátech nebo [bendamustinu](#), téměř vždy v kombinaci s **rituximabem**¹ (imunoterapie není indikována pouze v případech prokázané CD20-negativity lymfomu z rebiopsie)

Režimy:

- [R¹-DHAP](#)
- R¹-ESHAP
- [R¹-ICE](#)
- [R¹-GDP](#)
- R¹-DHAOX
- R¹-BAC ([bendamustin](#) 70 mg/m² D1-D2, cytarabin 900 mg/m² D1-D3)
- v případě časného relapsu po přechodí chemoterapie (ev. po ASCT), a tudíž s předpokladem chemorezistence, je indikován [ibrutinib](#)¹ nebo [lenalidomid](#)¹
- u pokročilých relapsů lze uvažovat léčbě [venetoclaxem](#)¹ (nízkomolekulární inhibitor antiapoptotického proteinu BCL2), který se užívá perorálně do progrese/relapsu

VII.2.1.2 Konsolidace

Pouze v případě chemosenzitivního onemocnění (tj. v případě dosažení kompletní či alespoň parciální remise)

- myeloablativní či RIC terapie následovaná **alogenní transplantací** kostní dřeně (graft-versus-lymphoma efekt)

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

VII.2.2 Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii

Důvodem je vysoký věk či limitující komorbidity

- **neexistuje „standardní“ léčba** této skupiny pacientů, tj. relabovaných či refrakterních pacientů s MCL nevhodných k myeloablativní terapii následované alloSCT.
- Maximum pacientů by mělo být zařazeno do **klinických studií**. Pokud není k dispozici vhodná klinická studie, pak obvyklý postup zahrnuje podání režimů založených na **nových léčích, event. na fludarabinu**.

Režimy:

- R¹-bendamustin¹, R¹-bendamustin¹-cytarabin (R¹-BAC)), R¹-HD-Ara-C
- ibrutinib¹
- [akalabrutinib](#)¹ (monoterapie do progrese onemocnění)
- lenalidomid¹ (monoterapie do progrese onemocnění)
- R¹-fludarabin-cyklofosfamid (R-FC), event. v kombinaci s mitoxantronem ([R-FCM](#))
- R¹-bortezomib¹, R-bendamustin¹-bortezomib¹ (RBB)
- R¹-bortezomib¹-dexamethason

VII.2.3 Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Důvodem je vysoký věk či závažné komorbidity

- kortikoidy (např. dexamethazon)
- lokální paliativní radioterapie

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

Literatura

1. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W: Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of the MCL3 trial. *J Clin Oncol* 2005, 23:1984–92.
2. Salek D, Vesela P, Boudova L, Janikova A, Klener P, Vokurka S, Jankovska M, Pytlik R, Belada D, Pirinos J, Moulis M, Kodet R, Michal M, Janousova E, Muzik J, Mayer J, Trněný M: 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. *Leuk Lymphoma* 2014 55:802-10. Epub 2013 Aug 13.
3. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Andersen NS, Pedersen LB, Jerkeman M, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Boesen AM, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Akerman M, Ehinger M, Sundström C, Langholm R, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg M-L, Brown P, Elonen E: Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood* 2008, 112:2687–93.
4. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, Hagemester FB, Pro B, McLaughlin P, Younes A, Samaniego F, Goy A, Cabanillas F, Kantarjian H, Kwak L, Wang M: Ten-year follow-up after intense chemoimmunotherapy with Rituximab-HyperCVAD alternating with Rituximab-high dose methotrexate/cytarabine (R-MA) and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2010, 150:200–8.
5. Lefrère F, Delmer A, Suzan F, Levy V, Belanger C, Djabbari M, Arnulf B, Damaj G, Maillard N, Ribrag V, Janvier M, Sebban C, Casasnovas R-O, Bouabdallah R, Dreyfus F, Verkarre V, Delabesse E, Valensi F, McIntyre E, Brousse N, Varet B, Hermine O: Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia* 2002, 16:587–93.
6. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrere F, Hermine O: CHOP and DHAP plus rituximab followed by autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a phase 2 study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2013, 121:48–53.
7. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Rätty R, Andersen NS, Pedersen LB, Eriksson M, Nordström M, Kimby E, Bentzen H, Kuittinen O, Lauritzsen GF, Nilsson-Ehle H, Ralfkiaer E, Ehinger M, Sundström C, Delabie J, Karjalainen-Lindsberg M-L, Brown P, Elonen E: 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. *Br J Haematol* 2012, 158:355–62.
8. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balsler C, Kaiser U, Weidmann E, Dürk H, Ballo H, Stauch M, Roller F, Barth J, Hoelzer D, Hinke A, Brugger W: 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, 381:1203–10.
9. Kluijn-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trněný M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ, Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, et al.: Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2012, 367:520–31.

10. Bauwens D, Maerevoet M, Michaux L, Théate I, Hagemeyer A, Stul M, Danse E, Costantini S, Van nuffel P, Straetmans N, Vekemans M-C, Deneys V, Ferrant A, Van Den Neste E: Activity and safety of combined rituximab with chlorambucil in patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2005, 131:338–40.
11. Sachanas S, Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Korkolopoulou P, Kontopidou FN, Athanasoulia M, Yiakoumis X, Kalpadakis C, Georgiou G, Masouridis S, Moschogiannis M, Tsirkinidis P, Pappis V, Kokoris SI, Siakantaris MP, Panayiotidis P, Angelopoulou MK: Combination of rituximab with chlorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: a highly effective regimen. *Leuk Lymphoma* 2011, 52:387–93.
12. Visco C, Finotto S, Zambello R, Paolini R, Menin A, Zanotti R, Zaja F, Semenzato G, Pizzolo G, D'Amore ESG, Rodeghiero F: Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. *J Clin Oncol* 2013, 31:1442–9.
13. García-Noblejas A, Martínez Chamorro C, Navarro Matilla B, Da Silva Rodriguez C, González-Lopez TJ, Oña Navarrete R, Ramírez Sánchez MJ, Martínez Barranco P, Sánchez Blanco JJ, Nicolás C, Pérez R, Sánchez González B, Ruedas López AM, Domingo-Domenech E, Panizo C, Macía S, Fernández-Fonseca E, Cannata-Ortiz J, Arranz R: Bendamustine as salvage treatment for patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma patients: a retrospective study of the Spanish experience. *Ann Hematol* 2014, 93:1551–8.
14. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, Jurczak W, Advani RH, Romaguera JE, Williams ME, Barrientos JC, Chmielowska E, Radford J, Stilgenbauer S, Dreyling M, Jdrzejczak WW, Johnson P, Spurgeon SE, Li L, Zhang L, Newberry K, Ou Z, Cheng N, Fang B, McGreiv J, Clow F, Buggy JJ, Chang BY, Beaupre DM, Kunkel LA, et al.: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013, 369:507–16.
15. Habermann TM, Lossos IS, Justice G, Vose JM, Wiernik PH, McBride K, Wride K, Ervin-Haynes A, Takeshita K, Pietronigro D, Zeldis JB, Tuscano JM: Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2009, 145:344–9.
16. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besik S, Drach J, Ramchandren R, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig TE: Single-Agent Lenalidomide in Patients With Mantle-Cell Lymphoma Who Relapsed or Progressed After or Were Refractory to Bortezomib: Phase II MCL-001 (EMERGE) Study. *J Clin Oncol* 2013, 31:3688–95.
17. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeyer F, Neelapu SS, Samaniego F, McLaughlin P, Fanale M, Younes A, Cabanillas F, Fowler N, Newberry KJ, Sun L, Young KH, Champlin R, Kwak L, Feng L, Badillo M, Bejarano M, Hartig K, Chen W, Chen Y, Byrne C, Bell N, Zeldis J, Romaguera J: Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol* 2012, 13:716–23.
18. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, Reeder CB, Haioun C, Polikoff J, Tilly H, Zhang L, Prandi K, Li J, Witzig TE: Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol* 2013, 24:2892–7.
19. Witzig TE, Geyer SM, Ghobrial I, Inwards DJ, Fonseca R, Kurtin P, Ansell SM, Luyun R, Flynn PJ, Morton RF, Dakhil SR, Gross H, Kaufmann SH: Phase II trial of single-agent temsirolimus (CCI-779) for relapsed mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:5347–56.
20. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C, Laurell A, Offner F, Strahs A, Berkenblit A, Hanushevsky O, Clancy J, Hewes B, Moore L, Coiffier B: Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009, 27:3822–9.
21. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ, Koenig PA, Inwards DJ, Shah K, Ziesmer SC, Feldman AL, Rao R, Gupta M, Erlichman C, Witzig TE: Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2011, 12:361–8.

22. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, Muzzy J, MacGregor-Cortelli B, Stubblefield M, Straus D, Portlock C, Hamlin P, Choi E, Dumetrescu O, Esseltine D, Trehu E, Adams J, Schenkein D, Zelenetz AD: Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:676–84.
23. Goy A, Younes A, McLaughlin P, Pro B, Romaguera JE, Hagemeister F, Fayad L, Dang NH, Samaniego F, Wang M, Broglio K, Samuels B, Gilles F, Sarris AH, Hart S, Trehu E, Schenkein D, Cabanillas F, Rodriguez AM: Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:667–75.
24. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, Rich L, Blumel S, Proia NK, Liesveld J, Fisher RI, Armitage JO, Grant S, Leonard JP: The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011, 117:2807–12.
25. Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, Baumgartner-Wennerholm S, Pedersen LM, D'Amore F, Nilsson-Ehle H, Jensen P, Pedersen M, Geisler CH, Jerkeman M: Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study. *Blood*. 2014; 124:1288-95
27. Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P: Effect of radiotherapy on the survival of patients with stage I and stage II mantle cell lymphoma: analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14 Suppl:S90-5.
28. Haque W, Voong KR, Shihadeh F, Arzu I, Pinnix C, Mazloom A, Medeiros LJ, Romaguera J, Rodriguez A, Wang M, Allen P, Dabaja B: Radiation therapy is an effective modality in the treatment of mantle cell lymphoma, even in heavily pretreated patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014 14:474-9.
29. Le Gouill S et al. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260
30. Kluin-Nelemans HC et al. Treatment of older patients with mantle cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520-31.
31. Graf SA et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2015 Nov;26(11):2323-8
32. Visco C et al. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1442-9. doi: 10.1200/JCO.2012.45.9842. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation.
33. Visco C et al. *Lancet Haematol*. 2017 Jan;4(1):e15-e23. 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.
34. M. Trněný et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016 Mar;17(3):319-31. -M. Wang et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):507-16. doi: 10.1056/NEJMoa1306220. Epub 2013 Jun 19.
35. M. Wang et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood*. 2015 Aug 6;126(6):739-45. doi: 10.1182/blood-2015-03-635326. Epub 2015 Jun 9.
36. M. Dreyling et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4. Epub 2015 Dec 7.
37. P. Klener 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;1–5
38. Smith A, Roman E et al. Impact of novel therapies for mantlecell lymphoma in the real world setting: a report from the UK's Haematological Malignancy Research Network (HMRN). *Br J Haematol*. 2018 Mar 13. doi: 10.1111/bjh.15170. [Epub ahead of print]

39. Kluin-Nelemans JC, Doorduijn JK What is the optimal initial management of the older MCL patient? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018 Mar;31(1):99-104. doi: 10.1016/j.beha.2017.07.006. Epub 2017 Jul 19. Review.
40. McCulloch R, Rule S What is the optimal initial management of the younger mantlecell lymphoma patient? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2018 Mar;31(1):90-98. doi: 10.1016/j.beha.2017.10.008. Epub 2017 Nov 1. Review.
41. Drach J, Huang H Efficacy and safety of frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone plus bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) in a subset of newly diagnosed mantlecell lymphoma patients medically eligible for transplantation in the randomized, phase 3 LYM-3002 study. *Leuk Lymphoma.* 2018 Apr;59(4):896-903. doi: 10.1080/10428194.2017.1365855. Epub 2018 Jan 17
42. Dreyling M, Aurer I, Cortelazzo S Treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: European-based recommendations. *Leuk Lymphoma.* 2017 Nov 27:1-15. doi: 10.1080/10428194.2017.1403602.
43. Roider T, Dietrich S. Maintenance Rituximab after High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in MantleCell Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Nov;23(11):1811-1812. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.09.008. Epub 2017 Sep 20. No abstract available.
44. Fakhri B, Kahl B. Current and emerging treatment options for mantlecell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2017 Aug;8(8):223-234. doi: 10.1177/2040620717719616. Epub 2017 Jul 7. Review.
45. Vose JM Mantlecell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* 2017 Aug;92(8):806-813. doi: 10.1002/ajh.24797. Review. Erratum in: *Am J Hematol.* 2018 May;93(5):E134
46. Lipsky A, Martin P Bendamustine-rituximab in mantlecell lymphoma. *Lancet Haematol.* 2017 Jan;4(1):e2-e3. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30187-9. Epub 2016 Dec 5. No abstract available.
47. Parrott M, Rule S. Does maintenance therapy have a role in mantlecell lymphoma treatment? *Expert Rev Hematol.* 2018 Apr;11(4):285-292. doi: 10.1080/17474086.2018.1449635. Epub 2018 Mar 20.
48. Burki TK. Maintenance rituximab in mantle-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2017 Nov;18(11):e647. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30773-8. Epub 2017 Oct 5. No abstract available.
49. Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, Czuczman MS 18F-FDG PET for Measurement of Response and Prediction of Outcome to Relapsed or Refractory MantleCell Lymphoma Therapy with Bendamustine-Rituximab. *J Nucl Med.* 2017 Jan;58(1):62-68. doi: 10.2967/jnumed.116.173542. Epub 2016 Jul 28.
50. Rummel M, Kaiser U, Balsler 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 Jan;17(1):57-66. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00447-7. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):e6.

VIII. Vysoce agresivní lymfomy

VIII.1 Prekurzorové lymfoidní neoplázie

Lymfoblastická leukémie/lymfom z B-buněk

- B-lymfoblastická leukémie/lymfom (B-ALL/LBL), blíže nespecifikované
- B-lymfoblastická leukémie/lymfom s rekurentními genetickými abnormalitami:
 - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(9;22); *BCR-ABL 1*
 - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(v;11q23); s přestavbou *KMT2A (MLL)*
 - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s(12;21); *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)*
 - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s hyperdiploidii
 - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s hypodiploidii
 - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(5;14); *IL3-IGH*
 - B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(1;19); *TCF3-PBX (E2A-PBX1)*
 - provizorní jednotka: B-ALL/lymfom *BCR-ABL 1-like*
 - provizorní jednotka: B-ALL/lymfom s *iAMP21*

Lymfoblastická leukémie/lymfom z T-buněk

- T-lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL/LBL)
 - provizorní jednotka: časná T-prekurzorová ALL

Provizorní jednotka: Lymfoblastická leukémie/lymfom z NK buněk

Charakteristika skupiny

- Vrchol **incidence** ve věku 1-5 let: 7,7/100000, v dospělosti: 1,2/100000.
- ALL/LBL **v dospělosti** mají rizikovější cytogenetický a molekulárně genetický profil, horší odpověď na léčbu a jsou častěji indikovány k alogenní transplantaci krvetvorných kmenových buněk
- Jako **leukémie** se označují prekurzorové lymfoidní neoplázie s infiltrací kostní dřeně **lymfoblasty větším než 20%**.
- Místa možného **extramedulárního postižení** zahrnují CNS, mediastinum, játra, slezinu, lymfatické uzliny a varlata.
- Jako **lymfom** se většinou (cca 80%) prezentuje T-ALL/LBL, obvyklé je u něj bulky postižení mediastina.
- Diagnostika spočívá primárně na **imunofenotypizačním vyšetření** kostní dřeně/ lymfatické uzliny.
- Součástí **vstupního stagingového vyšetření** ALL/LBL je aspirace kostní dřeně, vyšetření mozkomíšního moku, u T-ALL/LBL i CT trupu.

Principy léčby

- Léčba probíhá podle **protokolů pro akutní lymfoblastické leukémie na CIHP**. U mladších pacientů je preferována léčba v režimech inspirovaných pediatrickými protokoly (např. ALL CELL 2012 Junior, GMALL 07/2003).
- V případě lymfoblastového lymfomu lze použít např. R-HyperCVAD-HD/MTX nebo Magrathův protokol ([R-CODOX-M/R-IVAC](#))
- U pacientů léčených s kurativním záměrem je standardem sledování **minimální reziduální nemoci (MRN)** pomocí specifických přestaveb v genech pro imunoglobuliny nebo T-buněčné receptory (Ig/TCR), kvantifikace transkriptu *BCR-ABL 1* a/nebo metodami multiparametrové průtokové cytometrie.

- 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.

VIII.1.1 Léčba první linie

- Terapie je zahájena **kortikoidní prefází** (prednison, [dexamethason](#)). Prefáze redukuje nádorovou masu před zahájením intenzivní chemoterapie a skýtá čas pro upřesnění diagnózy (přítomnost fúzního genu *BCR-ABL1*).
- Cílem **indukční terapie** je dosažení kompletní remise. Standardem je podání 2 indukčních polychemoterapeutických cyklů zahrnujících glukokortikoidy, antracyklin, vinkristin, cytosin arabinosid, event. methotrexat a asparaginázu.
- Standardní součástí indukční a konsolidační léčby pacientů s ALL a expresí CD20 je **rituximab**. Jeho přidání vedlo k rychlejšímu dosažení molekulární remise a delšímu přežití bez relapsu.
- U pacientů s *BCR-ABL1* – pozitivní ALL je indikována léčba TKI. V první linii je podáván **imatinib** v dávce 400-800 mg/den, při jeho selhání nebo refrakternosti pak TKI 2. generace (dasatinib, nilotinib).
- Integrovanou součástí protokolů je léčba a/nebo **profylaxe leukemického postižení CNS**. Sestává z opakovaných aplikací methotrexatu, cytosinu arabinosidu a [dexamethasonu](#) intrathékálně. **Radioterapie CNS** je vždy indikována u pacientů se vstupní leukemickou infiltrací CNS, v některých protokolech je indikována také profylakticky. Radioterapie je aplikována frakcionovaně do cílové dávky 12-24 Gy.
- U pacientů se vstupním bulky postižením mediastina je v případě reziduálního tumoru po skončení indukční léčby indikována **radioterapie mediastina** dávkou 24-36 Gy.
- Principem **konsolidační léčby** je intenzivní sled 6-8 chemoterapeutických bloků. Uplatňuje se methotrexat, cytosin arabinosid, asparagináza, cyklofosfamid, etoposid, 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. 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 krevetvorných kmenových buněk** (alo-HSCT).
- **Autologní transplantace** je považována za alternativu konsolidační chemoterapie nebo alo-HSCT u pacientů s negativitou MRN při nenalezení vhodného dárce.
- Na konsolidační terapii pacientů standardního rizika navazuje **udržovací léčba** v délce 1-2 roky. Sestává z pravidelného podávání methotrexatu a merkaptopurinu. Možné jsou pravidelné intenzifikace vinkristinem, prednisonem, asparaginázou nebo antracykliny. U pacientů s LBL bez dřívějšího postižení může být vynechána.

VIII.1.2 Léčba relapsu a refrakterního onemocnění

- **Relabující ALL/LBL** jsou považovány za **chemorezistentní onemocnění**, cílem léčby je dosažení druhé (a další) kompletní remise následované **alo-HSCT**.
- Za **refrakterní onemocnění** je označena ALL/LBL, kdy se podáním 2 cyklů intenzivní chemoterapie nepodařilo dosáhnout hematologické remise.
- **Molekulární relaps** 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 cyklofosamid 300 mg/m², 2x vincristin 2 mg, 1x doxorubicin 50 mg/m², 8 dní [dexamethason](#) 40 mg; sudé cykly: 1x methotrexat 1 mg/m², 4x cytosin arabinosid 3 mg/m²);
 - **FLAG ± antracyklin** (idarubicin 10 mg/m² dny 1+3+5, fludarabin 30 mg/m² dny 1-5, cytosin arabinosid 2 g/m² dny 1-5), u pacientů >60 let je doporučena redukce dávek idarubicinu na 5 mg/m² a cytosinu arabinosidu na 1 g/m²), alternativa: FLAM s mitoxantronem 10 mg/m² amsacrinem nebo FLAMSA s amsacrinem 100 mg/m²);
 - **režimy na bázi HiDAC** (cytosin arabinosid v dávce 1 g/m² a vyšší) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (mitoxantronem, etoposidem, asparaginázou, antracyklinem, kortikosteroidy);
 - **režimy na bázi HD-MTX** (methotrexat 500-3000 mg/m²) v kombinaci s dalšími chemoterapeutiky (etoposidem, asparaginázou, vincristinem, kortikosteroidy);
 - monoterapie **clofarabinem** v dávce >20 mg/m²/den po dobu 5 dnů.
- V léčbě relapsu **BCR-ABL 1**-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-ABL 1**.
- U pacientů s T-ALL/LBL: monoterapie **nelarabinem**¹ 1500 mg/m² dny 1+3+5.
- Možnosti **cílené léčby** u pacientů s relabovanou a/nebo refrakterní B-ALL:
 - při expresi znaku CD19: **blinatumomab**¹ (kontinuální infuze 9 µg/den prvních 7 dní 1. cyklu, dále 28 µg/den);
 - při expresi znaku CD22: **inotuzumab ozogamicin**¹ (1,8 mg/m² v 1. cyklu, 1,5 mg/m² v dalších cyklech).

U obou látek byla v randomizovaných studiích fáze III prokázána superiorita nad standardními chemoterapeutickými režimy. Zejména u mladších pacientů indikovaných následně k provedení alo-HSCT je imunoterapie považována za nový standard léčby.

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

VIII.2 Burkittův lymfom (BL)

Stanovení rizika: viz [kapitola prognostické indexy](#)

Charakteristika skupiny

- Jedná se o **rychle proliferující agresivní** zralé B lymfoproliferativní onemocnění s charakteristickou translokací onkogenu *c-MYC*, silnou expresí znaku CD20 a průkazem povrchového imunoglobulinu.
- Obvykle přítomna **velká masa** tumoru (bulky disease) s nebo bez leukemizace.
- Časté je **extranodální postižení**, zejména GIT, CNS, lymfatické uzliny, mléčné žlázy.
- **Klinické varianty:**
 - endemická forma asociovaná s EBV
 - sporadická forma
 - s imunodeficitem asociovaný BL
- Vyžaduje **rychlé zahájení intenzivní léčby**.
- Základními principy léčby BL jsou:
 - prefáze kortikoidy;
 - prevence a léčba syndromu nádorového rozpadu
 - krátké bloky **vysokodávkované chemoterapie** podávané **v těsné časové souslednosti**
 - kombinace alkylačních látek s antimetabolity (methotrexat, cytosin arabinosid)
 - zařazení dalších chemoterapeutik, zejména etoposidu
 - kombinace chemoterapeutických cyklů s cílenou léčbou **rituximabem**
 - **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.

VIII.2.1 Léčba první linie

- 4 cykly alternující [R-CODOX-M](#) a R-IVAC
- U nemocných s nízkým rizikem: 3x [R-CODOX-M](#)
- R-HyperCVAD/HD-MTX (MD Anderson protokol)
- GMALL B-ALL/NHL 2002 protokol: 6 krátkých 5denních cyklů alternujících MTX 1500 mg/m², ifosfamid 800 mg/m², nízké dávky [ARA-C](#), DEX a VCR s frakcionovaným cyklofosfamidem, MTX, DEX, VCR a doxorubicinem, v poslední verzi protokolu byla terapie posílena o teniposid, RIT 375 mg/m² je podáván před každým cyklem + 2 udržovací dávky (celkem 8 dávek), léčba cílená do CNS ve formě triple profylaxe, u pacientů se vstupní infiltrací CNS kombinovaná s radioterapií 24 Gy.

Alternativní protokoly pro starší a/nebo komorbidní nemocné:

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

VIII.2.2 Léčba relapsu

Záchranný **platinový režim** (ESHAP, [DHAP](#), [ICE](#)) + **rituximab**¹ s následným zvážením provedení autologní, eventuálně alogenní transplantace u pacientů mladších 65 let.

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

Literatura

1. 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
2. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Intermesoli T, Tosi M, Peruta B, 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.
3. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland ML, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2014 Jun 12;123(24):3739-49.
4. Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, 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.
5. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013 Nov 7;369(19):1783-96.
6. Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med.* 2013; 369:1915-25.
7. Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma. *Ann Oncol* 2013;24:3076-3081.
8. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, 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.
9. Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, 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.
10. Gökbüget N, Basara N, Baurmann H, Beck J, Bruggemann M, Diedrich 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.
11. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018 Jan 22. pii: blood-2017-08-798322.
12. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012 Aug 30;120(9):1868-76.
13. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H, Viardot A, Hiddemann W, Spiekermann K, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood.* 2014 Dec 18;124(26):3870-9.
14. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Rousselot P, Vey N, Pigneux A, 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.
15. Intermesoli T, Rambaldi A, Rossi G et al. High cure rates in Burkitt lymphoma and leukemia: a Northern Italy Leukemia Group study of the German short intensive rituximab-chemotherapy program. *Haematologica* 2013; 98:1718-25.
16. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Aug 25;375(8):740-53.
17. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017 Mar 2;376(9):836-847.

18. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood*. 2009 Dec 10;114(25):5136-45.
19. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Sep 15;375(11):1044-53.
20. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. 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.
21. Ribera JM, Oriol A, Gonzalez M, Vidriales B, Brunet S, Esteve J, 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.
22. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3760-7.
23. Šálek C, Folber F, Froňková E, Procházka B, Marinov I, Cetkovský P, et al. Early MRD response as a prognostic factor in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2015 May 21.
24. Topp MS, Gökbüget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, 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.
25. Topp MS, Gökbüget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, 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.
26. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondo F, Ferrara F, 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.
27. 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. Springer Healthcare. (Oct 1, 2017)
28. 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. doi: 10.1007/s00277-017-3167-7. Epub 2017 Dec 6
29. Zhu, Katie Y.; Song 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)
30. Mache A et al. Contribution of rituximab in the treatment of Burkitt's lymphoma in adults *Hematologie* 22.4: 254-255. John Libbey Eurotext. (Jul 2016 - Aug 2016)
31. Jabbour E et al. Chemoimmunotherapy as a new standard of care for Burkitt leukaemia/lymphoma. *The Lancet* 387.10036: 2360-2361. Lancet Publishing Group. (Jun 11, 2016)
32. Ribrag V et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 387.10036: 2402-2411. Lancet Publishing Group. (Jun 11, 2016)
33. Oosten L, Chamuleau M et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol*. 2018 Feb;97(2):255-266. doi: 10.1007/s00277-017-3167-7. Epub 2017 Dec 6.
34. 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. doi: 10.1002/ajh.24720. Epub 2017 Apr 18. No abstract available.

35. Nie M, Wang Y, Bi XW Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016 Jan;95(1):19-26. doi: 10.1007/s00277-015-2501-1. Epub 2015 Oct 1. Review.
36. McMillan A et al. The addition of rituximab to CODOX-M&iVAC in first line therapy of poor risk Burkitt lymphoma (IPI 3-5) yields an excellent outcome: A phase 2 UK NCRI/Bloodwise Trial (LLR 04058). *British Journal of Haematology, suppl. Supplement 1* 173 : 88. Blackwell Publishing Ltd. (Apr 2016)
37. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood.* 2014 Dec 18;124(26):3870-9. doi: 10.1182/blood-2014-03-563627. Epub 2014 Oct 30
38. 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. Taylor and Francis Ltd. (Sep 15, 2017)
39. Valecha G et al. Emerging role of immunotherapy in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Review of Hematology* 10.9: 783-799. Taylor and Francis Ltd. (Sep 2, 2017)
40. Nam J., Geirnaert M et al. Cost-effectiveness of rituximab in addition to standard of care chemotherapy for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica, suppl. Supplement 2* 102 : 296. Ferrata Storti Foundation. (Jun 2017)
41. Huguet F et al. Emerging biological therapies to treat acute lymphoblastic leukemia *Expert Opinion on Emerging Drugs* 22.1: 107-121. Taylor and Francis Ltd. (Jan 2, 2017)
42. Thomas X. Updates in adult acute lymphoblastic leukemia-Current status of antigen targeted treatments and immunotherapy. *European Oncology and Haematology* 13.2: 92-99. Touch Briefings. (2017)
43. Maury S, Chevret S et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 375.11: 1044-1053. Massachusetts Medical Society. (Sep 15, 2016)
44. Junker A. CD20-positive, Ph-negative B-cell ALL: Rituximab is also effective in acute lymphoblastic leukemia (ALL) *Arzneimitteltherapie* 34.4: 134-135. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. (Apr 2016)
45. Wendling P. ASH: Rituximab add-on therapy ,new standard' in BCP-ALL. *Oncology Report* 12.1: 16-17. Elsevier Oncology. (Jan 2016)
46. Chevallier P, Pigneux A et al. Rituximab for the treatment of adult relapsed/refractory CD20 positive B-ALL patients: a pilot series. *Leuk Res.* 2012 Mar;36(3):311-5. doi: 10.1016/j.leukres.2011.11.010. Epub 2011 Dec 14.

IX. lymfomy u imunokompromitovaných nemocných

IX.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)
- 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

- modifi kovaný [CODOX-M/IVAC](#) ± rituximab¹
- CHOP + HD metotrexát (nepodávat dávky MTX >3g/m²) ± rituximab¹
- [DA-EPOCH-R](#)¹
- Modifikovaný zkrácený [DA-EPOCH-R](#)¹ pro HIV pozitivní pacienty

DLBCL spojený s AIDS

- R¹-CHOP + intrathékální profylaxe
- [DA-EPOCH-R](#)¹

Plasmoblastový lymfom spojený s AIDS

- [CODOX-M/IVAC](#)
- [DA-EPOCH-R](#)¹

Primární CNS lymfom spojený s AIDS

- Léčba na bázi HD metotrexátu ± radioterapie
- antiretrovirová léčba

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

IX.2 Potransplantační lymfoproliferativní stavy (PTLD)

Charakteristika skupiny:

- Heterogenní skupina lymfoidních lézí sahající od polyklonálních lymfoproliferací až po agresivní lymfomy
- Výskyt: zejména po hematopoetických a orgánových transplantacích
- Riziko pro vznik: virové infekce, imunosuprese, typ štěpu
- Častěji B-původu
- Cca 2/3 jsou spojeny s infekcí EBV
- Rozdělení dle WHO: časné léze, polymorfní a monomorfní PTLD

Léčba PTLD

- Redukce imunosupresivní léčby
- V případě CD20 pozitivity je standardní terapií rituximab, eventuálně v kombinaci s chemoterapií dle příslušného subtypu lymfomu

Literatura

1. Ratner L et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus- associated non- Hodgkin 's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J ClinOncol.* 2001;19: 2171-2178.
2. Wang ES et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high- dose methotrexate/ifosfamide, eteoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus- associated Burkitt lymphoma. *Cancer* 2003;98:1196-1205.
3. Dunleavy et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma *N Engl J Med.* 2013 November 14; 369(20): 1915–1925.
4. Al-Mansour Z1, 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. doi: 10.1007/s11899-013-0162-5.
5. Trappe R1, 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. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70300-X. Epub 2011 Dec 13.

X. Primární extranodální lymfomy

Poznámky k úvodnímu vyšetření a stagingu

- Primární EN lymfomy zahrnují různé histologické podtypy lymfomů.
- V oblasti hlavy a krku, resp. při postižení měkkých tkání a páteře je v některých případech vhodné místo PET-CT **použít MRI**.
- V případě primárních lokalizací s rizikem okulárního postižení resp. relapsu v CNS nutno provést **diagnostickou lumbální punkci** (např. při postižení oka, varlete).
- U lymfomů v oblasti Waldeyerova okruhu bývá častější postižení i dalších částí zažívacího traktu a je možné do stagingu zahrnout **gastrokopii**
- Non-gastrické MALT lymfomy vznikají často na podkladě autoimunitního procesu příslušného orgánu.

Poznámky k léčbě

- Základem léčebné strategie je ta, která odpovídá stejnému histologickému typu a klinickému stadiu u lymfomu primárně nodálního.
- **Chirurgický zákrok** má význam převážně diagnostický, u některých typů však může vést k dobré lokální kontrole (např. lymfomy varlat, kožní B lymfomy). U většiny případů **nejsou radikální chirurgické výkony** (např. amputace při primárně extranodální lymfomu kosti nebo ablaci prsu při lymfomovém postižení apod.) **indikovány** kromě zcela výjimečných případů. Obecně vždy, kde lze použít jinou léčebnou modalitu – (imuno)chemoterapie, radioterapie – jsou tyto výkony kontraindikovány.
- nemocní s t(11;18)+ lymfomem mají menší citlivost k alkylačním cytostatikům
- Základem léčby u indolentních Blymfomů ve **stadiu IE** je snaha o co nejlepší lokální kontrolu, tedy **radioterapie** v dostatečné dávce, prováděná na pracovišti zkušeném v definování IF.
- V léčbě lokalizovaných lymfomů **agresivního histologického typu** (nejčastěji DLBCL a MCL) je **základem léčby kombinace chemoterapie** (s rituximabem při CD20 pozitivitě) **± radioterapie**.
- V případě primárních lokalizací s rizikem okulárního postižení zahájit **profylaxi CNS postižení**, při pozitivním nálezu v likvoru nutno aplikovat režim se **systémovou a lokální léčbou CNS**.



X.1 Primární GIT lymfomy

Charakteristika skupiny

- **Indolentní lymfomy** (50 %): lymfom marginální zóny MALT typu (varianta imunoproliferativní choroba tenkého střeva, IPSID), folikulární lymfom (raritně).
- **Agresivní lymfomy** (50 %): difúzní B-velkobuněčný lymfom (DLBCL) s low-grade komponentou MALT lymfomu, DLBCL bez low-grade komponenty, mantle cell lymfom (MCL), periferní T-lymfomy (PTCL).
- Nejčastěji postiženým místem je **žaludek** (MALT, DLBCL), PTCL častěji postihují **střevo** (lymfomatoidní polypóza), případně může být postižena současně horní i dolní část GIT.
- Chirurgický výkon je vyhrazen pro případy s obstrukcí GIT nebo s nezvládnutým krvácením.
- Zlatým diagnostickým standardem je **gastro-duodenoskopie/kolonoskopie s biopsií** doplněná o endosonografii (EUS), eventuálně dvojbalónová endoskopie či kapslová enteroskopie k posouzení tenkého střeva; přínos EUS pro sledování po léčbě je limitovaný, povinné je vyšetření na přítomnost **Helicobacter pylori (HP)**, případně **Campylobacter jejuni**.
- V případě dg. MALT lymfomu je vhodné doplnění ORL vyšetření.
- V případě agresivních lymfomů s vysokým rizikem postižení CNS (vysoké proliferační aktivitě, invazivitě a vysoké hladině LDH) doporučujeme **diagnostickou lumbální punkci**, případně CNS profylaxi.
- PET/CT vyšetření je doporučeno u dg. DLBCL, MCL, PTCL a agresivních forem MALT
- Stádium lymfomu klasifikováno pomocí **Blackledge klasifikace**, při použití EUS je vhodné pospat hloubku invaze:
 - stadium I1 - postižení sliznice a submukózy
 - stadium I2 - pronikání submukózou

X.1.1 Indolentní lymfomy GIT (MALT):

X.1.1.1 MALT lymfom, časné stádium (I, II1)

- **Eradikace HP:** amoxicilin 2x 1g + klaritromycin 2x 500 mg + omeprazol 2x 20 mg (10-14 dnů) bez ohledu na výsledek vyšetření na HP. Eradikační ATB léčba je účinnější u nižšího stádia a u nemocných bez t(11;18).
- V případě MALT lymfomu tenkého střeva zvážit eradikaci *Campylobacter jejuni*: tetracyklin (6 měsíců), případně metronidazol + ampicilin
- **Endoskopie s biopsií za 6 měsíců po skončení eradikační léčby**, sledování po 6 měsících po 2 roky, poté 1 x ročně.
- V případě persistence choroby/parciální remise je metodou volby **radioterapie 24-30 Gy** s ozářením perigastrických uzlin.
- Lze zvážit postup watch and wait (minimální zbytková choroba), monochemoterapii (cyklofosfamid, chlorambucil) nebo léčbu polychemoterapií COP, případně jiné kombinované režimy (R-chlorambucil), v případě použití chemoterapie je při léčbě CD20+ lymfomu indikována i imunoterapie rituximabem¹.

X.1.1.2 HP negativní MALT lymfom a pokročilá stádia HP pozitivního MALT lymfomu (II2-IV)

- Léčba stádia IIE-IV je založena na **imunochemoterapii** (např. R¹-COP, R¹-CHOP, R¹-bendamustin, R¹-chlorambucil)
- V případě biotické negativity HP doporučujeme **verifikovat negativitu** vyšetřením antigenu ve stolici, případně serologií anti-HP protilátek. Zvážit vyloučení infekce jiným druhem *Helicobacter* (*H. heilmannii*, *H. felis*)
- metodou volby u stádia I, II₁ je **radioterapie** s ozářením perigastrických uzlin, v případě II₂ RT EF s ozářením i paraaortálních a parakaválních uzlin
- v případě rezistentních forem nemoci je možné zvážit podání **ibrutinibu**¹ či **lenalidomidu**¹

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

X.1.2 Agresivní lymfomy GIT (DLBCL, MCL, PTCL)

- Terapie je **stratifikována dle prognostických indexů u příslušných systémových lymfomů** a řídí se dle postupů používaných u nodálních protějšků agresivních lymfomů.
- U nemocných s DLBCL s low-grade komponentou MALT lymfomu a HP pozitivitou doporučena navíc ATB **eradikace HP**.
- Při prokázaném limitovaném stádiu (I, II₁) lze zvážit **4 cykly CHOP** (s rituximabem v případě CD20 pozitivitu) s následnou **RT IF**.
- Stadia II₂-IV léčíme příslušnými protokoly pro daný typ nodálního lymfomu (většinou R-CHOP-like).
- Léčebnou odpověď u pokročilých stádií (II₂-IV) se doporučuje hodnotit pomocí PET/CT.
- Kontrolní endoskopie je doporučována po léčbě
- Endoskopie s biopsií v rámci sledování individuálně

Literatura

1. Treglia G, Zucca E, Sadeghi R, et al. Detection rate of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with marginalzonelymphoma of MALT type: a meta-analysis. *Hematol Oncol.* 2015 Sep;33(3):113-24.
2. 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
3. Thieblemont C, Zucca E. Clinical aspects and therapy of gastrointestinal MALT lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017 Mar - Jun;30(1-2):109-117.
4. Matysiak-Budnik T, Fabiani B, Hennequin C, Thieblemont C, et al. Gastrointestinal lymphomas: French Intergroup clinical practice recommendations for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFH). *Dig Liver Dis.* 2018 Feb;50(2):124-131.
5. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginalzonelymphoma. *Blood.* 2017 Apr 20;129(16):2224-2232
6. Zinzani PL, Broccoli A. Possible novel agents in marginalzonelymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2017 Mar - Jun;30(1-2):149-157. doi: 10.1016/j.beha.2016.07.003. Epub 2016 Nov 4. Review.

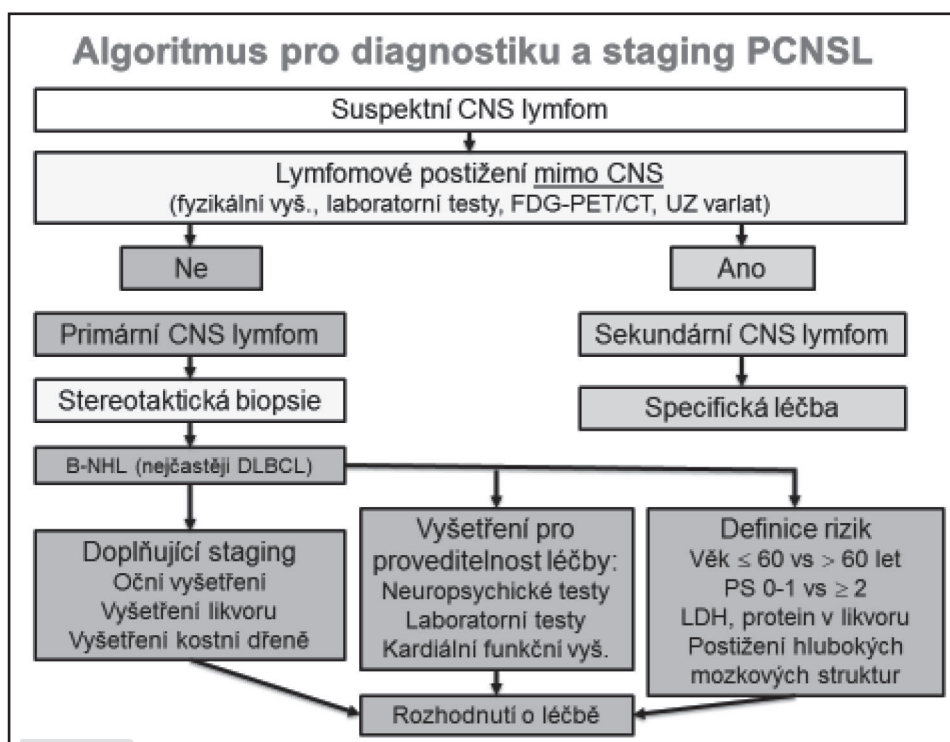
1) nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

X.2 Primární lymfomy CNS

Primární lymfomy centrální nervové soustavy (PCNSL) - ve WHO klasifikaci je zařazena samostatná jednotka **primární difúzní velkobuněčný lymfom CNS**.

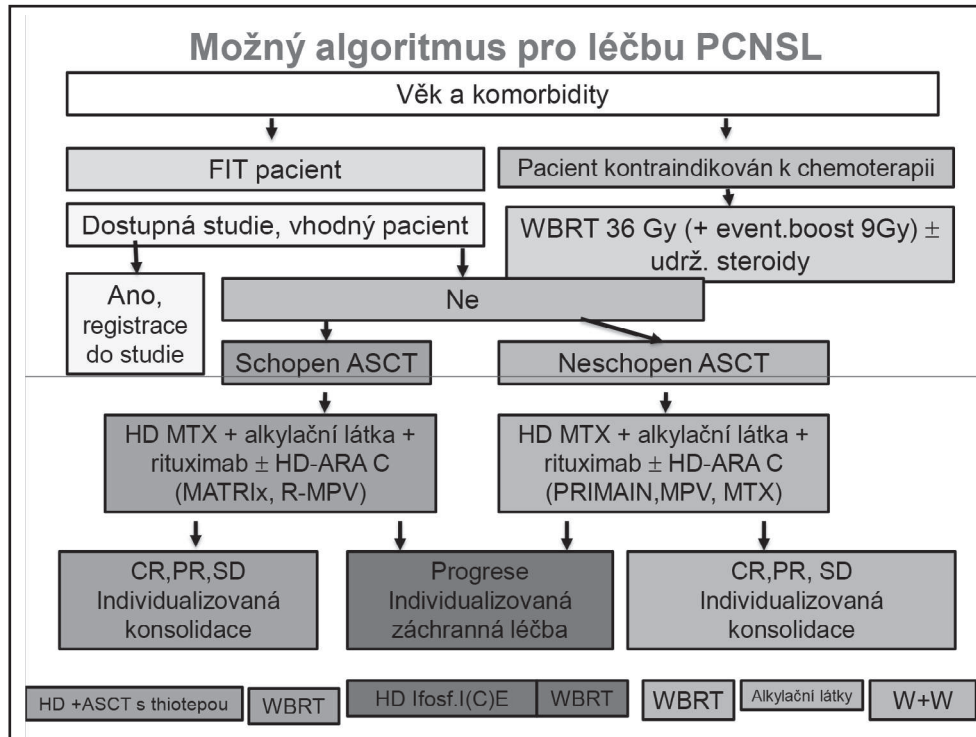
Charakteristika skupiny

- Lymfom vznikající **primárně v mozku a míše** včetně leptomening nebo **v oku** Postižení oka = postižení **sklivce, sítnice, očního nervu**.
- Mezi PCNSL **nepatří** lymfomy postihující **dura mater, očníci, oční adnexa**.
- Zůstávají limitované na CNS, bez systémového šíření.
- Přibližně 5% všech intrakraniálních tumorů a 1-2% všech NHL.
- Histologie: nejčastěji se jedná o **difúzní B-velkobuněčný lymfom, častěji non GC**.
- Prognóza: medián OS 2-6 let v závislosti na vstupním riziku
- Onemocnění je přes celkově nepříznivou prognózu u části nemocných, obzvláště mladších 60 let, **potenciálně kurabilní**.
- Neurochirurgický zákrok by měl být omezen **jen na odběr biopsie**. Metodou volby pro histologickou verifikaci je stereotaktická biopsie. Resekce ložiskového postižení není přínosem.



- Součástí standardního stagingu je **vyloučení systémového postižení**. Používá CT hrudníku, břicha a pánve také CT (alternativně PET/CT případně lze použít ultrasonografii).
- Ke **zjištění rozsahu** CNS postižení je indikována MR mozku (MR páteře a páteřního kanálu při postižení mozkomíšního moku), kompletní oftalmologické vyšetření včetně vyšetření šterbinovou lampou, vyšetření likvoru (cytologicky, průtokovou cytometrií, event.vyšetření klonality lehkých řetězců a rearanžování genů), neurologické vyšetření k objektivizaci vstupního stavu a alespoň bazální vyšetření kognitivních funkcí (Minimal Mental State, MMS – viz [kapitola prognostické indexy](#)).

- K doplňujícím vyšetřením patří vyšetření kostní dřeně (histologické případně cytologické ev. CT/PET) a UZ varlat.



vysvětlivky: WBRT – ozáření CNS; ASCT – vysokodávkovaná terapie;

Obecné poznámky k terapii:

- Moderní léčba PCNSL zahrnuje **indukci a konsolidaci**.
- U pacientů ve věku **65-70** let je indukce a konsolidace **individualizovaná** v závislosti na komorbiditych, 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**) není nutné podávat intratekální/intraventriculární léčbu.
- Pacienti s **meningeálním postižením**, kteří jsou nevhodní k i.v. MTX $\geq 3 \text{ g/m}^2$ nebo kteří nedosáhli dostatečnou odpověď po i.v. MTX, jsou indikováni k **intratekální (preferenčně intraventriculární) chemoterapii**
- **Intravitreální chemoterapii** je vhodné zvážit v přítomnosti nebo v relapsu očního postižení u pacientů, kteří jsou nevhodní k intravenózní chemoterapii.
- **Konsolidační WBRT a HDT + ASCT** jsou možnosti konsolidace, výběr dle věku, komorbidit a tolerance indukční léčby
- **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.

- 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
- Radioterapie zvyšuje toxicitu léčby zejména u pacientů > 60 let a může se vynechat u těchto pacientů v první linii léčby. Pokud je radioterapie aplikována, nutno počítat s relativně častými pozdními účinky radioterapie na mozkové funkce
- **Postavení RT v léčbě PCNSL:**
 - součást konsolidace po dosažení CR (u starších pacientů > 60 let zvážit i vynechání RT-CAVE neurotoxicita)
 - při PR, SD či PD po systémové primoléčbě
 - samostatná RT při KI systémové léčby
 - léčba relapsů po CHT bez předcházející RT
 - zvážit vynechání RT po dosažení remise po intenzivní indukci s ASCT ([MATRIX](#))
- **RT v případě CR po CHT: 23-30 Gy** (standardní frakcionace)
- **RT v případě PR, SD, PD: 36 Gy/3,5 týdne** na oblast celého mozku + boost na nádorové ložisko 9 Gy/1 týden do CLD 45 Gy.
- **Objem RT:** celý mozek (vč. lamina cribiformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4), při očním postižení do objemu i obě oči, RT kraniospinální osy se v kurativní primoterapii neindikuje, role v paliativní indikaci dle individuálního zvážení (risk/benefit).
- U pacientů s **primárním CNS lymfomem a asymptomatickým očním postižením** je základem léčby vysokodávkovaný metotrexát.
- **Kortikosteroidy u primárních CNS lymfomů** - pokud je pacient asymptomatický, steroidy nejsou nevyhnutelně nutné. Podání steroidů je indikované, pokud má pacient zvýšený intrakraniální tlak a je riziko vzniku edému mozku. Všeobecně je vhodné použít nejnižší dávku steroidů na krátkou dobu s postupným vysazováním. Pacienti s rozsáhlou nádorovou masou by měli dostat steroidy nejméně 24 hod. před radioterapií.
- Je vhodné sledovat kognitivní funkce a objektivizovat jejich hodnocení (viz [kapitola III.5.8](#))

Literatura

1. Abrey LE, Batchelor TT, Ferreri AJM, et al: Report of an international workshop to standardize baseline evaluation and response criteria for PCNSL. *J Clin Oncol* 23:5034-5043, 2005
2. Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al: Primary central nervous system lymphoma: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 24:5711-5715, 2006
3. Enting RH. et al. Salvage therapy for primary CNS lymphoma with a combination of rituximab and temozolomide. *Neurology*. 2004;63:901-903.
4. Ferreri AJ. et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009; 374: 1512-1520.
5. Mc Laughlin P. et al. Chemotherapy with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin for parenchymal brain lymphoma. *J Natl. Cancer Inst.* 1988; 80:1408-1412.
6. 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.
7. Shah GD, Yahalom J, Correa DD et al. Combined Immunochemotherapy with reduced whole brain radiotherapy for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 25: 4730-4735, 2007.

8. Ferreri AJ, et al. (IELSG): High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *The Lancet* 2009; 374: 1512-1520.
9. A.J.Ferreri, K.Cwynarski et al.: Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MTARix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2016; 3(5): e217-e227.
10. Korfel A et al. Phase II study of central nervous system (CNS)-directed chemotherapy including high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation for CNS relapse of aggressive lymphomas. *Haematologica.* 2013 Mar;98(3):364-70. doi: 10.3324/haematol.2012.077917. Epub 2012 Dec 14
11. 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):1113-1119. doi: 10.1038/bmt.2017.23. Epub 2017 Apr 24.
12. 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. doi: 10.1038/leu.2017.170. Epub 2017 May 31.
13. 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):1403-10. doi: 10.1182/blood-2014-10-604561. Epub 2015 Jan 7.
14. Fritsch K, et al.: High-dose methotrexate-based immunochemotherapy for elderly primary CNS lymphoma patients (PRIMSIN study). *Leukemia.* 2017 Apr;31(4):846-852. doi: 10.1038/leu.2016.334. Epub 2016 Nov 15.
15. Fend F, Ferreri AJ, Coupland SE. How we diagnose and treat vitreoretinal lymphoma. *Br J Haematol.* 2016 Jun;173(5):680-92. doi: 10.1111/bjh.14025. Epub 2016 May 2. Review.
16. Korfel A, et al.: Randomized phase III study of whole-brain radiotherapy for primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2015 Mar 24;84(12):1242-8.
17. 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;4(11):e510-e523. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30174-6. Epub 2017 Oct 17.
18. Kansara R, Shenkier TN, Connors JM et al. Rituximab with high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma. *Am J Hematol.* 2015 Dec;90(12):1149-54. doi: 10.1002/ajh.24204. Epub 2015 Nov 17.
19. Siegal T Primary central nervous system lymphoma: current state of anti-CD20 therapy and appraisal of reported response criteria. *J Clin Neurosci.* 2014 May;21(5):709-15. doi: 10.1016/j.jocn.2014.02.002. Review.
20. Fraser E, Gruenberg K, Rubenstein JL. New approaches in primary central nervous system lymphoma. *Chin Clin Oncol.* 2015 Mar;4(1):11. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.02.01. Review.
21. Masaki Y, Miki M, Sun Y, Nakamura T et al. High-dose methotrexate with R-CHOP therapy for the treatment of patients with primary central nervous system lymphoma. *Int J Hematol.* 2011 Jun;93(6):720-726. doi: 10.1007/s12185-011-0848-1. Epub 2011 May 15.
22. Löw S, Batchelor TT. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Semin Neurol.* 2018 Feb;38(1):86-94. doi: 10.1055/s-0038-1627470. Epub 2018 Mar 16.
23. Han CH, Batchelor TT. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2017 Dec;23(6, Neuro-oncology):1601-1618. doi: 10.1212/CON.0000000000000539

X.3 Primární lymfomy oka

- Léčba je analogická terapii primárních CNS lymfomů.
- Radioterapie mozku je podstatnou složkou, protože při maligní uveitidě je špatný průnik systémové chemoterapie do uveální tekutiny a riziko CNS recidivy je vysoké.
- Je možné zvážit i intraokulární chemoterapii metotrexátem.

X.4 Primární testikulární lymfomy

Charakteristika skupiny a principy léčby

- Terapie pro všechna stádia i histologické typy (> 90% tvoří DLBCL) je shodná s léčbou nodálních lymfomů, nicméně prognóza je ve srovnání s nodálními typy méně uspokojivá.
- Doporučeno je vyšetření **likvoru** (vč. průtokové cytometrie) a **UZ kontralaterálního varlete**.
- **Vždy nutná CNS profylaxe**.
- Indikována je **RT kontralaterálního varlete** k prevenci relapsu.
- V rezistentních případech je možno zvážit aplikaci [nivolumabu](#)¹

Literatura

1. 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.
2. Nayak L, Iwamoto FM, LaCasce A, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed/refractory primary central nervous system and testicular lymphoma. *Blood.* 2017 Jun 8;129(23):3071-3073
3. Motýčková M, Vosáhlová V, Belada D, et al. Primární testikulární lymfomy *Vnitř Lék* 2017; 63(6): 415-422.

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

X.5 Primární lymfomy orbity a očních adnex

U ohraničených lymfomů marginální zóny spojivky vždy vyšetřit přítomnost chlamydiové infekce, eventuálně pak ATB léčba k eradikaci lymfomu.

X.5.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- stadium I: monoterapie **rituximabem**¹, **event. v kombinaci s chemoterapií**
- **u pacientů nevhodných k systémové léčbě: radioterapie IF**
- stadium II-IV: léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů, léčba rituximabem je hrazena jen při podání ve vybraných centrech ([CIHP](#), [KOC](#))

X.5.2 Terapie agresivního lymfomu

Principy léčby: postupuje se stejně dle léčby ostatních forem nodálních lymfomů

Literatura

1. Salepci T, Seker M, Kurnaz E, Guler DO, Bilici A, Dane F, Aliustaoglu M, Atesoglu EB, Gumus M, Yaylaci M. Conjunctival malt lymphoma successfully treated with single agent rituximab therapy. *Leuk Res.* 2009 Mar;33(3):e10-3. Epub 2008 Jul 23.
2. Ferreri AJ, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, Montalbán C, Stelitano C, Cabrera ME, Giordano Resti A, Politi LS, Doglioni C, Cavalli F, Zucca E, Ponzoni M, Dolcetti R. Chlamydomphila 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
3. 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.

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

X.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 – biopsii tenkou jehlou (FNAB)

X.6.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů; základem je podání rituximabu¹ a chemoterapie ([R-COP](#), [R-CHOP](#))
- event. radioterapie IF

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

Principy léčby

- 4-6x [R-CHOP](#) (s redukcí dávek u starších pacientů > 80 let) ± RT v případě PET pozitivního izolovaného rezidua

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

X.7 Primární kožní lymfomy

Obecné poznámky

- Z definice v době diagnózy postihují pouze kůži, v této době **není prokazatelné mimokožní postižení**
- Roční incidence v ČR je 7,2 na 1 milion obyvatel, častěji jsou postiženi muži (1,5-2:1)
- Současná revidovaná klasifikace WHO 2016, která vychází z konsenzuální klasifikace WHO/EORTC 2005, rozděluje primární kožní lymfomy na dvě samostatné skupiny:
 - **primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL)**, zastoupení 75-80 %
 - **primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)**, zastoupení 20-25 %
- Nejčastějším podtypem PCL je mycosis fungoides (MF) s relativním zastoupením 45-55 %, tomu odpovídá přibližně 60 % CTCL. Druhou nejčastější skupinou CTCL jsou primární kožní CD30 pozitivní lymfoproliferativní choroby (PCALCL a LyP).
- Nutná mezioborová spolupráce dermatologa, hematologa, radičního onkologa a dermato-hematologa.

Primární kožní T-buněčné lymfomy podle WHO klasifikace 2016:

- **Mycosis fungoides (MF)** a její varianty a **Sézaryho syndrom (SS)**
- **CD30-pozitivní lymfoproliferativní onemocnění (CD30+ LPD)**: primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL), lymfomatoidní papuloza (LyP; typ A-E, LyP s 6p25)
- **primární kožní periferní T-buněčný lymfom – nespecifikovaný a vzácné podtypy CTCL**: podkožní T-buněčný lymfom podobný panikulitidě (SPTCL), primární kožní γ/δ T-buněčný lymfom, mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom - nasální typ, primární kožní lymfoproliferativní onemocnění z CD4-pozitivních malých a středně velkých T-buněk, primární kožní akrální CD8-pozitivní T-buněčný lymfom

Primární kožní B-buněčné lymfomy podle WHO klasifikace 2016:

- primární kožní folikulocentrický lymfom (PCFCL)
- primární kožní lymfom z buněk marginální zóny (PCMZL)
- primární kožní difúzní velkobuněčný B lymfom - končetinový typ (PCDLBCL-LT)
- EBV-pozitivní difúzní velkobuněčný B lymfom – nespecifikovaný
- primární kožní intravaskulární velkobuněčný B-buněčný lymfom.

X.7.1 Mycosis fungoides

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- MF a její varianty představují 45-55% všech primárních kožních lymfomů s roční incidencí 2-3 případy na 1 milion obyvatel v ČR.
- klasifikace WHO 2016 rozeznává kromě klasické MF („Alibert-Bazin“ typ) **varianty a podtypy MF**:
 - folikulotropní MF
 - pagetoidní retikulocytózu
 - granulomatózní syndrom volné kůže
- Staging MF se provádí podle platné TNMB klasifikace a ISCL/EORTC stážovacího systému (viz [kapitola III.4.4](#))
- **Cíle léčby**:
 - úleva od příznaků a kvalita života
 - zmenšení nádorového objemu
 - oddálení progresu onemocnění
- Prognóza: závisí na stádiu onemocnění a prognostických faktorech

X.7.1.1 Mycosis fungoides – léčba

- Léčba se řídí stádiem dle TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007 a rizikovými faktory.
- Vzhledem k vzácnosti výskytu by léčba měla být konzultována a vedena pracovištěm se zkušenostmi s léčbou (vybraná dermatologická centra, [CIHP](#)).
- Systémová protinádorová léčba včetně biologické léčby je poskytována v [CIHP](#).

Klinické stádium	1. linie léčby	2. linie léčby
Časná stádia IA, IB, IIA tj. T1 2N1,2XM0B0-1	Sledování Léčba cílená na kůži: <ul style="list-style-type: none"> • topické kortikosteroidy • UVB / PUVA • Lokální radioterapie • Topická chemoterapie (karmustin) • Imiquimodum 	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: <ul style="list-style-type: none"> • Interferon-α • Retinoidy (bexaroten, acitretin) • Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony Nízkodávkovaný metotrexát
Pokročilá stádia MF IIB, IIIA, IIIB, IVA, IVB tj. T3N0-2, XM0-1B0-2	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: <ul style="list-style-type: none"> • Interferon-α • Celotělové/lokální povrchové ozáření elektrony • Nízkodávkovaný metotrexát Monochemoterapie <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin 	Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: <ul style="list-style-type: none"> • Bexaroten Monochemoterapie <ul style="list-style-type: none"> • gemcitabin, chlorambucil, liposomální doxorubicin, etoposid, cyklofosamid, středně dávkovaný metotrexát Brentuximab vedotin Alemtuzumab

Obecné poznámky k terapii:

- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nizkodávkovaným metotrexátem).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě; v ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra (viz [kapitola XXII.4](#))
- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je indikovaná u erythrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
- **Liposomální doxorubicin** v monoterapii.¹
- **Brentuximab vedotin** je indikován v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů¹.
- **Alemtuzumab** je indikovaný hlavně u krevního postižení (B2: atypické Sézaryho buňky $\geq 1000/\mu\text{l}$).²
- **Polychemoterapie** (CHOP, CHOP-like) je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.

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

2) dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP

X.7.2 Sézaryho syndrom

Obecná poznámky

- SS představuje 3% všech primárních kožních lymfomů s roční incidencí 0,2-0,4 případy na 1 milion obyvatel v ČR.
- charakteristické diagnostické rysy: leukemické postižení klonálními CD4+ T-buňkami (naplňující B2 kritérium), erythrodermie, lymfadenopatie, (histologie kůže často nespecifická), doplňující příznaky: pruritus, exfoliativní erythrodermie/dermatitida, alopecie, palmoplantární keratodermie, ektopion, ragády, hypotermie.
- Stanovení diagnózy patří do rukou zkušeného hematologa, dermatologa a dermato-hematologa,
- Podle platné TNMB klasifikace a ISCL/EORTC stážovacího systému ([III.4.4](#)) odpovídá SS klinickému stádiu > IVA.
- Prognóza: 5leté přežití 39,5%, medián přežití 2,5-4,0 roky (v závislosti na klonální heterogenitě a nádorovém objemu).
- Pacienti se SS mají být léčeni v [CIHP](#).

Principy léčby

- léčbou volby je „imunitní odpověď šetřící“ terapie
- kombinovaná terapie: systémová imunomodulační terapie s terapií orientovanou na kůži
- vhodná ATB profylaxe *stafylokokové infekce*
- účinná terapie pruritu

	1. linie léčby	2. linie léčby
Sézary syndrom	ECP Chlorambucil + prednison Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi: <ul style="list-style-type: none"> • Interferon-α • retinoidy (bexaroten) Nízkodávkovaný metotrexát	Alemtuzumab Alogenní transplantace kostní dřeně Chemoterapie <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabin • středně dávkovaná metotrexát • CHOP, CHOP-like polychemoterapie

Poznámky:

- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)**, samotná nebo v kombinaci se systémovou (příp. i kombinovanou) léčbou modifikátory imunitní odpovědi
- Systémová léčba **modifikátory imunitní odpovědi** může být samotná nebo kombinovaná mezi sebou (interferon + bexaroten) anebo kombinovaná se systémovou cytotoxickou léčbou (nízkodávkovaným metotrexátem, chlorambucilem).
- **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 [XXII.4](#).
- **Alemtuzumab** samostatně nebo v kombinaci s ECP¹.
- **Polychemoterapie** je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.
- U mladších nemocných (do 60 let) po selhání dvou liniích terapie (vždy však po kombinované terapii interferon- α + bexaroten + ECP) zvážit indikaci **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s režimem s redukovanou intenzitou.

1) dostupný ve specifickém léčebném programu na vybraných CIHP

Literatura

1. Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European Journal of Cancer*. 2006;42:1014-1030
2. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, prepublished online May 31, 2007
3. Duarte RF, Canals C, Onida F, Gabriel IH, Arranz R, Arcese W, Ferrant A, Kobbe G, Narni F, Deliliers GL, Olavarria E, Schmitz N, Sureda A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4492-9.
4. Belloni B, Johansen N, Glass L, et al. Recent advances in the management of cutaneous lymphomas. *Seminars in Oncology* 2012; 39(2):150-162.
5. Dummer R, Assaf C, Bagot M, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphomas: Who, when, what? *Eur J Cancer* 2007; 43:2321-2329 Poligone B, Heald P. Menus for managing patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Semin Cutan Med Surg* 2012; 31:25-32.
6. Weberschock T, Strametz R, Lorenz M, Röllig C, Bunch C, Bauer A, Schmitt J. Interventions for mycosis fungoides. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1996-09-01.
7. Humme D, Nast A, Erdmann R, Vandersee S, Beyer M. Systematic review of combination therapies for mycosis fungoides. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(8):927–993.
8. Talpur R, Thompson A, Gangar P, Duvic M. Pralatrexate alone or in combination with bexarotene: long-term tolerability in relapsed/refractory mycosis fungoides. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(4):297–304
9. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer* 2017;77:57-74.
10. Prince H, Kim Y, Horwitz S, 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(10094):555-566.
11. Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k Guidelines–Cutaneous Lymphomas Update 2016–Part 1: Classification and Diagnosis (ICD10 C82-C86). *JDDG* 2017;15(12):1266-1273.
12. Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k Guidelines–Cutaneous Lymphomas Update 2016–Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82-C86). *JDDG* 2018;16(1):112-122.

X.7.3 Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- Představují 25 % kožních T buněčných lymfomů.
- Zahrnují:
 - Lymfoidní papulóza (LyP, typ A-F, LyP s 6p25)
 - Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)
- Staging CD30+ LPD se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz [III.4.4](#)).

X.7.3.1 Lymfomatoidní papulóza

Obecné poznámky

- Chronické a self-limited onemocnění (není shoda, zda se jedná o maligní onemocnění)
- Klinicky je charakterizovaná červeno-hnědými papulami a noduly menšími než 2 cm
- Iničiální vyšetření: KO+diff., biochemické testy s LDH, ostatní stagingová vyšetření se provádí pouze při podezření na systémové postižení sekundárním lymfoproliferativním onemocněním.
- Nutné celoživotní sledování pro 10-30% riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění.
- Prognóza: 5leté přežití 100 %.

Principy léčby

Solitární, limitované postižení nebo asymptomatické onemocnění	Sledování Léčba cílená na kůži: <ul style="list-style-type: none"> • topické kortikoidy • fototerapie (UVB, PUVA) 	
Multifokální, difuzní postižení nebo symptomatické onemocnění	Systémová léčba ± léčba cílená na kůži	methotrexát (5-25 mg/týden) interferon alfa brentuximab vedotin*
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.		

Pozn: léčebné intervence neovlivňují riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění

X.7.3.2 Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)

Obecné poznámky

- příznaky: velké rychle rostoucí často ulcerující tumory, ve 20% případů je multifokální kožní postižení
- prognóza: 5leté přežití 95%

Principy léčby

Stádium PCALCL (TNM)	1. linie	2. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze T1-T2aN0M0	lokální radioterapie chirurgická excize ± lokální radioterapie ± LD methotrexate (≤ 100 mg/tý)	LD methotrexát (≤ 100 mg/tý) retinoidy (bexaroten) interferon alfa brentuximab vedoti
Multifokální, generalizované kožní léze T2b-T3bN0-3M0-1	LD methotrexát (≤ 100 mg/tý) interferon alfa	LD methotrexát (≤ 100 mg/tý) retinoidy (bexaroten) interferon alfa gemcitabin brentuximab vedotin*
Systémový ALCL se sekundárním kožním postižením	Polychemoterapie (viz. kap. VIII.1)	
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.		

Poznámky:

- polychemoterapie u PCALCL nemá evidenci pro indikaci

Literatura

1. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, Zain JM, Myskowski PL, Lechowicz MJ, Fisher DC, Shustov AR, Bartlett NL, Delioukina ML, Koutsoukos T, Saunders ME, O'Connor OA, Duvic M. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2012 119:4115-4122.
2. Sheehy O, Catherwood M, Pettengell R, Morris TC. Sustained response of primary cutaneous CD30 positive anaplastic large cell lymphoma to bexarotene and photopheresis. *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50(8):1389-91.
3. Kempf W1, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, Olsen E, Kim YH, Dummer R, Pimpinelli N, Whittaker S, Hodak E, Cerroni L, Berti E, Horwitz S, Prince HM, Guitart J, Estrach T, Sanchez JA, Duvic M, Ranki A, Dreno B, Ostheeren-Michaelis S, Knobler R, Wood G, Willemze R. 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.

4. 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.
5. Wieser I, Tetzlaff MT, Torres Cabala CA et al. Primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders. *JDDG* 2016; 14(8): 767-782.
6. Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k Guidelines–Cutaneous Lymphomas Update 2016–Part 1: Classification and Diagnosis (ICD10 C82-C86). *JDDG* 2017;15(12):1266-1273.
7. Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k Guidelines–Cutaneous Lymphomas Update 2016–Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82-C86). *JDDG* 2018;16(1):112-122.

X.7.4 Primární kožní periferní T-buněčný lymfom – nespecifikovaný a vzácné podtypy CTCL

- Představují méně než 5% CTCL.
- Heterogenní skupina onemocnění s rozdílnými klinicko-patologickými rysy, rozdílným chováním a prognózou.
- Staging těchto onemocnění se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz [III.4.4](#)).
- 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, mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom - nosní typ) je indikovaná specifická léčba, vč. alogenní transplantace kostní dřeně, v [CIHP](#).

X.7.5 Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)

- roční incidence: 3 případy na 1 milion obyvatel
- Staging CBCL se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz [III.4.5](#)).
- iničiální staging je nutný k vyloučení systémového onemocnění, rozdílný pro konkrétní podtypy CBCL
- s výjimkou skupiny agresivních PCLBCL mají ostatní (PCFCL a PCMZL) velmi dobrou prognózu.

X.7.5.1 Primární kožní velkobuněčný B lymfom – ostatní (PCLBCL)

Charakteristika skupiny

- Velmi vzácná onemocnění, která nelze zařadit mezi PCLBCL-LT nebo PCFCL. Zahrnuje morfologické varianty: anaplastický, plasmablastický DLBCL, TCRBCL nebo primární kožní intravaskulární velkobuněčný B lymfom.

X.7.5.1.1 Primární kožní intravaskulární velkobuněčný B lymfom (PCILBCL)

- Velmi vzácná varianta PCLBCL.
- Postihuje predilekčně CNS, plíce a kůži, kde vytváří plaky a teleangiektatické léze (většinou na nohou a trupu).
- Prognóza: 3leté přežití 22 %; v případech, kdy vychází lymfom z kapilár kožního hemangiomu, je prognóza lepší (3leté přežití 56 %).

Principy léčby

- Systémová **chemoterapie s antracykliny**, u **CD20+ lymfomů s rituximabem¹**, **radioterapie IF** dle lokality, CNS profylaxe podle principů systémových DLBCL
- U pacientů mladších 65 let lze zvážit **vysokodávkovanou léčbu** s autologní transplantací krvetvorných buněk, u velmi mladých pacientů i alogenní transplantaci kostní dřeně.

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

X.7.5.2 Primární kožní difuzní velkobuněčný B lymfom, končetinový typ (PCDLBCL – LT)

Charakteristika skupiny

- Onemocnění starších nemocných (> 80 let věku), častěji u žen.
- Příznaky: solitární nebo vícečetná červená nebo namodralá tumorózní ložiska v typické lokalizaci na dolních končetinách (v 10-15 % se vyskytuje v jiných lokalizacích).
- Často a časně systémově diseminuje, vč. postižení CNS.
- Prognóza: 5leté přežití je 50-60 %.

Principy léčby

- shodné s léčbou systémového DLBCL, CNS profylaxe není indikovaná

<p>Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění <i>u pacienta schopného absolvovat léčbu s antracykliny</i></p>	<p>8x rituximab + 6x CHOP + radioterapie</p>
<p>Solitární, lokalizované, multifokální kožní léze Generalizované onemocnění, vč. systémového onemocnění <i>u pacienta neschopného absolvovat léčbu s antracykliny</i></p>	<p>paliativní chemoterapie</p>
<p>Solitární nebo lokalizované kožní léze u pacienta s významnou komorbiditou</p>	<p>radioterapie</p>

Poznámky:

- léčba relapsu se řídí výkonnostním stavem a komorbiditami nemocného:
 - salvage platinový nebo gemcitabinový režim s vedením k vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvinek (příp. zvažení alogenní transplantace).
 - [lenalidomid](#) (v případě biologického podtypu ABC, resp. nonGC)¹

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

X.7.5.2.1 Primární kožní B lymfom z buněk marginální zóny (PCMZL)

Charakteristika skupiny

- Solitární nebo častěji mnohočetná kožní ložiska s predilekční lokalizací u mladších nemocných na trupu a končetinách, u starších nemocných na hlavě a krku
- Kožní relapsy jsou časté (50 %), systémová diseminace je vzácná.
- U 10-42 % pacientů je detekována DNA *Borrelia burgdorferi*.
- Prognóza: 5leté přežití 98 %.

Principy léčby

- **Borrelia-positivní** případy PCMZL jsou indikované k přelčení **1. linií ATB** před podáním jiné agresivní terapie.
- Léčba se řídí klinickým stádiem onemocnění.
- Léčbu vyžadují symptomatická solitární anebo mnohočetná kožní ložiska (bolest, svědění, rychlý růst ložisek, systémové postižení)

Stádium PCMZL (TNM)	1. linie / relaps
Solitární nebo lokalizované kožní léze T1-T2aNOMO	sledování (ne u velkého končetinového tumoru) antibiotika topické kortikosteroidy lokální radioterapie chirurgická excize kortikosteroidy intralezionálně interferon alfa intralezionálně rituximab intralezionálně*
Multifokální, generalizované kožní léze T2b-T3bNO-3MO-1	interferon- α rituximab monoterapie systémově* chlorambucil liposomální doxorubicin (\pm rituximab*) polychemoterapie (R*-COP)
Systémový MZL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz. Kap V.4)
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.	

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

X.7.5.2.2 Primární kožní lymfom folikulárního centra (PCFCL)

Charakteristika skupiny

- Příznaky: solitární nebo vícečetné kožní tumory nebo plaky s predilekční lokalizací ve kštici, na čele nebo na trupu, velmi vzácně na dolních končetinách.
- Vícečetná ložiska se vyskytují u menšiny pacientů, neznamenají horší prognózu.
- Kožní relapsy jsou relativně časté (> 40 %), systémová diseminace je velmi vzácná.
- Prognóza: 5leté přežití 95 %.

Principy léčby

- Léčba se řídí klinickým stádiem onemocnění.
- Léčbu vyžadují symptomatická solitární anebo mnohočetná kožní ložiska (bolest, svědění, rychlý růst lézí, systémové postižení)

Stádium PCFCL (TNM)	1. linie
Solitární nebo lokalizované kožní léze T1-T2aNOMO	sledování (ne u velkého končetinového tumoru) topické kortikosteroidy lokální radioterapie chirurgická excize interferon alfa intralezionálně rituximab intralezionálně*
Multifokální, generalizované kožní léze T2b-T3bN0-3M0-1	interferon- α rituximab monoterapie systémově* chlorambucil polychemoterapie (R* -COP, R* -CHOP, B* R)
Systémový FCL se sekundárním kožním postižením	polychemoterapie (viz. kap. V.2)
* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.	

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

Literatura

1. SENFF NJ, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for the management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*, 2008, 112(5):1600-1609.
2. BRANDENBURG A., et al. Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *British journal of dermatology*, 2013, 169(5): 1126-1132.
3. SUÁREZ AL et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013; 69(3): 343. e1-343. e11.
4. LIMA M. Cutaneous primary B-cell lymphomas: from diagnosis to treatment. *Anais brasileiros de dermatologia*, 2015; 90(5):687-706.
5. WILCOX RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, 2017; 92(10):1085-1102.
6. Nicolay JP, Wobser M. Cutaneous B-cell lymphomas—pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. *JDDG* 2016;14(12):1207-1224.
7. Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k Guidelines—Cutaneous Lymphomas Update 2016—Part 1: Classification and Diagnosis (ICD10 C82-C86). *JDDG* 2017;15(12):1266-1273.
8. Dippel E, Assaf C, Becker JC et al. S2k Guidelines—Cutaneous Lymphomas Update 2016—Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82-C86). *JDDG* 2018;16(1):112-122.
9. Nicolay JP, Wobser M. Cutaneous B-cell lymphomas - pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016 Dec;14(12):1207-1224. doi: 10.1111/ddg.13164. Review
10. Wilcox R. Cutaneous B-cell lymphomas: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management *American journal of hematology* 91.10: 1052-5. (Oct 2016)
11. Jonak C Rituximab monotherapy for primary cutaneous B-cell lymphoma: Response and long-term follow-up in 24 patients. *Melanoma Research, suppl. Supplement 1 26 : e115. Lippincott Williams and Wilkins.* (Aug 2016)
12. Magro C Epidermotropic marginal zone lymphoma: An uncommon cutaneous B-cell lymphoma responsive to rituximab. *JAAD case reports* 3.6: 474-476. (Sep 23, 2017)
13. Pantelak I et al. Complete remission of primary cutaneous intravascular large B-cell lymphoma with R-CHOP followed by rituximab monotherapy. *Dermatologic Therapy* 30.4 Blackwell Publishing Inc. (Jul 2017 - Aug 2017)
14. Nicolay J et al. Cutaneous B-cell lymphomas - pathogenesis, diagnostic workup, and therapy. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG* 14.12: 1207-1224. (Dec 2016)
15. Vermeer MH, Willemze R. Recent advances in primary cutaneous B-cell lymphomas. *Curr Opin Oncol.* 2014 Mar;26(2):230-6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000060. Review
16. 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 Nov 15;87(4):719-25. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.07.019. Epub 2013 Aug 31
17. Brandenburg A, Humme Det al. Long-term outcome of intravenous therapy with rituximab in patients with primary cutaneous B-cell lymphomas. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1126-32. doi: 10.1111/bjd.12484
18. Suárez AL, Querfeld C et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Sep;69(3):343.e1-11; quiz 355-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.06.011. Review.

XI. Hodgkinův lymfom

XI.1 Hodgkinův lymfom s predominancí lymfocytů (NLPHL)

Charakteristika skupiny

- Tvoří cca 3-8% ze všech Hodgkinových lymfomů.
- Onemocnění je diagnostikováno většinou v **časných stádiích**.
- Nepříznivé prognostické faktory se vyskytují poměrně zřídka, B symptomy jen cca v 10%.
- Pacienti jsou **většinou muži (75%)** ve věku mezi 25 – 45 lety (**medián věku 35 let**).
- Oproti klasickému HL zcela **odlišný imunofenotyp** (CD15, CD30 negativní, **CD20 pozitivní**).
- Klinicky **indolentní průběh** s velmi dobrou prognózou, onemocnění progreduje pomalu, s častými relapsy, které ale vedou zřídka k úmrtí pacienta.
- Oproti klasickému HL vyšší **riziko transformace** v agresivní NHL (nejčastěji do DLBCL).

XI.1.1 NLPHL – léčba 1. linie

Časná stadia

Stádium IA/IIA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Samostatná radioterapie – Involved field, t.j. IFRT (30Gy) 2. Rituximab¹ v monoterapii 3. Observace (stadium IA - pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna)
Stádium IB/IIB	<ol style="list-style-type: none"> 1. Samostatná radioterapie – Involved field, t.j. IFRT (30Gy) 2. Rituximab¹ + chemoterapie s následnou IFRT (u stádia IIB nebo u časného stádia, pokud byla nádorová masa ≥ 5 cm) <p>R¹-CHOP + IFRT</p> <p>R¹-ABVD + IFRT</p> <p>R¹-COP + IFRT</p>

Pokročilá stadia

Stádium III/IV A nebo B	<p>Rituximab¹ + chemoterapie (6 cyklů)</p> <p>R¹-CHOP</p> <p>R¹-ABVD</p>
-------------------------	--

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

XI.1.2 NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

Principy léčby: volba léčby závisí na rozsahu a časnosti relapsu

- **rituximab**¹ s následnou udržovací léčbou rituximabem
- **rituximab**¹ v kombinaci s chemoterapií (**R-COP**, **R-CHOP**, **R-ABVD**) – dle režimu použitého
- v předchozí linii
- vysokodávkovaná chemoterapie + autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk (při opakovaném relapsu)
- radioterapie

XI.1.3 NLPHL – transformace do DLBCL

- **R¹-CHOP** (pokud **R-CHOP** nebo **R-ABVD** nebyl podán v předchozích liniích léčby)
- Pokud byl podán **R-CHOP** v předchozích liniích léčby: **R¹-ICE** nebo podobný platinový režim (např. **R¹-DHAP**) podávaný u relabovaného DLBCL s následnou vysokodávkovanou chemoterapií + ASCT.

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

Literatura

1. Fanale MA, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472-477.
2. Mocikova H, et al. Can Rituximab Improve the Outcome of Patients with Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma? *Acta Haematol*. 2015;134(3):187-92.
3. Advani RH, et al.: Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 20;32(9):912-8.
4. Fanale M. A novel prognostic scoring system for NLPHL. *Blood*. 2013 Dec 19;122(26):4154-5.
5. Fanale M. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:406-13.
6. Biasoli I, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer* 2010; 116: 631–639.
7. Al-Mansour M, et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 793–799.
8. Schulz H, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–111.
9. 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.
10. Nogová L, et al.: Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683–1687.
11. Eladl AE, Satou A et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: Clinicopathological study of 25 cases from Japan with a reappraisal of tissue associated macrophages. *Pathol Int*. 2015 Dec;65(12):652-60. doi: 10.1111/pin.12357. Epub 2015 Nov 5.
12. Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and outcomes of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma versus those with classical Hodgkin lymphoma: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 May 1;92(1):76-83. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.012. Epub 2015 Mar 14.
13. Lee AI, LaCasce AS Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Oncologist*. 2009 Jul;14(7):739-51. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0099. Epub 2009 Jul 15. Review.
14. Ibom VK, Prosnitz RG et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: a case series. *Clin Lymphoma*. 2003 Sep;4(2):115-8.

XI.2 Klasický Hodgkinův lymfom

Charakteristika skupiny:

XI.2.1.1 Počáteční stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádium I, II bez rizikových faktorů

XI.2.1.2 Intermediární stádia

Charakteristika skupiny

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

XI.2.1.3 Pokročilá stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádia III, IV a stádium IIB **s rizikovými faktory a, b** (velkým mediastinálním tumorem – MMT a/nebo s extranodálním postižením – E).

Obecné poznámky k terapii u pokročilých stádií:

- U pokročilých stádií s velkou nádorovou masou před zahájením chemoterapie zvážit prefázi: 4 dny 40 mg dexamethazonu/den.
- **Indikace RT** - 30 Gy/15 frakcí/3 týdny na oblast rezidua je fakultativní (řídíme se dle výsledku léčebné odpovědi po skončení CHT):
- RT doporučena u pacientů s PET pozitivním reziduem
- u pacientů s PET negativním reziduem $\geq 2,5$ cm je možné zvážit vynechání RT
- U pacientů se závažnou komorbiditou (zejména kardiální) je indikována chemoterapie 6-8 x COPP s následnou RT rezidua 30 Gy/15 frakcí/3 týdny dle doporučení jak uvedeno výše.
- Zahájení RT doporučeno s odstupem 4-6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie, resp. po úpravě počtu leukocytů a trombocytů v krevním obrazu.
- u nemocných st. III a IV byl prokázán benefit přidání [brentuximab vedotinu](#)¹ k chemoterapii AVD oproti chemoterapii [ABVD](#) ([brentuximab vedotin](#) je v této indikaci schválen zatím jen v USA)

Pacienti s primárně paliativním cílem

- U pacientů > 60 let se závažnou komorbiditou (zejména kardiální) je indikována chemoterapie **6-8x COPP** s následnou **RT rezidua** 30 Gy/15 frakcí/3 týdny dle doporučení v [kap. XIII.2.3.1](#)
- Podle stavu pacienta, u pacientů kontraindikovaných k systémové terapii, eventuálně **jen RT IF 30-36 Gy/3-3,5 týdne**

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

XI.2.2 Hodgkinův lymfom – léčba 1. linie

XI.2.2.1 Počáteční stádia

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
I-II A/B bez RF	2x ABVD + 20GyIS* RT	2x ABVD + 20Gy IS* RT <i>nebo</i> 2x AVD + 20Gy IS* RT
* <i>Involved site</i> RF – rizikové faktory		

Pozn.: Protonová vs fotonová radioterapie - dle doporučení radioterapeuta, resp. [KOC](#) s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

XI.2.2.2 Intermediární stádia

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
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	2x ABVD Další postup dle PET2: PET2 pos. + 2x BEACOPPesk. + 30 Gy IS* RT PET2 neg. + 2x ABVD + 30 Gy IS* RT	2x ABVD + 2x AVD + 30 Gy IS* RT <i>nebo</i> 4x AVD** + 30 Gy IS* RT
* <i>Involved site</i> ** <i>u preexistujícího plicního onemocnění</i> RF – rizikové faktory		

Protonová vs fotonová radioterapie – dle doporučení radioterapeuta, resp. [KOC](#) s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

XI.2.2.3 Pokročilá stádia:

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
<p>III-IV A/B + IIB s MMT a/nebo s EN postižením</p>	<p>2x BEACOPPesc Další postup dle PET2: PET2 pos (Deauville 3-5) + 4x BEACOPPesc + RT 30 Gy na PET pozit. reziduum (objem menší než IS*) PET2 neg (Deauville 1-2) 2x BEACOPPesc</p> <p>Alternativou je podání 6x ABVD + RT 30Gy na PET+ reziduum event. 2xABVD</p> <p>Další postup dle PET2: PET2 neg. (Deauville 1-2) 4x ABVD PET2 poz. (Deauville 3-5) 4x BEACOPPesc</p>	<p>2x ABVD + 4 cykly AVD vynechání bleomycinu u PET2 neg. pac.</p> <p>+ RT 30 Gy na PET+ reziduum (objem menší než IS*)</p>
<p>* <i>Involved site</i> <i>RF – rizikové faktory</i></p>		

Protonová vs fotonová radioterapie – dle doporučení radioterapeuta, resp. [KOC](#) s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity

XI.2.3 Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu

Obecné poznámky

- nutná vždy **histologická verifikace**, pokud možná
- **ASCT jako záchranná léčba** zlepšuje přežití bez relapsu (**PFS** a **EFS**) ve srovnání s netransplantačním postupem. Z hlediska celkového přežití (OS) byl pozorován trend lepšího OS ve prospěch ASCT, ale rozdíl není statisticky významný. ASCT je standardně doporučena v 1. relapsu kromě případů lokalizovaného relapsu, kdy je možné zvážit **IFRT**, nebo u pacientů s pozdním relapsem v časném stádiu, kdy je možné zvážit chemoterapii (např. **BEACOPP** esk.).

Možnosti záchranných režimů v relapsu:

- 2-3 cykly **DHAP**, **ESHAP**, **ICE**
- režimy na bázi gemcitabinu, např. 2-3 cykly **IGEV**, **GDP**

po záchranné léčbě: vysokodávkovaná chemoterapie **BEAM** + ASCT

Poznámka: tandemová ASCT je experimentální postup

- U pacientů s vysokým rizikem relapsu po ASCT je indikována **konsolidační léčba [brentuximab vedotinem](#)¹** do maximálního celkového počtu 16 cyklů. (indikační kritéria – viz níže)
- U pacientů v relapsu po ASCT je indikována léčba **[brentuximab vedotinem](#)¹** do maximálního počtu 16 cyklů nebo léčba **[nivolumabem](#)**. U mladých chemosenzitivních pacientů s CR či PR v dobré celkové kondici je vhodné zvážit **alogenní transplantaci kmenových** hemopoetických buněk s použitím přípravného režimu **s redukovanou intenzitou** (RIC). U pacientů s SD či PD po léčbě **[brentuximab vedotinem](#)** nebo v následném relapsu je možné zvážit **nové léky či lékové kombinace** (**[nivolumab](#)**, **[pembrolizumab](#)¹**).
- U pacientů nevhodných k ASCT po 2 liniích léčby je indikován **[brentuximab vedotin](#)¹**
- Pokud je indikována paliativní léčba, je možné podat samostatně gemcitabin nebo **[bendamustin](#)^{*}**.

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

Léčba relapsu HL

2x [DHAP](#) (nebo 2x [ICE](#), [ESAP](#), [GDP](#)) - dle restagingu (dle PET) další postup:

- **CR** (Deauville skóre 1-3) → [BEAM](#) + ASCT ± ISRT

po ASCT zvážit konsolidaci [brentuximab vedotinem](#)¹ max. 16 cyklů dle přítomnosti RF

- **PR + SD (PET Deauville skóre 4)** → možno podat **chemoterapii 2. linie** (např. 2-3x BEGEV nebo GVD) + [BEAM](#) + ASCT ± ISRT → po ASCT zvážit konsolidaci [brentuximab vedotinem](#)¹ 16 cyklů dle RF
- **Progrese** (PET Deauville skóre 5) → 2. linie chemoterapie (2-3x BEGEV nebo GVD), alternativně zařazení do studie

Rizikové faktory pro konsolidaci [brentuximab vedotinem](#)¹:

- Nemocní s časným relapsem < 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**
 - Nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchranou 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 záchraných terapií
- přičemž výsledky post-hoc analýzy naznačují zvýšený klinický přínos pro pacienty se dvěma nebo více rizikovými faktory

XI.3 Léčba relapsu/progrese HL po ASCT:

[Brentuximab vedotin](#)¹ – monoterapie max.16 cyklů nebo v kombinaci s chemoterapií, např. s [ben-damustinem](#)¹, nebo [nivolumab](#)

- CR/PR → ± alogenní transplantace
- SD, PD + následný relaps: → [nivolumab](#) (pokud již nepoužit v relapsu po ASCT)¹, nebo [pembrolizumab](#)¹, ev.klinická studie.

Pozn.: přehled indikací [brentuximab vedotinu](#), [nivolumabu](#) a [pembrolizumabu](#): viz [kapitola XXII](#)

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

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Borchmann P, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet.* 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
4. 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.
5. 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.
6. Armand P, et al.: Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol.* 2016 Nov 1;34(31):3733-3739.
7. Santoro A, et al.: Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma : Final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 20;34(27):3293-9.
8. 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.
9. Mociková H a spol.: Léčba relabovaného a refrakterního Hodgkinova lymfomu- doporučení české studijní skupiny Hodgkinův lymfom. *Klin Onkol.* 2016; 29(5):342-346.
10. Ansell SM, et al: PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):311-9.
11. Moskowitz CH, et al.; AETHERA Study Group. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1853-62
12. Sickinger MT, et al.: Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.:CD010533. DOI: 10.1002/14651858.CD010533.pub2.
13. 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.
14. Mounier N, et al.: ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol.* 2014; 25:1622-1628.
15. 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.
16. Moskowitz CH, et al. The Aethera trial: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of brentuximab vedotin in the treatment of patients at risk of progression following autologous stem cell transplant for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2014;124:673.
17. Gopal AK, et al.: Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2014 Dec 22. pii: blood-2014-08-595801.
18. Specht L, et al.: 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: 854-862.

19. Bartlett N, et al. - Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of Hematology & Oncology* 2014, 7:24
20. Onishi M, et al.: Brentuximab vedotin administered to platinum-refractory, transplant-naïve Hodgkin lymphoma patients can increase the proportion achieving FDG PET negative status. *Hematol Oncol.* 2014 Sep 18. doi: 10.1002/hon.2166. [Epub ahead of print]
21. Móciková 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.
22. Moskowitz AJ, et al.: Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 456–460.
23. Skoetz N, et al.: Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013; 14(10): 943-952.
24. Dědečková K, a spol.: Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol.* 2013;26(2):99-109.
25. Engert A, et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012; 379(9828):1791-1799.
26. 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; 30: 907-913.
27. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2220-7. doi: 10.1056/NEJMoa1002926. Epub 2010 Oct 13.
28. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J 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. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61469-0. Epub 2014 Dec 22. Erratum in: *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1396.
29. Moskowitz CH, et al.: Normalization of pre- ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012;119:1665-1670.
30. Younes A, et al.: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2183-2189.
31. Sureda A, et al.: Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study: a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/ Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2012;97:310-317.
32. Borchmann P, et al.: Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2011; 29(32):4234-4242.
33. Herbst C, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD007110. DOI: 10.1002/14651858.CD007110.pub2.
34. Mociková H, a spol.: Léčba pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem. *Klin Onkol.* 2011;24(2):121-125.
35. Engert A, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-652.
36. Younes A, et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010; 363:1812-1821.

37. Moskowitz AJ, et al.: *Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.* *Blood.* 2010;116:4934-4937.
38. 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.
39. Engert A, et al.: *Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study.* *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548-4554.
40. 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.
41. Santoro A, et al.: *Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma.* *Haematologica.* 2007;92:35-41.
42. Diehl V, et al.: *Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease.* *N Engl J Med.* 2003; 348(24):2386-2395.



XII. 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).

XII.1 Autologní transplantace v léčbě lymfomů

XII.1.1 Standardní indikace

Standardní indikace:

- konsolidace indukční terapie u **mantle cell lymfomu, zvážit u periferního T-NHL a angioimmunoblastického T-lymfomu**
- konsolidace indukční terapie u **DLBCL, kteří dosáhli pouze PR** po indukční chemoterapii
- chemosenzitivní **relapsy u „agresivních“ lymfomů** (DLBCL, T-NHL, Burkittův lymfom) a u Hodgkinova lymfomu.

XII.1.2 Individuální indikace (klinická možnost):

Individuální indikace – při indikaci nutno zvážit rizikové faktory i další možnosti léčby. Ideálně zařazovat do klinických studií.

- konsolidace indukční terapie u „**agresivních**“ nebo nepříznivě probíhajících lymfomů s **vyšším klinickým či biologickým rizikem** (DLBCL s [AA IPI](#) 2-3, „double-hit“ či „double-expressors“ DLBCL, T-lymfomy, Burkittův lymfom, lymfoblastický lymfom, primární CNS lymfomy)
- chemosenzitivní relapsy u **indolentních lymfomů** (FL, MCL) – přístup prodlužující dobu do další progresu, možnost vyléčení u menšího procenta nemocných

Zvláštní kategorií jsou transplantace v rámci klinického protokolu, či tzv. vývojové indikace. Jsou uvedeny v tabulce doporučení ČHS a ČOS, respektive EBMT

XII.1.3 Podmínky pro autologní transplantaci

- dobrý klinický stav pacienta
- věk do 65-70 let (dle biologického stavu, ve výjimečných případech i nad 70 let)

XII.2 Alogenní transplantace v léčbě lymfomů

Vzhledem k narůstajícím dokladům o existenci „graft versus lymphoma“ efektu (zejména u indolentních lymfomů) je vhodné uvažovat o individuální indikaci k alogenní transplantaci u následujících nemocných:

- nemocní se **selháním primární indukční léčby u prognosticky nepříznivých lymfomů** (MCL, PTCL při nedosažení CR)
- nemocní s **relapsem** FL, SLL/CLL, MCL, PTL obzvláště po předchozí autologní transplantaci, ale i v situaci, kdy je relaps časný a chemoterapie (včetně ASCT) nedává naději na dlouhodobou remisi
- nemocní s LBL/Burkittovým lymfomem bez dosažení kompletní remise nebo s pozitivní reziduální chorobou
- relaps HL, DLBCL při **selhání předchozí autologní** transplantace, nebylo-li možné autologní transplantaci provést (např. nevyplavení krvetvorných buněk).

XII.2.1 Podmínky pro alogenní transplantaci

- Nalezení vhodného dárce v rodině (shodný sourozenec, haploidentický příbuzný) nebo nepřibuzného dárce v registru
Pozn: Za dobrou shodu u nepřibuzenského dárce je považována vzájemná shoda při HLA vyšetření při vysokém rozlišení **9/10 a 10/10**.
- splněna indikační kritéria dle ČHS/EBMT (viz tabulky dále)
- dobrý klinický a biologický stav pacienta
- dobrá spolupráce s pacientem

XII.2.2 Způsob provedení

- alogenní transplantace s myeloablativním přípravným režimem
- alogenní transplantace s redukováným přípravným režimem
- autologní transplantace s následnou alogenní transplantací s redukováným přípravným režimem (tandemová transplantace)

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

Diagnóza	Stav nemoci	Alogenní			Autologní
		Dárce sourozenec	Nepříbuzný dobře shodný dárce	Alternativní dárce	
DLBCL	CR1 (střední/vysoký IPI při dg.)	GNR	GNR	GNR	CO
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO	CO	D	S
	chemosenzitivní relaps, po selhání auto-HCT	CO	CO	D	S
	refrakterní onemocnění	S	S	CO	GNR
MCL	CR1	CO	CO	D	CO
	CR/PR > 1, předchozí auto-HCT ne	CO	CO	D	S
	CR/PR > 1, předchozí auto-HCT ano	S	S	CO	GNR
	refrakterní onemocnění	CO	CO	D	GNR
Folikulární lymfom	CR1	GNR	GNR	GNR	D
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	CO	CO	GNR	S
	≥ CR2 po selhání auto-HCT	S	S	D	GNR
	Refrakterní	CO	CO	CO	GNR
WM	CR1	GNR	GNR	GNR	D
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	GNR	GNR	GNR	CO
	vysoké riziko	CO	CO	D	GNR
TCL	CR1	CO	CO	D	S
	chemosenzitivní relaps, ≥ CR2	S	S	CO	S
	Refrakterní	CO	CO	CO	GNR
HL	CR1	GNR	GNR	GNR	GNR
	chemosenzit. relaps, bez předchozí auto-HCT	D	D	GNR	S
	chemosenzit. relaps, s předchozí auto-HCT	S	S	CO	CO
	refrakterní	D	D	D	CO
MM		CO	CO	D	S
AL amyloidóza		CO	CO	GNR	CO

Vysvětlivky a zkratky:

S – standardní indikace transplantace; **CO** – individuální indikace transplantace, klinická možnost; **D** – transplantace v rámci klinického protokolu, vývojové indikace; **GNR** – transplantace není indikována či není všeobecně doporučována; **Nepříbuzný dobře shodný dárce** – dárce 10/10, 8/8 nebo 9/10 (pokud je neshoda v DQB1); **Alternativní dárce** – nepříbuzný dárce s 1 a více neshodami, haploidentický dárce, dárce pupečnickové krve.

XII.4 Indikace k transplantaci krvetočných buněk EBMT

Upraveno dle Sureda et al. Bone Marrow Transplant 2015

DISEASE	DISEASE STATUS	Sibling donor alloHSCT	Well-matched URD allo HSCT	Alternative donor alloHSCT	ASCT
DLBCL	CR1 (intermediate/high IPI at dx)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	Chemosensitive relapse, ≥ CR2	CO/II	CO/II	D/III	S/I
	Chemosensitive relapse after auto-HSCT failure	S/II	S/II	CO/III	GNR/III
	Refractory disease	CO/II	CO/II	D/III	CO/II
MCL	CR1	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	CR/PR>1, prior auto-HSCT no	CO/III	CO/III	D/III	S/II
	CR/PR>1, prior auto-HSCT yes	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Refractory	CO/II	CO/II	D/III	GNR/II
FL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
	Chemosensitive relapse, ≥ CR2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II
	≥ CR2 after auto-HSCT failure	S/II	S/II	D/III	GNR/III
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
WM	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	D/II
	Chemosensitive relapse, ≥ CR2	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II
	Poor risk disease	CO/II	CO/II	D/III	GNR/III
TCL	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	Chemosensitive relapse, ≥ CR2	S/II	S/II	CO/III	CO/II
	Refractory	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
Primary CTCL	EORTC/ISCL Stages I-IIA (Early)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTC/ISCL Stages IIB-IV (Advanced)	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III

DISEASE	DISEASE STATUS	Sibling donor alloHSCT	Well-matched URD allo HSCT	Alternative donor alloHSCT	ASCT
HL	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Chemosensitive relapse, no prior auto-HSCT	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	Chemosensitive relapse, prior auto-HSCT	S/II	S/II	CO/III	CO/III
	Refractory	D/II	D/II	D/III	CO/III

Zkratky:

CO clinical option

CR 1, 2, 3

D developmental

GNR generally not recommended

S standard of care

 Alternative
donor alloHSCT

Well-matched unrelated donor

Léčebná možnost = může být provedena po pečlivém zhodnocení rizika a přínosu, individuální indikace

Kompletní léčebná odpověď 1, 2, 3

Ve stádiu vývoje = jsou potřebné další klinické studie

Není doporučeno
Standard péče = u vhodných pacientů standardně indikována

Haploidentický dárce, Cord-blood transplantace, nepřibuzný dárce se shodou <9/10
10/10 či 9/10 shodný dárce (je-li neshoda v DQB1 lokusu)
Literatura

1. A. Sureda et al. *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2015. Bone Marrow Transplantation (2015) 50, 1037–1056*
2. Krejčí M. et al.: *Indikace k alogenním a autologním transplantacím krevetvorných buněk. Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP. Transfuze&Hematologie Dnes, 2016*
3. Majhail NS et al. *Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 November ; 21(11): 1863–1869.*
4. *NCCN Guidelines* ®. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. (Accessed on 01 March 2018)

XIII. Radioterapie u maligních lymfomů

XIII.1 Obecný úvod

- RT většinou jako doplňková metoda k systémové léčbě
- Principy užití RT:
 - kratší systémová léčba (2-4 cykly) + obligatorní RT na oblast původního postižení (například časná a středně pokročilá stadia HL)
 - samostatná RT s kurativním záměrem:
 - časná stadia indolentních lymfomů
 - st. IA NHLPL bez rizikových faktorů
 - intenzivnější systémová léčba (6 a více cyklů) + fakultativní RT na vstupně rizikové oblasti či na reziduum po systémové léčbě (pokročilá stadia HL, NHL)

XIII.2 Základní principy radioterapie

- Důraz kladen na redukci rizik RT (především pozdní toxicitu u prognosticky příznivých případů)
- Správná definice cílového objemu, celkové dávky a ozařovací techniky
- Standardem v definici cílových objemů u časných a středních stadií nodálních lymfomů je technika **involved-site (IS RT)**, oproti ozáření pouze vstupně postižených uzlin (**involved node RT - IN RT**) nabízí větší benevolenci při definování cílového objemu v oblastech bez možnosti přesné lokalizace původního postižení (předléčebné PET/CT v jiné než ozařovací poloze znamenající obtížnou fúzi obrazu s plánovacím CT)
- V kombinaci s intenzivnější systémovou léčbou je cílový objem dále redukován na ozáření rezidua, oblasti původního bulku či rizikové oblasti (kostní ložisko)
- Cílový objem rozsahu **involved field (IF-RT)** doporučován v situacích, kde je RT samostatnou léčebnou metodou (bez systémové léčby s potenciálem ošetření subklinického postižení), např. st.IA u NLPHL, samostatná RT v léčbě lokalizovaného relapsu HL nebo NHL, indolentní NHL st.I-II, kde je RT samostatnou kurativní léčbou



XIII.2.1 Definice cílových objemů (extended-field, involved-field, involved-node)

XIII.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** (\pm slezina s hilem): podbrániční uzlinové oblasti paraaortální, pánevní, inguinální, femorální
- **total nodal irradiation (TNI)** = mantle + obrácené Y
- **total lymphoid irradiation (TLI)** = mantle+obrácené Y + slezina
- **subtotal nodal irradiation (STNI)** = TNI bez pánevních, inguinálních a femorálních uzlin; tj.pouze mantle + paraaortální LU

XIII.2.1.2 Involved-field RT (IFRT)

Zahrnuty jen postižené oblasti (regia) mízních uzlin.

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 1 ze 2 níže uvedených definic nodálního IF
GHSG (German Hodgkin Study Group)
MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) pro CALGB (Cancer and Leukemia Group B)

XIII.2.1.3 Nodální postižení-definice IFRT dle GHSG

NADBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ

Jednostranné krční uzliny

- horní okraj: proc. mastoideus
- dolní okraj: kaudálně pod sternoklavikulární skloubení
- laterálně: mediální strana m.sternokleidomastoideus a 2/3 klíční kosti
- mediálně: včetně celé míchy

Oboustranné krční uzliny

- horní okraj: proc. mastoideus
- dolní okraj: kaudálně pod sternoklavikulární skloubení
- laterálně: mediální strana m. sternokleidomastopideus a 2/3 klíční kosti

Axilární IF

- Horní okraj: dolní okraj jazylky - tj. včetně supraklavikulárních a infraklavikulárních uzlin
- Dolní okraj: 5. - 6. mezižebří
- Mediálně: minimálně 1 cm přilehlé parietální pleury

Horní mediastinum (původní lymfomové postižení max. do úrovně kariny)

- Horní okraj: dolní okraj jazylky- tj. včetně supraklavikulárních a infraklavikulárních uzlin
- Dolní okraj: 1 obratlové tělo pod bifurkací trachey
- Laterálně: 1,5-2 cm od mediastinálních struktur, minimálně k úrovni proc. transversi obratlů

Dolní mediastinum (původní postižení lymfomem i pod úroveň kariny)

- Horní okraj: 1 obratlové tělo nad bifurkací trachey
- Dolní okraj: Th10/11
- Laterálně: 1,5-2 cm od mediastinálních struktur, minimálně k úrovni proc. transversi obratlů

Mediastinum s hilovými uzlinami

- Viz mediastinum, zavzetí hilových uzlin s lemem 1,5-2 cm

PODBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ

Paraaortální IF

- horní okraj: Th10/Th11
- dolní okraj: L5/S1
- laterálně: včetně sleziny a jejím hilem s lemem 1,5-2 cm

Jednostranné pánevní IF

- horní okraj: L4/L5
- dolní okraj: po foramen obturatum, uzliny + lem 1,5-2 cm

Inguinofemorální IF

- inguinofemorální uzliny + lem 3 cm laterálně a mediálně

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

XIII.2.1.3.1 Nodální postižení-definice IFRT dle MSKCC pro CALGB

viz též link: http://annonc.oxfordjournals.org/content/13/suppl_1/79.long (Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 1:79-83.)

NADBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ - supinační poloha, HK v bok či podél těla

Jednostranné krční uzliny

- pokud jsou postižené supraklavikulární LU, ozařuje se celý region včetně horních krčních LU pokud jsou postižené supraklavikulární LU jako součást postižení mediastina- je chráněna oblast nad laryngem - tj. neozářuje se oblast horního krku
- horní okraj: 1-2 cm nad dolní okraj proc. mastoideus a polovinou brady
- dolní okraj: 2 cm pod spodní část klavikuly
- laterálně: mediální 2/3 klíční kosti
- mediálně:
 - pokud iniciálně postiženy supraklavikulární LU: ipsilaterální proc. transversus obratlových těl kromě situace, kdy je iniciálně přítomno postižení mediálních krčních LU – zde zavřít celé obratlové tělo
 - pokud iniciálně postiženy supraklavikulární LU: kontralaterální proc. transversus, pro st. I – možné stínit larynx a obratlová těla nad laryngem (pokud nebyly postižené mediální krční LU)

Oboustranné krční uzliny

- horní okraj: 1-2 cm nad dolní okraj proc. mastoideus
- dolní okraj: kaudálně 2 cm pod dolní okraj klavikuly
- laterálně: mediální strana 2/3 klíční kosti

Axilární IF (včetně ipsilaterálních infraklavikulárních a supraklavikulárních uzlin)

- Horní okraj: C5-C6
- Dolní okraj: úroveň dolního konce lopatky nebo 2 cm pod nejkaudálnější axilární uzlinu
- Mediálně: ipsilaterální proc. transversus obratlových těl, pokud jsou postižené i supraklavikulární LU, včetně obratlového těla

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

- Horní okraj: C5-C6, pokud je přítomno postižení supraklavikulárních LU, pak horní okraj k hornímu okraji laryngu a laterální hranice viz hranice u krčního regionu
- Dolní okraj: 5 cm pod karinu resp. 2 cm pod dolní okraj pre-CHT postižení mediastina
- Laterálně: post-CHT objem s lemem 1,5 cm, zavřít oblasti hilů bez ohledu na jejich postižení s lemem 1 cm, při původním postižení s lemem 1,5 cm

PODBRÁNIČNÍ POSTIŽENÍ

Paraaortální IF (porta hepatis má být zavřata do objemu, pokud původně postižena)

- horní okraj: horní okraj Th11 nebo minimálně 2 cm nad horní okraj pre-CHT postižení
- dolní okraj: dolní okraj L4 nebo minimálně 2 cm pod dolní okraj pre-CHT postižení
- laterálně: proces. transversi nebo minimálně 2 cm k post-CT objemu

Inguinofemorální + externí ilické uzliny IF (tato oblast zářena celá při postižení jakékoliv uzliny z této oblasti, pokud jsou postiženy společné ilické LU-horní okraj k L4/L5 nebo minimální lem 2 cm k objemu před-CHT původně postižených LU)

- horní okraj: střed sacro-iliického skloubení
- dolní okraj: 5 cm pod trochanter minor
- laterální okraj: trochanter maior a minimálně 2cm lem k objemu původně postižených LU před CHT
- mediální okraj: foramen obturatum a minimálně 2cm lem k objemu původně postižených LU před CHT

Slezina

- indikace k RT pouze pokud je suspektní či verifikované postižení, září se post-CHT objem sleziny s lemem 1,5 cm

Jednostranné pánevní IF

- horní okraj: L4/L5
- dolní okraj: po foramen obturatum, uzliny + lem 1,5-2 cm

Porta hepatis

- uzliny v porta hepatis + lem 1,5-2 cm včetně sleziny a paraaortálních uzlin

Slezina

- slezina + lem 1,5-2 cm + přilehlé paraaortální LU

XIII.2.1.4 Involved-site RT (IS-RT) pro nodální formy lymfomů

Přístup aplikovatelný pouze v kombinaci se systémovou léčbou, která ošetří subklinické postižení okolních LU v rámci regionu.

- Jednotlivé cílové objemy se definují velkoryseji ve srovnání s ozářením IN RT, kdy je obligatorní vstupní PET/CT v plánované ozařovací poloze
- Praktické provedení: např. ozáření celé původně postižené etáže krčních LU podobně jako u karcinomů ORL nebo ozáření celého horního mediastina s vyjmutím či ponecháním některých velkých cév, většinou s vynecháním trachey a jícnu z CTV (pokud nebyla vstupně přítomna jejich infiltrace).
- Radiční onkolog praktikující ISRT by měl být obširně seznámen s principy definice IS RT.

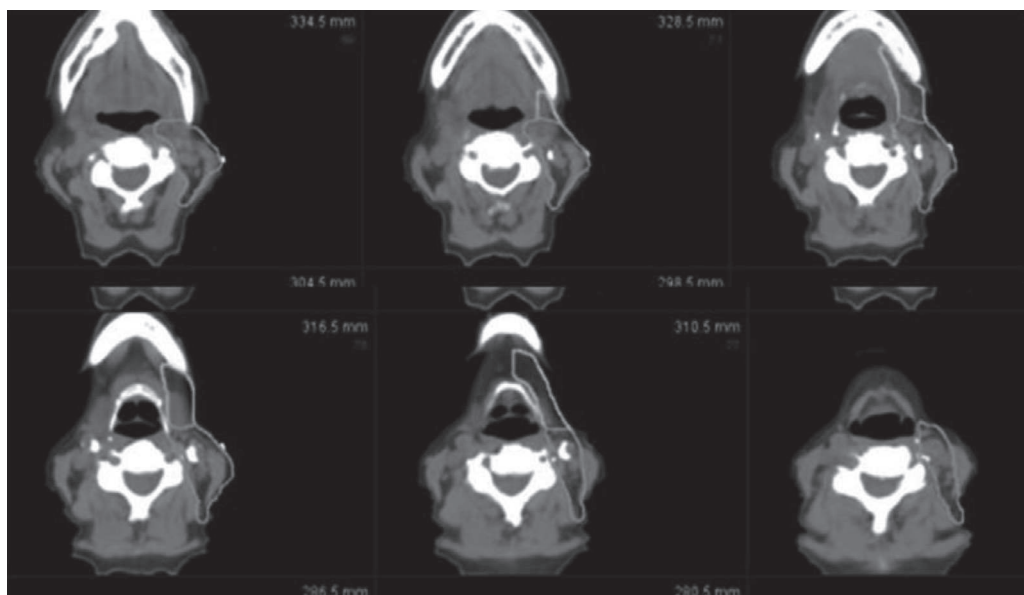
XIII.2.1.4.1 Definice jednotlivých cílových objemů:

- **Pre-CHT či předoperační GTV** = GTV před léčbou
- **Post-CHT GTV** = reziduum po systémové léčbě
- **CTV** = oblasti původně postižených LU (pre-CHT GTV) s vynecháním původně nepostižených svalů, kostí, mimo vzduch a plicní tkáň, ledviny, popř. velké cévy
- **ITV** = **CTV + lem**, který bere v úvahu dýchací pohyby, popř. srdeční akci, optimální stanovení dle 4D-CT, **v oblasti hrudníku a horního břicha může být potřebný kranio-kaudální lem až 1,5-2 cm, možná redukce lemu CTV-ITV při použití gatingu, v oblasti krku se ITV většinou nestanovuje**

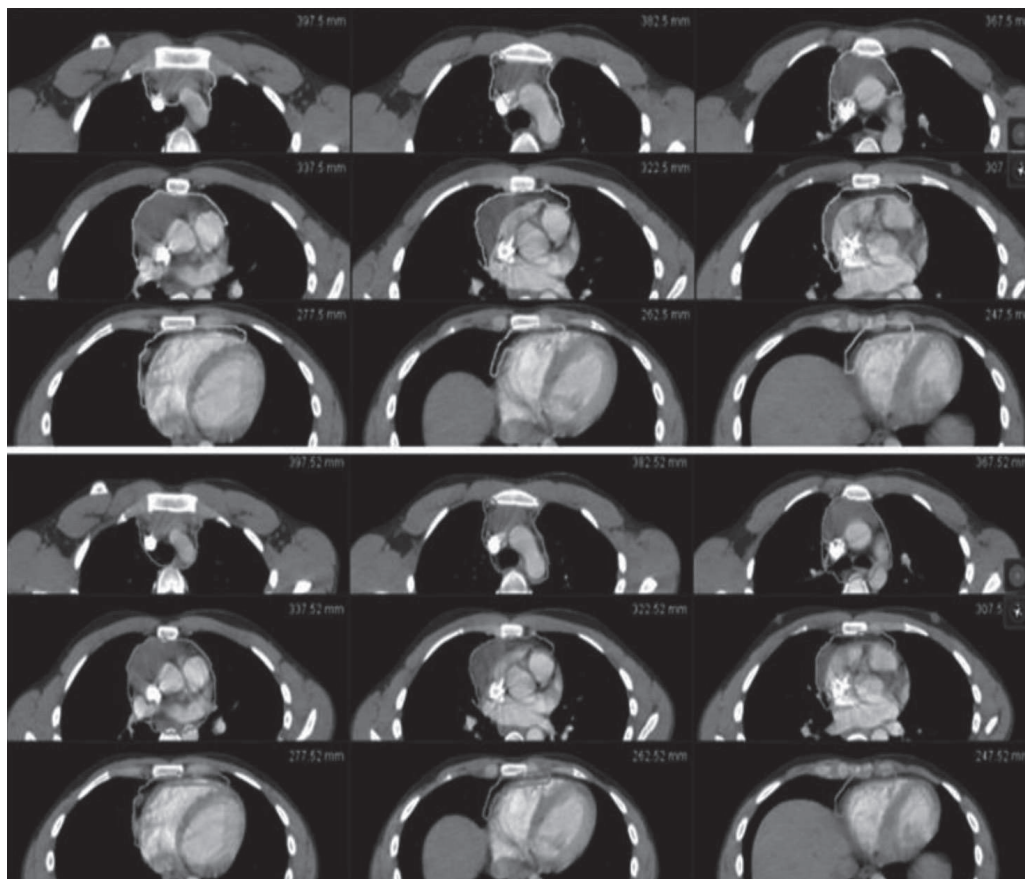
XIII.2.1.4.2 Optimální provedení vstupního PET/CT pro aplikaci přístupu IS RT a IN RT:

- PET/CT diagnostické provést dle zvyklostí, dále osnímkovat jen nadbrániční oblast v ozařovací poloze ve fixaci (podhlavník, záklon popř. termoplastická maska), HK podél těla, plochý stůl, při plánovaném užití RT v maximálním řízeném nádechu (deep inspiration breath hold-DIBH) s výhodou snímání CT v maximálním nádechu
- **Příklad č.1:** Definice [IS-RT](#) u Hodgkinova lymfomu st. IA, stp. 2 x [ABVD](#), iniciální postižení postižení parotické LU I.sin.+ etáže IIA, IIB, III, IV, a V, restaging po CHT- CR dle PET/CT

CTV = levostranné parotické LU+ etáž IIA-V viz hnědě zakreslený objem (\pm IB = etáž sousedící s postiženými etážemi krčních LU). 2 příklady možné definice IS RT (zelená a hnědá kontura cílového objemu-CTV) dle 2 radiačních onkologů trénovaných v přístupu IS RT.



Příklad č. 2: Hodgkinův lymfom st.IB-přední mediastinum se šířením anteriorně před srdce a možným perikardiálním postižením, bez postižení hilárních či subkarinních LU. Stp. 4 x [ABVD](#), restaging po CHT dle PET/CT - dosaženo metabolické CR, morfologické PR. 2 příklady možné definice IS RT (modrá a hnědá kontura cílového objemu-CTV) dle 2 radiačních onkologů trénovaných v přístupu IS RT (různý rozsah zavzetí velkých cév, trachey, jícnu).



XIII.2.1.5 RT rezidua či oblasti původního bulku

- při RT u onemocnění s primárním bulky postižením nebo extranodálním postižením by měl být zavzat do CTV původní rozsah onemocnění, tj. předléčebný rozsah postižení (preCHT GTV) v místě původního bulku či E-postižení.
- Cílový objem tedy nejčastěji zahrnuje původní kраниокаудální rozsah nálezů lymfomového infiltrátu indikovaného ke konsolidaci, laterolaterální rozměr často přizpůsoben stavu po systémové léčbě (např. v oblasti mediastina)

XIII.2.1.6 Definice cílových objemů pro extranodální lymfomové postižení (ENL)

- Vycházíme z guidelines ILROG „*Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group*“.
- Koncepce stanovení cílových objemů podobná jako u nodálních HL a NHL = involved-site stanovení cílového objemu.

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.

Agresivní NHL: RT často užita jako konsolidace nejrizikovějších oblastí s potenciálem snížení rizika lokoregionálního relapsu s možným ovlivněním [PFS](#) a OS.

XIII.2.2 Doporučení pro jednotlivé extranodální lymfomy

XIII.2.2.1 Primární CNS lymfom (PCNSL)

Většinou se jedná o histologický typ DLBCL.

CTV: celý mozek včetně C1 ± C2 obratle, lamina cribiformis a retrobulbární prostory. Pokud byly vstupně postiženy oči, měly by být obě oči zavzaty do cílového objemu. Role boostu na perzistující ložiska po systémové léčbě není jasná a většinou není boost doporučován. Doporučuje se zvážit snížení dávky/frakci vzhledem k nižšímu riziku vzniku pozdní CNS toxicity (1,5-1,8 Gy/frakci).

Dávka:

- konsolidace po dosažení CR po systémové léčbě: CLD 24 Gy
- při nedostatečné léčebné odpovědi na systémovou léčbu či v salvage indikaci: CLD 36-45 Gy, 1,5-1,8 Gy/frakci
- samostatná RT bez systémové léčby: CLD 40-50 Gy, 1,5-1,8 Gy/frakci
- paliativní RT: 30-36 Gy/10-15 frakcí

XIII.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

XIII.2.2.3 Primární lymfom dura mater

Jedná se o vzácný intrakraniální lymfom, někdy imitující meningeom. Pacienti jsou často symptomatictí a mají více než 1 ložisko. Histologicky se většinou jedná o MZL a často zůstává lokalizován na povrchu dura mater. Je potenciálně kurabilní při užití samostatné RT.

CTV:

- Mnohočetné postižení (více než 1 ložisko): 1. celý mozek do CLD 24 Gy, 2. boost 12 Gy na postižená místa do CLD 36 Gy
- Solitární ložisko: na předoperační rozsah objemu viditelného na MRI+ lem do CLD 30-36 Gy

XIII.2.2.4 Lymfom orbity (očních adnex)

Většinou se jedná o MZL a postihuje spojivku, slznou žlázu, oční víčko nebo retrobulbární měkké tkáně. V 15% případů může být postižení bilaterální. Méně časté je postižení FL či DLBCL. Před léčbou je nutné provést precizní stagingová vyšetření včetně CT, očního vyšetření a MRI (rozsah postižení orbit i mozku, vedlejších nosních dutin, kostěných struktur).

Primární RT je pro indolentní lymfomy zvažována jako kurativní metoda volby, pro agresivní lymfomy může být RT zvažována jako konsolidace.

CTV pro indolentní lymfomy retrobulbární lokalizace, lymfomy slzné žlázy, hluboce infiltrující lymfomy spojivky: doporučujeme ozáření celé orbity, CTV k hranici kostěné orbity.

V případě prokázaného nebo suspektního postižení kostěných struktur či extraorbitálního šíření (u MZL vzácně) je nutno zavít 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: 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

XIII.2.2.5 Lymfomy oblasti hlavy a krku

RT bývá cílena na oblast iniciálního prokázaného či suspektního postižení, profylaktické ozáření původně nepostížených LU není rutinně indikováno.

XIII.2.2.6 Lymfomy nosní dutiny a paranasálních dutin

Častou histologií ENL v této oblasti je DLBCL. Jeden z typů ENL této oblasti je NK/T-cell lymfom nosální typ s jeho speciální klinickou charakteristikou.

Definice cílového objemu je často komplikovaná přítomností reaktivní lymfatické tkáně, zánětlivými slizničními změnami a retencí sekretu. Vzhledem k obtížnému odlišení těchto nenádorových změn od lymfomové infiltrace na PET/CT i MRI je často doporučováno zavzít do cílového objemu celou postiženou strukturu nebo dutinu. V diagnostice se doporučuje provedení PET/CT a u tumorů v blízkosti lební baze i MRI k vyloučení eventuálního intrakraniálního postižení.

CTV: GTV před CHT + často celá původně postižená struktura či dutina včetně eventuálního dalšího šíření, iniciálně nepostížené dutiny se nezahrnují do CTV podobně jako původně nepostížené 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 [XIII.2.2.11](#).

XIII.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 nepostížené struktury nejsou součástí CTV, původně nepostížené 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.

XIII.2.2.8 Lymfomy ústní dutiny, laryngu a hypofaryngu

Málo běžné oblasti postižené ENL. Histologicky se jedná o indolentní lymfomy, mantle cell lymfom, DLBCL. Pro indolentní lymfomy samostatná RT zajišťuje excelentní lokální kontrolu, pro agresivní lymfomy může RT zajistit konsolidaci po systémové léčbě.

Definice cílového objemu bývá obtížná, zobrazovací metody mají často omezenou výpovědní hodnotou především u malých slizničních či podslizničních lézích. Vzhledem k omezenému počtu dat týkajících se RT této lokality lymfomového postižení se doporučuje spíše velkorysá definice cílového objemu.

CTV: zahrnuje často celý postižený orgán (larynx, hypofarynx, oblast ústní dutiny). Nepostižené struktury nejsou zahrnuty do CTV a krční uzliny jsou zavzaty do CTV pouze v případě jejich vstupního postižení.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

XIII.2.2.9 Lymfomy příušní žlázy a ostatních slinných žláz

Nejčastějším histologickým typem v této oblasti MZL (MALT lymfom). Častá je asociace tohoto postižení se Sjogrenovým syndromem nebo hepatitidou C. Samostatná RT je metodou volby u tohoto lokalizovaného lymfomu. V případě DLBCL (často vznikajícího na podkladě transformace MZL) je terapeutický přístup kombinovaný se systémovou léčbou.

CTV: celá postižená slinná žláza.

Celkové dávky:

- DLBCL: konsolidace po systémové léčbě v případě dosažení CR 30 Gy, v případě PR či uCR 40 Gy.
- Indolentní lymfomy: 24-30 Gy.

XIII.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.

XIII.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 zavřít 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, zavřetí nepostižených LU je otazné, ILROG dop. [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

XIII.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.

XIII.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)

XIII.2.2.14 Lymfomy v oblasti dutiny břišní a pánve

XIII.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 užitá 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 patologicky zvětšených LU

CTV = GTV+žaludek (konturace od gastroesofageální junkce za oblast duodenálního bulbu, celá stěna žaludku by měla být zavzata do objemu, perigastrické LU jsou zavzaty pokud jsou viditelné.

ITV definovaný dle 4D-CT nebo fluoroskopie: sledování pohybu žaludku v průběhu dýchacích pohybů, většinou lem 1-2 cm

PTV: lem ITV na PTV ovlivněn variacemi při nastavení, většinou 1 cm k ITV modifikace dle zkušeností pracoviště

XIII.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.

XIII.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

XIII.2.2.15 Testikulární lymfom

Nejčastější histologickým typem je DLBCL. Primární léčba je systémová ([R-CHOP](#) a další agresivnější režimy včetně intrathekální nebo intravenózní aplikace MTX).

Poloha pacienta: na zádech, penis fixován k břišní stěně.

CTV: oblast postiženého varlete (pokud nebylo resekováno), dále oblast kontralaterálního varlete a skrota (riziko relapsu v kontralaterálním varleti). RT může být také aplikována na postižené abdominopelvicke LU u st. IIEA.

Celková dávka: 25-30 Gy v 1,5 Gy až 2 Gy /frakci

XIII.2.2.16 Kostní lymfomy

Nejčastěji se objevuje kostní postižení u pacientů s DLBCL. Nejčastěji postižené kosti v rámci solitárního DLBCL jsou: femur, pánevní kosti, tibie, fibula. Kolem 10% pacientů má mnohočetné kostní postižení. K lokalizaci kostních lézí se doporučuje MRI i PET/CT vyšetření. Standardní léčbou je kombinovaný přístup [R-CHOP](#) a následná RT.

CTV: předCHT GTV (optimálně stanovený na MRI) + lem na nejistoty subklinického postižení

PTV: CTV + lem 0,5-1 cm, záleží na oblasti postižení a imobilizaci + definice dle vlastních zkušeností pracoviště

Celková dávka: 30-40 Gy, často není jistá definitivní léčebná odpověď po CHT

XIII.2.2.17 Primární kožní lymfomy

Heterogenní skupina onemocnění, často lokalizované onemocnění s pomalým průběhem a lepší prognózou než vykazují ostatní lymfomy.

Primární kožní lymfom z folikulárního centra, primární kožní lymfom z marginální zony, primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom

Většina pacientů ve stadiu onemocnění T1 profituje z lokální RT, totéž platí o části pacientů s malým počtem lézí ve stadiu T2.

Lokální kontrola u pacientů s primárním kožním lymfomem z folikulárního centra a marginální zóny je dobře reportována z četných retrospektivních studií, pro anaplastický velkobuněčný lymfom jsou data omezenější.

Cílový objem: solitární T1 léze (T1a pod 5 cm a T1b nad 5 cm) - léčeny „involved-lesion RT“, bezpečnostní lem za hranice makroskopicky patrného tumoru/erytému/indurace doporučujeme 1-1,5 cm (záleží na velikosti léze a oblasti postižení), nutné posoudit vertikální rozsah léze, aby bylo adekvátní dávkové pokrytí i tímto směrem. Lem ve vertikálním směru by měly být teoreticky stejného rozsahu jako laterální okraje (mohou být však modifikovány lokalizací léze a tloušťkou měkkých tkání pod ložiskem). Intaktní kost či fascie nebývá subklinicky postižena a vertikální lem je možné redukovat s ohledem na tuto skutečnost.

Technika RT: elektrony (obvykle 6-9 MeV), alternativně nízkoenergetické X-záření (obvykle RTG kolem 100 kV). V určitých situacích (hluboko infiltující lymfom nebo bulk postižení či postižení cirkumference končetiny) je nutné užití vyšších energií fotonového záření nebo 2 protilehlých polí s bolusem.

Celková dávka:

- 24-30 Gy pro primární kožní lymfom z folikulárního centra a primární kožní lymfom marginální zóny i pro primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (zde popisováno rozmezí 24-50 Gy s tím, že dávkami 24-30 Gy bývá dosahováno vysokého počtu trvajících CR)
- paliativní dávka 2x 2 Gy – dosažení CR v 72% případů, 30% případů vyžaduje opakování RT s mediánem odstupu 6 měsíců

XIII.2.2.18 Primární kožní DLBCL-leg type

Rychle rostoucí infiltrát často postihující dolní končetinu, nemusí být však výhradně lokalizován pouze v oblasti dolní končetiny. Často postihuje starší pacienty. Tyto lymfomy často relabují v oblasti mimo kůži, mají horší prognózu než většina primárních kožních lymfomů. Solitární nebo lokalizované onemocnění je většinou léčeno kombinací [R-CHOP](#) a následnou RT. Pokud pacient netoleruje CHT, je užitá samotná RT popř. v kombinaci s rituximabem.

CTV: preCHT GTV + lem 1-2 cm, technika elektrony 6-9 MeV, popř. vyšší energie fotonového záření s bolusem nebo technika 2 protilehlých polí

Celková dávka:

- 36-40 Gy, pokud není aplikována systémová léčba je doporučeno CLD 40 Gy

XIII.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 2x 2 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.

XIII.2.2.20 Refrakterní a recidivující lymfomy

- salvage RT na oblast lokalizovaného lymfomového infiltrátu (nejčastěji PET+ mediastinální infiltrát) často indikována v kombinované léčbě relabujících HL či NHL (v kombinaci se salvage systémovou léčbou a transplantací kostní dřeně), cílem RT může být cytoredukce nebo konsolidace, načasování RT před či po ASCT
- samostatná RT může být úspěšně indikována pro pacienty s lokalizovaným onemocněním bez systémových příznaků.

XIII.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.

XIII.2.3.1 Hodgkinův lymfom

- 20 Gy/10 fr/2 týdny, 2 Gy/fr/den (NF) 30 Gy/15 fr/3 týdny, NF- v ostatních případech u primoléčby
- 36-40 Gy/18-20 fr/3,5-4 týdny, NF u PET+ nálezů v indikaci RT relabujících/refrakterních infiltrátů

XIII.2.3.2 B-Nehodgkinské lymfomy

XIII.2.3.2.1 Indolentní NHL

- Samostatná kurativní RT stadia I+II: 24-30 Gy/2,5-3 týdny, NF, v případě bulk postižení možno zvážit až 36 Gy/3,5 týdne, NF
- Extranodální gastrický lymfom z marginální zony typu MALT lymfomu žaludku: 30 Gy/3 týdny, NF
- Ostatní lokalizace extranodálních low-grade lymfomů: 24-30 Gy (kůže, orbita, spojivka, slinná žláza,...)
- „BOOM-BOOM režim“: 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2 dnech, tato „minidávka“ CLD doporučována ke zvážení u indolentních lymfomů, nejen jako paliativní přístup, ale též v indikaci reiradiace, adjuvantního ozáření po chirurgickém výkonu, ozáření rizikového cílového objemu-např. orbita, oční adnexa), dlouhotrvající LRC až u 60% pacientů!!!

XIII.2.3.2.2 Agresivní NHL

- CR po CHT 30-36 Gy/3-3,5 týdne, NF
- Nejistá CR či PR36-40 Gy/3,5-4 týdny, vyšší dávka doporučena u NK/T-NHL
- Primární lymfom CNS: dávka na celý mozek (včetně lamina cribiformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4): 24 Gy v případě CR po CHT, pokud po CHT nebylo dosaženo CR a je to možné, pak eskalace dávky na celý mozek do CLD 36 Gy/3,5 týdne, NF a následný boost 9 Gy/1 týden/5 frakcí na makroskopický tumor/y+lem do CLD 45 Gy/4,5 týdne CAVE: neurotoxicita v kombinaci s MTX, 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

XIII.3 Provedení RT

- V léčbě maligních lymfomů se radioterapie uplatňuje jako léčba **konsolidační (adjuvantní), radikální, paliativní a profylaktická**.
- Vždy je nutná úzká spolupráce s hematologem ke stanovení indikace radioterapie.
- Vzhledem k variabilitě lymfomových onemocnění jsou uvedeny pouze nejčastější situace.

XIII.3.1 Plánování RT

XIII.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, třísla** - na zádech, ruce za hlavou spojené za lokty

XIII.3.1.2 Provedení plánovacího CT

- řezy po 3-5 mm s/bez aplikace kontrastní látky
- aplikace kontrastní látky je vhodná zejména v indikaci RT residuálního mediastinálního a ostatních reziduálních tumorů
- rozsah: dle lokality
- u pohyblivých cílových objemů (mediastinum, epigastrium) doporučujeme provedení 4D-CT, popř. CT v maximálním řízeném nádechu

XIII.3.1.3 Užití jednotlivých typů cílových objemů dle stadií lymfomů

XIII.3.1.3.1 Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- IF RT (při užití samostatné RT bez systémové léčby, popř. při nedokončení plánované systémové léčby)
- IS RT (KS I a II, mimo st.IIB s MMT či E-postižením)
- RT residuální nádorové masy (vyšší stadia po dokončení kompletní systémové léčby), refrakterní/relabující onemocnění v kombinaci s intenzivní systémovou léčbou

XIII.3.1.3.2 Non-Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- IF RT (při užití samostatné RT bez systémové léčby, popř. při nedokončení plánované systémové léčby)
- IS RT (KS I a II po inkompletní systémové léčbě či při užití kratší systémové léčby: obvykle 3-4 cykly)
- RT residuální nádorové masy, popř. oblast původního bulku, refrakterní/relabující onemocnění v kombinaci s intenzivní systémovou léčbou
- RT pro extranodální postižení

XIII.3.2 Rizikové orgány

Rizikové orgány relevantní k dané anatomické lokalitě, vzhledem k relativně nízkým dávkám záření je významné sledovat dávky na orgány, u nichž hrozí **potenciální pozdní toxicita** (plíce, mícha, u žen prsní žlázy)

Dle oblasti doporučeno zakreslení následujících rizikových orgánů: mícha, parotidy, ústní dutina, polykací cesty, event. oční trakt, mozkové struktury, plíce: levá a pravá samostatně + obě plíce současně, štítná žláza, prsní žlázy (ženy), odstupy a průběhy koronárních arterií, jednotlivé srdeční oddíly, převodní srdeční systém (AV node), celé srdce, srdeční chlopně, jícen, játra, ledviny pravá a levá samostatně, močový měchýř, rektum a další dle lokality RT.

Dávkové limity

Plíce:

- optimální Dmean < 10 Gy (dle doporučení ILROG), vzít v potaz předchozí systémovou léčbu: pacienti s relabujícími a refrakterními lymfomy po salvage CHT a ASCT jsou ve vyšším riziku vývoje RP, dále pacienti po pneumotoxické léčbě zahrnující bleomycin, busulfan, gemcitabin, brentuximab
- maximální přípustná Dmean < 13,5 Gy, V5 < 55 % (nejsilnější prediktor rizika vývoje radiační pneumonitis)

Mícha - Dmax < 44 Gy

Mamma:

- optimální D 4Gy < 5 %
- zvažování optimalizace techniky D 4Gy = 5-15%

Srdeční oddíly (především L komora):

- optimální dávka Dmean < 5 Gy
- zvážení optimalizace techniky Dmean 5-15Gy
- Chlopně: optimální dávka Dmean < 5 Gy
- zvážení optimalizace techniky Dmean 5-15Gy

Parotidy Dmean < 20 Gy

Ledviny Dmean < 15 Gy

Komentář k dávkám na rizikové orgány:

QUANTEC limitní dávky platné pro solidní tumory nesplňují vždy požadavky pro bezpečnou aplikaci RT u pacientů s lymfomy a předpokládaným delším přežitím. QUANTEC limitní dávky jsou spojené s 5-10% rizikem vývoje signifikantní radiční toxicity, což bývá akceptovatelné u solidních nádorů, ale obtížně přijatelné u prognosticky vysoce příznivých lymfomů. Pro tyto pacienty s lymfomy je nutné definovat nové limitní dávky (objem/dávka i Dmean), viz komentář výše u jednotlivých rizikových orgánů. Na tvorbě těchto doporučení se podílí především členové International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG).

Srdce (ICHs, chlopenní vady a arytmie):

- riziko vývoje kardiální toxicity narůstá o 0,7 % s každou jednotkou navýšení V30Gy na myokard
- riziko vývoje kardiální příhody nejpřesněji koreluje s dávkou Dmean, dávkovou homogenitou, mužským pohlavím a věkem
- riziko vývoje ischemické kardiální příhody zřejmě nejlépe koreluje s dávkou na koronární arterie (objem levé přední sestupné koronární arterie (left anterior descendent artery = LAD), který obdrží dávku 5Gy, a objem levostranného ramus circumflex, který obdrží dávku 20 Gy)

XIII.3.3 Ozařovací techniky

XIII.3.3.1 Fotonové techniky

XIII.3.3.1.1 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.

XIII.3.3.1.2 Vysoce konformní fotonové techniky

- IMRT a ostatní (VMAT, tomoterapie) = méně přínosné techniky při srovnání s jejich přínosem u ostatních malignit, vždy je třeba vážit rizika vzniklá z low-dose bath (ozáření velkého objemu nízkými a středními dávkami spojené s navýšením rizik vývoje sekundárních malignit) a teoretické riziko poddávkování cílového objemu (IMRT mediastina bez gatingu či DIBH s rizikem poddávkování části cílového objemu), pro oblast mediastinální lokalizace je proto vyžadováno užití některé z metod pro management dýchacích pohybů (DIBH, respiratory gating, 4D-CT)

XIII.3.3.1.3 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 významnými 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 morbidit i mortality).
- Vytvořeny a připraveny k publikaci konsenzuální ILROG guidelines pro protonovou RT mediastinální lokalizace lymfomů (březen 2018, odesláno k publikaci do odborného tisku „Blood“)

Literatura

1. Tseng YD, Cutter DJ, Plastaras JP, et al. Evidence-Based Review on the Use of Proton Therapy in Lymphoma from the Particle Therapy Cooperative Group (PTCOG) Lymphoma Subcommittee *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99(4):825-842.
2. Yahalom J, Illidge T, Specht L, Hoppe RT, Li YX, Tseng R, Wirth A; 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.
3. 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.
4. 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.
5. Hodgson DC, Dieckmann K, Terezakis S, Constine L; International Lymphoma Radiation Oncology Group. Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Pract Radiat Oncol* 2015;5(2):85-92.
6. Andolino DL, Hoene T, Xiao L, Buchsbaum J, Chang AL. Dosimetric comparison of involved-field three-dimensional conformal photon radiotherapy and breast-sparing proton therapy for the treatment of Hodgkin's lymphoma in female pediatric patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e667-e671.
7. Cella L, Conson M, Pressello MC, et al. Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiat Oncol* 2013;8:22.
8. Chera BS, Rodriguez C, Morris CG, et al. Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1173-1180.
9. Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, et al. Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89(5):1053-1059.

10. Travis LB, Hill DA, Dores GM, et al. Breast cancer following radiotherapy and chemotherapy among young women with Hodgkin disease. *JAMA* 2003;290(4):465-475.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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).
15. Aznar MC, Maraldo MV, Schut DA, Lundemann M, Brodin NP, Vogelius IR, 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):169-74.
16. Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, Shihadeh F, Reed V, Salehpour MR, et al. Dosimetric advantages of a „butterfly“ technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol* 2014;9:94.
17. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, Botticella A, Ciammella P, Franco P, et al. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol* 2012;7:186.
18. 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.
19. 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.



XIV. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy

XIV.1 Nehodgkinské lymfomy u dětí a dospívajících

- Tvoří 8-10 % nádorů dětí a dospívajících.
- Patří ke skupině **vysoce maligních lymfomů** (50 % lymfomy Burkittova typu, 30 % lymfoblastické lymfomy, 20 % lymfomy velkobuněčné).
- Vrchol výskytu je kolem 10 let věku, častěji onemocní chlapci.
- Časně leukemizují, infiltrují meninges, 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](#)).

XIV.1.1 Prekurzorový T- a B- lymfoblastický lymfom

Principy léčby

- Chemoterapie podle schématu BFM 90.
- Léčba je odvozena od léčebných protokolů pro akutní lymfoblastické leukémie.
- Pacienti jsou stratifikováni do léčebných skupin podle klinického stadia a iniciální odpovědi na léčbu.
- Pacienti s iniciálním postižení mozku, popř. mozkových plen, se navíc podrobí ozařování těchto oblastí.

Schéma léčby pro lymfoblastické lymfomy (protokol BFM 90)	
Protokol I/1	<ul style="list-style-type: none"> • prednizon, vinkristin, daunorubicin, asparagináza • intratékální aplikace metotrexátu
Protokol I/2	<ul style="list-style-type: none"> • prednizon, cyklofosfamid, cytarabin, 6-merkaptopurin • intratékální aplikace metotrexátu
Protokol M	<ul style="list-style-type: none"> • metotrexát 5g/m², leukovorin, 6-merkaptopurin • intratékální aplikace metotrexátu
Stratifikace dle stádia choroby	
Rameno A stadium I + II	Rameno B stadium III + IV
Udržovací léčba 6-MP/MTX	Protokol II <ul style="list-style-type: none"> • dexametazon, vinkristin, doxorubicin, asparagináza, cyklofosfamid, cytarabin, 6-thioguanin • intratékální aplikace metotrexátu
	Udržovací léčba 6-MP/MTX

Literatura

1. Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):491-9.
2. Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Muenster group. *J Clin Oncol.* 2009; 10;27(20):3363-9.

XIV.1.2 Difúzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu

- Pacienti jsou rozděleni do **4 léčebných skupin** v závislosti na rozsahu onemocnění a hladině laktátdehydrogenázy (LDH).

Definice terapeutických skupin v protokolu B-NHL BFM 04

Terapeutická skupina	Resekce	Rozsah onemocnění
R-1	kompletní	
R-2	nekompletní	Stadium I+II Stadium III a LDH < 8,3 µkat/l
R-3	nekompletní	St. III a LDH 8,3–16,5 µkat/l St. IV+ B-ALL, LDH < 16,5 µkat/l, CNS negativní
R-4	nekompletní	St. III a LDH ≥ 16,5 µkat/l St. IV+B-ALL, LDH > 16,5 µkat/l a/nebo CNS pozitivní

- Děti s onemocněním nižšího stupně rizika (skupina R1, R2) mají zkrácenou dobu podání metotrexátu z 24 na 4 hodiny.
- Intenzivnější je léčba pacientů s iniciální infiltrací CNS.
- Pacienti s onemocněním vysokého stupně rizika (skupina R3, R4) s dokumentovaným vitálním reziduem nádoru jsou indikováni k závěrečné megaterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk.

Schéma léčby pro zralé B-NHL (protokol BFM 04)								
R1 MTX 1g/m ² /4hod		A⁴	B⁴					
R2 MTX 1g/m ² /4hod	V	A⁴	B⁴	A⁴	B⁴			
R3 MTX 5g/m ² /24hod	V	AA²⁴	BB²⁴	CC	AA²⁴	BB²⁴		
R4 MTX 5g/m ² /24hod	V	AA²⁴	BB²⁴	CC	AA²⁴	BB²⁴	CC	
Léčebný plán pro pacienty s iniciální CNS infiltrací								
	V	AA	BB	CC	AA	BB	CC	
Cytostatika i.t.	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑	↑↑	↑	
Vysvětlivky								
V	<ul style="list-style-type: none"> dexametazon, cyklofosamid 							
A⁴	<ul style="list-style-type: none"> dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabiosidu a prednizolonu 							
AA²⁴	<ul style="list-style-type: none"> dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabiosidu a prednizolonu 							
B⁴	<ul style="list-style-type: none"> dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabiosidu a prednizolonu 							
BB²⁴	<ul style="list-style-type: none"> dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosamid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabiosidu a prednizolonu 							
CC	<ul style="list-style-type: none"> dexametazon, vindesin, cytarabin, etoposid intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabiosidu a prednizolonu 							

Literatura

1. 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.
2. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol*. 2008;142(3):329-47.
3. 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.

XIV.1.3 Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL)

- Vysoce maligní lymfom, tvoří maximálně 3% všech NHL v dětském věku.
- V době stanovení diagnózy má většina pacientů objemný mediastinální nádor, projevující se rychle postupujícím syndromem horní duté žíly nebo významnou obstrukcí horních dýchacích cest.
- Léčebné výsledky dětí a dospívajících s tímto vzácným podtypem velkobuněčného B lymfomu jsou při použití intenzivních B-NHL protokolů horší než u ostatních podtypů zralých B-NHL (OS 75% v.s. 85%).
- Výrazně lepší léčebné výsledky u dospělých pacientů s PMBCL prezentovali v roce 2009 na zasedání Americké hematologické společnosti Dunleavy a spol. při použití chemoterapie DA-R-EPOCH.
- Tato léčebná strategie byla opakovaně diskutována na schůzkách Evropské pracovní skupiny pro léčbu dětských NHL se závěrečným doporučením zařadit DA-R-EPOCH pro léčbu dětských pacientů s PMBCL.
- Schéma léčby: COP + 6x rituximab + DA-EPOCH

Léčivo	Dávka (mg/m ² /den)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-EPOCH				
rituximab	375	i.v.	1.den	
etoposid	50	kontinuálně i.v.	1–4. den	
doxorubicin	10	kontinuálně i.v.	1–4. den	
vinkristin	0,4	kontinuálně i.v.	1–4. den	
cyklofosfamid	750	i.v. na 1 hod	5. den	
prednison	60	p.o.	1–5. den	
				à 3 týdny

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica*. 2010.

XIV.1.4 Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)

Princip léčby - Protokol ALCL 99

- Pacienti jsou rozděleni do **3 léčebných** skupin podle klinického stadia a infiltrace rizikových orgánů (postižení kůže, mediastina, jater, sleziny a plic), chemoterapeutické bloky jsou podobné blokům používaným pro léčbu zralých B-NHL, liší se pouze dávkou metotrexátu a zařazením vinblastinu.
- Průběžná analýza výsledků studie ALCL 99 neprokázala výhodu prodlouženého podání metotrexátu (1 g/m²/24hodin), proto od března 2007 byla randomizace dávky MTX zrušena, u všech pacientů s ALCL je metotrexát je podáván v dávce 3 g/m²/3 hodiny.
- Po 6. bloku chemoterapie léčba končí, udržovací léčba vinblastinem se již nedoporučuje.

Cytoreduktivní vorfáze s dexametazonem a cyklofosfamidem	
<p>low risk group pacienti 1. klinického stadia po kompletním odstranění lymfomu</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 3 bloky intenzivní chemoterapie (V-A-B-A) • metotrexát je podáván v dávce 3g/m²/3 hodiny
<p>standard risk group nemocní 2. až 4. stadia, bez postižení rizikových orgánů +</p> <p>high risk group pacienti s infiltrací výše uvedených rizikových orgánů</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 6 bloků chemoterapie (V-A-B-A-B-A-B) • metotrexát je podáván v dávce 3g/m²/3 hodiny

Literatura

1. Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3987-93
2. 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.
3. Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):897-903.

XIV.1.5 Vzácné formy NHL u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- 3-7% z celkového počtu dětí s NHL - vzácné podtypy onemocnění, obvyklejší u dospělých pacientů.
- Biologická podstata, průběh onemocnění, optimální způsoby léčby těchto NHL jsou u dětí málo známy.
- Neexistuje žádná prospektivní terapeutická studie pro děti.
- Severoamerická COG v březnu 2005 zahájila observační studii vzácných NHL u dětí, v Evropě je potřeba studie diskutována.

XIV.1.6 Kožní NHL u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- V dětském věku jsou kožní projevy u primárních a sekundárních maligních lymfomů **vzácné**.
- Onemocnění **často probíhá indolentně**, jsou však popisovány i případy s agresivním průběhem a následnou generalizací.
- Klinicky i laboratorně náročná diagnostika.
- Nutnost **dlouhodobého sledování** pacientů s podezřením na projevy kožního lymfomu, s **opakovanými histologickými verifikacemi** kožních infiltrátů.
- Primární kožní lymfomy: maligní lymfomy, které mají solitární nebo multiplicitní kožní projevy a zůstávají nejméně 6 měsíců bez postižení uzlin a dalších orgánů (EORTC-Cutaneous Lymphoma Project Group).
- Sekundární kožní lymfomy: projev generalizace onemocnění, event. posttransplantační lymfoproliferace, často ve spojení s EBV či HIV infekcí.

XIV.1.7 Folikulární lymfom, pediatrický typ

Charakteristika skupiny a principy léčby

- U dětí v porovnání s folikulárními lymfomy u dospělých **spíše lokalizované a indolentní onemocnění**, transformace do high grade onemocnění je méně častá.
- Molekulární patofyziologie folikulárního lymfomu u dětí je **odlišná od dospělých pacientů**: méně častá overexprese bcl-2 a translokace mezi chromosomy 14 a 18, častěji overexprese bcl-6.
- Nízká klinická stadia dobře odpovídají na standardní typy chemoterapie.
- Děti s lokalizovaným, kompletně resekováným onemocněním - „wait and watch“ strategie, chemoterapie až při relapsu onemocnění.

XIV.1.8 Periferní T-buněčné lymfomy u dětí

Charakteristika skupiny a principy léčby

- V dětském věku **relativně vzácné** onemocnění, často s **agresivním chováním** a nepříznivou prognózou.
- Léčebná strategie pro lymfoblastické 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**.

XIV.1.9 Primární lymfomy CNS (PCNSL) u dětí

Charakteristika skupiny

- 3-5 % ze všech extranodálních lymfomů.
- Typicky onemocnění starších osob, u mladších pacientů často ve **spojení s imunodeficitem**.
- Incidence pro rozvinuté země cca 5,1/1 milion lidí, 1 % z nich je diagnostikováno u dětí a mladistvých.
- 85 % PCNSL zůstává omezeno na centrální nervový systém.
- histologicky:
 - 85 % primární CNS difúzní velkobuněčné B lymfomy
 - 4-5 % NHL Burkittova typu
 - 5 % lymfoblastické NHL
 - 6 % T-buněčný imunofenotyp

Principy léčby

- Léčba PCNSL u dětí je **definována histologií**.
- U tří hlavních terapeutických skupin (ALCL, lymfoblastické lymfomy a zralé B-cell lymfomy) koresponduje **s léčbou systémových NHL** s postižením CNS.
- U ostatních histologických podtypů je základem neoadjuvantní podávání vysokodávkovaného systémového a intratékálně podaného MTX, ještě před RT.
- Problémem jsou nežádoucí účinky léčby, především neurologické.

XIV.2 Hodgkinův lymfom u dětí

Charakteristika skupiny

- Systémy léčby HD u dětí v Evropě i Severní Americe se snaží o dosažení **efektivní rovnováhy mezi rizikem suboptimální léčby** základního onemocnění, **a riziky pozdních, nežádoucích účinků léčby**. Velké pediatrické kooperativní skupiny (např německá škola zahrnující cca 200 center z Německa, Rakouska, Švýcarska, Nizozemí, Dánska, Švédska a Norska event. převážně severoamerická COG, (www.childrensoncologygroup.org), nabízejí velmi dobře propracované a logicky na sebe navazující systémy léčby pacientů s Hodgkinovou chorobou.
- Severoamerická škola jde spíše cestou řady na sebe navazujících randomizovaných studií, současná generace evropských studií pro léčbu HD pro časná stadia jsou v podstatě tzv. therapy titration studies (TTS).
- **Nově diagnostikovaní pacienti:** léčení podle individuálně stanovené míry rizika jako děti **snízkým, středním** či **vysokým** rizikem nepříznivého průběhu onemocnění (v evropské studii označované jako TG 1, TG 2 a TG 3).
- Samostatně jsou léčeni děti s **Hodgkinovým lymfomem s lymfocytární predominancí** (s velmi dobrou prognózou a potřebou nejméně intenzivní léčby).
- Po společné indukční léčbě je další postup individualizován podle časnosti a stupně dosažené léčebné odpovědi (koncepte tzv. „**response based**“ terapie).
- Zásadní je význam posuzování léčebné odpovědi **pomocí PET**, zdá se, že právě časnost odpovědi a její hodnocení již po prvním, nikoli až po 2. bloku chemoterapie bude mít prediktivní význam.
- Snaha je pacienty s časnou odpovědí na indukci léčit méně, zatímco pacienti s méně dobrou léčebnou odpovědí mají formou randomizace časně zařazenu intenzifikaci stávající terapie.
- Adolescentní dívky s HD, na rozdíl od dospělých žen, mají po ozáření mediastina významně vyšší riziko výskytu karcinomu prsu, u dětí je tedy snaha dávku RT více redukovat a kompenzovat ji intenzivnější chemoterapií.



XIV.2.1 Severoamerický systém léčby (COG schéma)

COG systém léčby Hodgkinova lymfomu			
Primární diagnóza HL stratifikace			
Klasický HL Nízké riziko	Klasický HL Střední riziko	Klasický HL Vysoké riziko	LP
Relaps			
Relaps vyššího rizika Randomizace		Relaps nízkého rizika	
Ifosfamid + Vinorelbin + PS341	Ifosfamid + Vinorelbin	Konvenční chemoterapie + Radioterapie	
Randomizace			
Vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací + Indukce autologní GVHD	Vysokodávkovaná léčba s autologní transplantací		
Další relaps ↓ Gemcitabin + Vinorelbin ↓ ICE + anti CD30 protilátka (Seagen)			

Cílem je

- Zlepšit léčebné výsledky pro pacienty s pozdní odpovědí na léčbu pomocí časného zařazení intenzifikace léčby, event. boostem RT.
- Snižovat rizika pozdních následků.

XIV.2.1.1 Léčba dětí s nízkým rizikem

Charakteristika skupiny

- klinické stadium IA, IIA, non-bulky

Principy léčby

- Iniciální indukce - **3 bloky málo intenzivní chemoterapie AVPC**.
- Pacienti, kteří dosáhnou kompletní remisi (většina pacientů), jsou dále jen sledováni, bez radioterapie (IF RT)
- Pacienti, kteří **nedosáhnou kompletní remisi** po iniciální chemoterapii - léčba **radioterapií v nízkých dávkáchna postižené oblasti** (IF low dose RT)

Schéma léčby dětí s HL nízkého rizika dle COG	
Úvodní léčba	
1× AVPC PET 2× AVPC	
Zhodnocení léčebné odpovědi	
CR sledování	PR Nízkodávkovaná radioterapie IF
Relaps	
Relaps vysokého rizika <i>nebo</i> 2. relaps ↓ Vysokodávkovaná léčba + ASCT	Relaps nízkého rizika ↓ IV DECA/RT

XIV.2.1.2 Léčba dětí se středním rizikem

Charakteristika skupiny

- klinická stadia IB, IIB, IA bulky, IIA bulky, IIAE, IIIA, IIIAE, IIIS, IIIAE+S, IVA

Principy léčby

- Postup COG určuje randomizovaná studie.
- Standardní rameno - **4 bloky chemoterapie ABVE-PC** s následnou **IF RT**, 21Gy.
- Pacienti s **pomalou odpovědí na indukční léčbu** – randomizace buď k léčbě dle standardního ramene, nebo k intenzifikaci léčby dalšími 2 bloky odlišné chemoterapie **DECA**.
- Pacienti s **časnou dobrou odpovědí** na iniciační léčbu (kompletní remise již po 4 blocích **ABVE-PC**) randomizováni k léčbě dle standardního ramene, event. k redukci léčby, tzn. bez konsolidační radioterapie.

Schéma léčby dětí s HL středního rizika dle COG			
Úvodní léčba			
2× ABVE-CP			
Zhodnocení léčebné odpovědi			
<i>Pozn: při progresi choroby experimentální postup</i>			
SER Pomalá časná odpověď Randomizace		RER Rychlá časná odpověď ↓ 2× ABVE-CP	
Standardní rameno 2× ABVE-CP + RT IF	Experimentální rameno 2× DECA + 2× ABVE-CP + RT IF	Při PR – RT IF Při PD – experimentální postup Při CR – randomizace	
		Standardní rameno RT IF	Experimentální rameno Bez RT

XIV.2.1.3 Léčba dětí s vysokým rizikem

Charakteristika skupiny

- Klinická stadia III B a IV B

Principy léčby

- Základem léčby jsou **4 bloky chemoterapie [ABVE-PC](#)**.
- Pacientům s **pomalou odpovědí** na léčbu jsou přidány **2 bloky Ifosfamid Vinorelbin**.
- Následně je přidávána **radioterapie na oblasti s iniciální „bulky“ nemocí (> 6 cm)**, event. na místa **perzistujícího onemocnění** při ukončení CHT.

XIV.2.2 Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C2)

- Využívá **FDG-PET** pro iniciační staging a zhodnocení časně (ERA PET) i pozdní odpovědi na léčbu (LRA PET).
 - Pacienti jsou rozděleni do **3 léčebných skupin (TL-1, TL-2, TL-3)** podle rozsahu onemocnění, přítomnosti B symptomů, objemu nádoru, FW a extranodálních infiltrátů.
 - Indukční chemoterapie je shodná pro všechny pacienty (2 cykly [OEPA](#)), pak následuje zhodnocení časně léčebné odpovědi (ERA PET). Při nedostatečné odpovědi na úvodní 2 cykly [OEPA](#) se indikuje radioterapie.
 - U pacientů ve skupině TL-2 a TL-3 s FDG-PET pozitivním reziduem po indukční chemoterapii (pozitivní ERA PET) se hodnotí pozdní léčebná odpověď (LRA PET po ukončení celé chemoterapie).
 - U LRA PET-negativních pacientů randomizovaných do ramene DECOPDAC-21 není radioterapie indikována.
- **Chemoterapie**
 Léčebná úroveň **TL-1: 2-3 cykly** chemoterapie
 (2x [OEPA](#) ± 1x COPDAC-28)
 Léčebná úroveň **TL-2: 4 cykly** chemoterapie
 (2x [OEPA](#) + 2x COPDAC-28 nebo 2x DECOPDAC-21)
 Léčebná úroveň **TL-3: 6 cyklů** chemoterapie
 (2x [OEPA](#) a 4x COPDAC-28 nebo 4x DECOPDAC-21)

Schéma léčby dětí s HL podle studie EuroNet-PHL-C1					
TG 3 Vysoké riziko II _E B, III _E A/B, IIIB, IV A/B		TG 2 Střední riziko I _E A/B, II _E A, IIb, III A		TG 1 Nízké riziko IA/B, II A	
2x OEPA		2x OEPA		2x OEPA	
Časné zhodnocení léčebné odpovědi – ERA PET					
Rozhodnutí o radioterapii					
Randomizace		Randomizace		1x COPDAC-28	
COPDAC-28 4x	DECOPDAC-21 4x	COPDAC-28 2x	DECOPDAC-21 2x		
Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď	Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď	Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď
LRA PET		LRA PET			
Bez RT	RT 30 Gy na LRA pozitivní reziduum	Bez RT	30 Gy na LRA pozitivní reziduum	Bez RT	RT

XIV.2.3 Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí

Principy léčby

- Děti s LP HD **po kompletní resekci** (verifikace pomocí PET) se **pouze sledují**.
- Pacienti s progresí pouze po chirurgické léčbě, event. pacienti nízkých klinických stadií po nekompletní resekci - léčba nízké intenzivní chemoterapií.
- Radioterapie je vyhrazena pouze pro pacienty s reziduem onemocnění i po skončení chemoterapie.
- Podmínkou úspěchu je **pečlivé hodnocení histologií**.

XIV.2.4 Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí

Principy léčby

- Jak evropskou, tak severoamerickou školou je léčba vedena v závislosti na **individuálním hodnocení stupně rizika nepříznivého průběhu relapsu** onemocnění. (časový faktor vzniku recidivy či progrese, podaná iniciální léčba, event. pořadí relapsu)
- **Transplantační léčba** je vyhrazena pouze pacientům s **relapsy vyššího rizika**. Experimentálně zařazuje německá skupina pro přísně vybrané vysoce rizikové pacienty alogenní transplantaci, COG na základě velmi povzbudivých výsledků imunomodulace po autologní transplantaci dnes randomizuje děti po vysokodávkované chemoterapii k eventuální indukci autologní GVHD.
- Děti s **relapsem HD nízkého rizika** - léčba další **chemoterapií a radioterapií** o intenzitě srovnatelné s intenzitou primární léčby s cílem snížit počet pacientů vystavených rizikům vysokodávkované chemoterapie.
- **Následné relapsy** - německá škola zařazuje vysokodávkovanou chemoterapii s autologní transplantací pro ty, kteří ještě HDT neměli, případně alogenní transplantaci pro pacienty s relapsy po předchozí autologní transplantaci. COG jde spíše cestou využití klinických studií fáze II, s testováním nových kombinací před jejich případným zařazením do časnějších fází léčby, případně s použitím novějších preparátů jako je [bortezomib](#) či [brentuximab vedotin](#).

XIV.2.5 Kardioprotekce u dětí s Hodgkinovým lymfomem

- Ve studiích COG 9425 a 9426 pro děti s HD byla ve skupině pacientů randomizovaných ke kardioprotektivní léčbě Zinecardem zaznamenána vyšší hematologická toxicita a vyšší výskyt sekundárních malignit. Současná generace protokolů dávku antracyklinů redukuje.
- V současné době není k dispozici dostatek informací podporujících rutinní použití kardioprotekce dexrazoxanem u dětí s maligním lymfogranulomem.

XIV.3 Perspektivy v oblasti léčby lymfomů dětí

- Důraz je kladen jak **biologii vlastního nádoru**, tak i na **faktory hostitele**.
- V oblasti studia biologie nádoru se jeví perspektivní především NFκB, dále oblast CLIP na RS buňkách jako cílová struktura pro výše uváděnou imunomodulaci, pracuje se dále na korelaci proteomických nálezů s klinickým stadiem, prognózou apod.
- Z farmakogenomiky hostitele se jeví jako perspektivní především GSTM1, GSTT1 a XCRCC1.
- Dětem s Hodgkinovou nemocí nejvyššího rizika (IV-B) je snaha nabízet cílenou léčbu (např. [bor-tezomib](#), [brentuximab vedotin](#)) již v iniciační fázi léčby, protože stávající režim [ABVE-PC](#) je pro tyto děti zřejmě nedostatečně efektivní, a ostatní efektivní režimy, např. CCG 59704, jsou příliš toxické.



XV. Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby

XV.1 Cytostatika se specifickým opatřením při aplikaci

Bleomycin	horečky; pulmotoxicita pod obrazem možného rozvoje hypersenzitivní pneumonitidy až progresivní plicní fibrózy v horizontu minut i měsíců po aplikaci a smožnou potenciací při radioterapii, renální insuficienci, 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, hemoragická cystitida po aplikaci vyšších gramových dávek a především při nezajištěné hydrataci a uromitexanu, kardiotoxicita
Ifosfamid	hematurie, dysurie, hemoragická cystitida po aplikaci vyšších gramových dávek a především při nezajištěné hydrataci a uromitexanu
Metotrexát	nefrotoxicita a poškození při krystalizaci při aplikaci vyšších dávek ($\geq 1000 \text{ mg/m}^2$) při nezajištěné alkalizaci a nízkém Ph moči (udržet pH moči ≥ 7), hepatotoxicita, mukositida sliznic GIT – vyšší dávky metotrexátu lze bezpečně podávat u pacientů s normální funkcí ledvin a při zajištění bohaté hydratace (hyperhydratace), alkalizace a aplikace leukovorinu podle doporučení individuálních protokolů a farmakokinetiky hladin metotrexátu. Riziko renálního postižení je rovněž sníženo v případě pomalých infuzí metotrexátu oproti bolusovým nebo rychlým infuzním aplikacím

XV.2 Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce

Hydratace	dostatečně při každé chemoterapii, hyperhydratace pak při aplikaci cisplatinu a vyšších dávek metotrexátu, cyklofosfamidu a ifosfamidu
Alkalizace moči	(bikarbonát p.o., infuzně): prevence krystalizace vyšších dávek metotrexátu 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 ($> 1 \text{ g/m}^2$)

XV.3 Prevence tumor lysis syndromu

- vydatná hydratace (zejména u vysoce agresivních lymfomů – Burkittův lymfom, high-grade B-NHL)
- alopurinol 300–600 mg denně
- případně rasburikáza

XV.4 Profylaxe tromboembolie

U pacientů s lymfomem se v některých případech kumuluje více rizikových faktorů pro rozvoj tromboembolie současně, zejména:

- malignita
- komprese žil a stáza krve lymfomem,
- věk > 45 let
- léčba kortikoidy
- imobilita
- zavedený centrální žilní katétr aj.

Prevence a léčba:

- Motivace pacienta k pohybu, chůzi, cvičení s dolními končetinami při pobytu na lůžku.
- Přes den komprese dolních končetin pomocí elastických punčoch nebo bandáží.
- Nízkomolekulární hepariny s.c., dávkování dle hmotnosti a účelu (profylaxe vs. terapie).
- Kumariny nejsou vhodné u pacientů s předpokladem trombocytopenie pro vysoké riziko krvácení.



XV.5 Transfuze erytrocytů a trombokonzentrátů

Kromě standardních kritérií a požadavků na indikaci a aplikaci transfuzních přípravků vystupují následné specifické situace:

XV.5.1 Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů

- zajišťuje se již při výrobě nebo aplikaci přes set s deleukotizačním filtrem, snižuje výskyt potransfuzních 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.

XV.5.2 Iradiace (ozáření)

- úprava koncentrátů trombocytů, erytrocytů a plazmy gama zářením většinou v dávce 25 Gy s cílem deaktivace lymfocytů v přípravku a tím minimalizace rozvoje s transfúzí asociovanou reakcí štěpu proti hostiteli
- nutno zajistit pro pacienty po alogenní a autologní transplantaci krvetvorných buněk, při jiné intenzivní chemoterapii nebo léčbě s fludarabinem a cladribinem do doby reparace krvetvorby a imunity

XV.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.



XV.6 Neutropenie a růstové faktory granulocyty (G-CSF)

Využití G-CSF v profylaxi neutropenie po chemoterapii je všeobecně doporučováno (NCCN, ASCO, ESMO, EORTC) u režimů s rizikem febrilní neutropenie 20 % a více. Mezi takto rizikové protokoly jsou zařazeny např. FC, RFC, [DHAP](#), [ESHAP](#), [CHOP](#), [ICE](#), [BEACOPP](#), [ABVD](#) atd. Přesná specifikace je u jednotlivých protokolů – viz [kapitola XXI](#)

G-CSF profylaxi lze zajistit i v případě jiných protokolů chemoimunoterapie s přihlédnutím k **dalším rizikovým faktorům a podle individuálních okolností** přičemž většina všech případů epizod febrilní neutropenie u starších pacientů nastává během prvních dvou cyklů chemoterapie:

- věk
- pokročilost malignity
- parametry krevního obrazu (neutrofily vstupně)
- komorbidity
- předchozí výskyt febrilní neutropenie

G-CSF má být aplikován 24 hod po ukončení chemoterapie, přičemž dávkovací schéma je dáno typem použitého prostředku – v případě molekuly s protražovaným efektem (pegfilgrastim, lipegfilgrastim) se aplikuje jedna dávka na cyklus, v případě standardního filgrastimu (včetně biosimilars) je aplikace denně do reparace granulopoezy. Biosimilární

G-CSF prokazuje stejnou účinnost a bezpečnostní profily G-CSF bez ohledu na molekulu jsou prakticky srovnatelné.

XV.7 Anémie a růstové faktory erytopoezy (EPO)

- 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**.
- 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 sideropenie) s kontrolou saturace transferinu
- Nutno pamatovat na riziko TEN
- Není jednoznačná přednost kteréhokoliv z přípravků EPO, včetně biosimilars, v otázce účinnosti a bezpečnosti

XV.8 Antiinfekční profylaxe

- nezbytná zejména u nemocných staršího věku léčených režimy s rizikem vzniku neutropenie
- nezbytná u nemocných léčených [idelalisibem](#) (zde nutná i pravidelná monitorace CMV při každém cyklu léčby)

Formy antiinfekční profylaxe:

- podávání virostatik (valaciclovir, aciclovir)
- PCP profylaxe (cotrimoxazol 2× týdně 2 dny po sobě 2× 960 mg nebo 3 dny v týdnu 2× 960 mg)
- antimikrobiální profylaxe a antimykotická profylaxe (nejčastěji flukonazol) – jen v případech déletrvající neutropenie (> 7 dní)

Literatura

1. Aapro MS, Link H. September 2007 update on EORTC guidelines ana anemia management with erythropoiesis- stimulating agents. *Oncologist* 2008; 13 Suppl 3: 33-36.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Meadors M, Floyd J, Perry MC. Pulmonary toxicity of chemotherapy. *Semin Oncol* 2006; 33: 98.
6. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010; 144: 3.
7. Vokurka S, et.al. Ošetrovatelské problémy a základy hemoterapie – učební texty a ošetrovatelské problémy nejen pro sestry z oboru hematologie a onkologie. Galén 2005, ISBN: 8072622994.
8. Vokurka S, et al. Postižení dutiny ústní onkologických pacientů. *CurrentMedia* 2014, Praha, ISBN 978-80-260-6359-9.
9. Widemann B, Adamson P. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *The Oncologist* 2006; 11: 694–703.

XVI. Léčba lymfomů v graviditě

Zkušenosti s léčbou lymfomů v době těhotenství vychází z kazuistik a empirie, 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 podpurných 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. 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 krvevotvorby matky a plodu přímo v době porodu, respektive porod odložit do fáze reparace, je-li útlum krvevotvorby 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 fetomaternalního oběhu a tím napomáhá k ulehčení zátěže při nezralosti jater a ledvin narozeného dítěte. V každém případě musí být plánována nutná podpurná péče pro období po porodu dítěte vystaveného chemoterapii matky v období před porodem.

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.

U některých dětí narozených matkám vystaveným v průběhu těhotenství **rituximabu** byly hlášeny **přechodná deplece B buněk a lymfocytopenie** a přípravek by neměl podáván těhotným ženám s výjimkou situace, kdy možný prospěch převáží potencionální riziko (pozn. nelze plně odlišit hláše-

né případy s aborty, malformacemi ve smyslu možného vlivu jiných léků podávaných konkomitantně). 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 odúmrťi. V pozdějších obdobích těhotenství bývá následkem působení radiačního záření růstové neprospívání plodu, mentální retardace, mikrocefalie. V případě nutnosti radioterapie v období těhotenství, lze ale přísně individuálně zvažovat možnosti léčby v oblastech mimo dutinu břišní při řádném clonění, plánování a cílení (např. hlava, krk, horní polovina hrudníku, končetiny).

S ohledem na charakter lymfomu a jeho agresivitu, s ohledem na období těhotenství (s nejvyšším rizikem pro malformace v prvním trimestru) a s ohledem na přání matky lze individuálně v těhotenství zajistit relativně bezpečné podání chemoterapie pro matku i plod od druhého trimestru. V prvním trimestru však bývá ze zdravotních důvodů doporučováno umělé přerušování těhotenství.

Literatura

1. Amant F. Safety of chemotherapy in pregnancy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012; 10(4): 258-259.
2. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011; 117(5): 1499-1506.
3. Milojkovic D, Apperley J. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood* 2014; 123: 974-984.
4. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 2001; 7(4): 384-393.

XVII. 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. 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%. Můžeme tedy očekávat, že počet starších pacientů s hematologickými malignitami se bude nepřetržitě zvyšovat, protože jsou typickými onemocněními starších pacientů s mediánem věku při diagnóze > 70 let u nejčastějšího podtypu lymfomů (difúzní velkobuněčný B-lymfom - DLBCL).

Na druhé straně došlo v posledních letech k dramatickému zlepšení léčebných možností lymfomů společně s rozvojem podpůrné péče (růstové faktory, nutriční podpora, profylaktické podávání ATB, antimykotik, antivirotik). V posledních letech byla vyvinuta dobře tolerovaná a účinná cytostatika, imunomodulační léky (např. [lenalidomid](#)), monoklonální protilátky (rituximab, [obinutuzumab](#)), konjugované protilátky ([ibritumomab tiuxetan](#), [brentuximab vedotin](#)) a “malé molekuly” (např. [ibrutinib](#), [idelalisib](#)) s příznivými profily účinnosti. Na základě složité problematiky léčby starších pacientů s maligním lymfomem a nedostatku literárních doporučení ohledně algoritmů léčby 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)
- primárním cílem klinických hodnocení nebývají priority ve stáří: zlepšení a udržování kvality života či udržování tělesné zdatnosti

Lymfomy tvoří 4-5% 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 difúzního velkobuněčného B - lymfomu (DLBCL) v závislosti na věku

	DLBCL	FL
60–70let	43 %	15–16 %
≥ 80 let	55 %	7 %

Pojem „starší nemocný“ nemá jednotnou definici. Věk představuje nezávislý negativní prognostický faktor přežití u pacientů s lymfomem 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 komorbidity.

Obecná definice „starší nemocný“: ≥ 70 let (dle doporučení SIOG /Society of Geriatric Oncology/ a EORTC /European Organisation for Research and Treatment of Cancer/)

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

„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 geriatrici 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.3.8](#)
- Tělesná zdatnost (ADL/activities of daily living/, sebeobsluha, IADL/instrumental/ – širší soběstačnost, PS ECOG/WHO, Karnofského skóre - viz [kap.III.3.6](#))
- Kognitivní funkce (Mini Mental State Examination – viz [kap.III.3.3](#))
- Deprese (Geriatric Depression Scale)
- Nutriční stav (BMI, úbytek váhy, dotazník nutrice)
- Polypragmázie
- Geriatrický syndrom (demence, delirium, inkontinence, osteoporóza nebo spontánní fraktury)

Poznámka: 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:

- 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. Právě z intenzity terapie tito nemocní profitují. Stanovení léčebného cíle často volíme na základě tolerance 1. cyklu terapie. U nemocných s komorbiditami redukuje léčebné dávky chemoterapie či modifikujeme léčebné režimy a cílem je dlouhodobá kontrola příznaků a přijatelná kvalita života. Tam, kde je vysoké riziko úmrtí na komplikace během terapie, volíme paliativní přístup (eliminace symptomů spjatých s lymfomem, udržení uspokojivé kvality života).

Nemocní s indolentními (nevléčitelnými) lymfomy mohou naopak dlouhodobě profitovat z pouhé observace, pokud se jedná o asymptomatické onemocnění, z radioterapie u lokalizovaného onemocnění nebo z nízké agresivní terapie u onemocnění se symptomy.

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 (Buske et al., *Annals of Oncology* 2017).



Literatura

1. 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.
2. Eurostat. News release: Nearly 27 million people aged 80 or over in the European Union 2016; <http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/7672228/3-29092016-AP-EN.pdf/4b90f6bb-43c1-45ed-985bdfbe9564157a> (25 November 2016, date last accessed).
3. European Commission, The 2015 Ageing Report 2015; http://europa.eu/epc/sites/epc/files/docs/pages/ageing_report_2015_en.pdf (8 July 2016, date last accessed).
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2015 SEER data submission 2016; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/ (22 November 2016, date last accessed).
5. 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.
6. 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.
7. Wildiers H, Mauer M, Pallis A et al. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer–Alliance for Clinical Trials in Oncology– International Society Of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3711–3718.
8. 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.
9. Castellino A, Santambrogio E, Nicolosi M et al. Follicular Lymphoma: The Management of Elderly Patient. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9 (1): e2017009.
10. 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.
11. Janíková A. Ne-Hodgkinovy lymfomy v seniorském věku. *Onkologie* 2017; 11(3): 128–133.

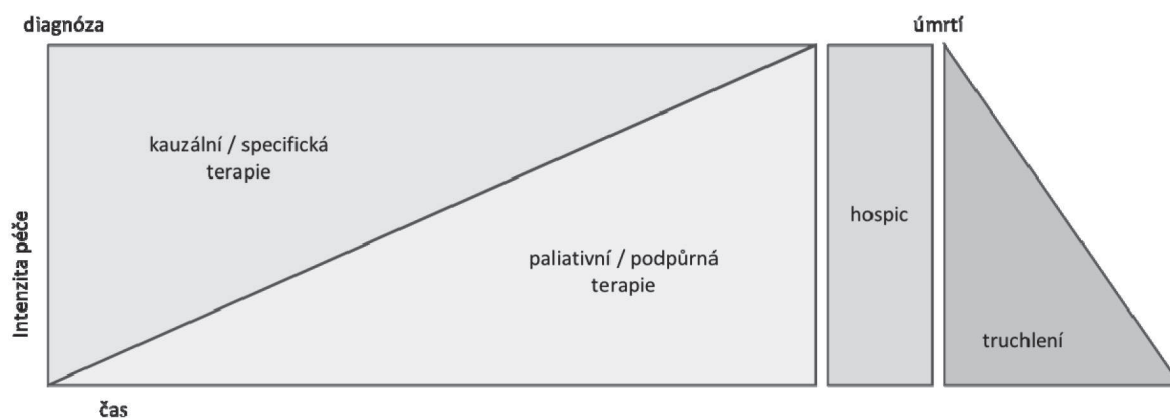
XVIII. Časná podpůrná a paliativní péče u pacientů s lymfomy

XVIII.1 Definice, náplň a rozdělení oboru

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 indikována současně s kurativní léčbou v kterémkoliv věku nebo fázi onemocnění.

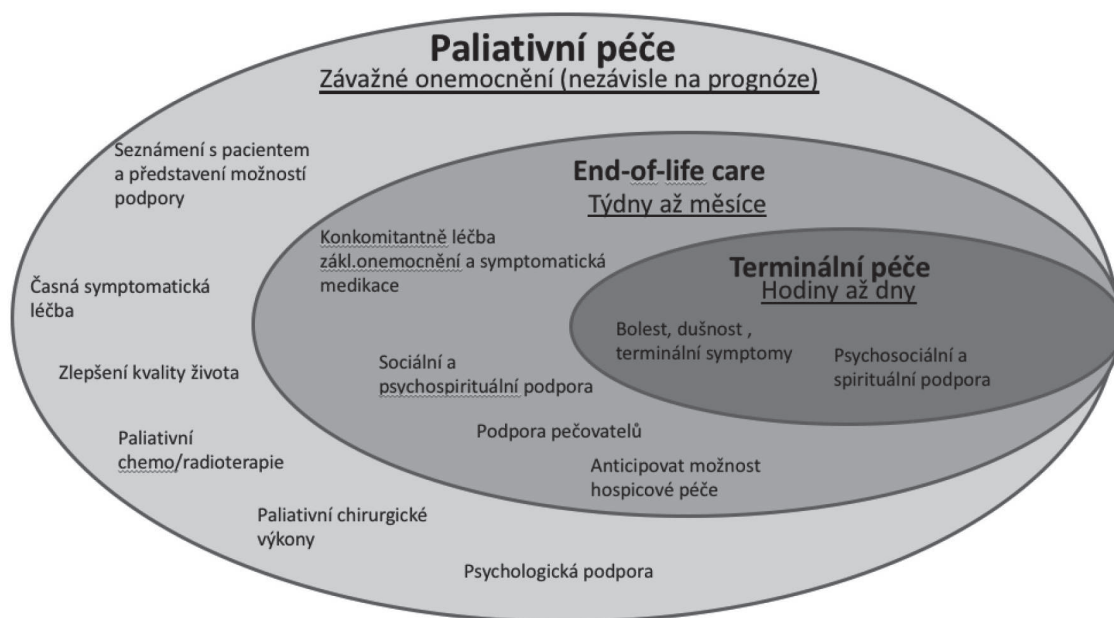
- **Obecnou paliativní péči** poskytuje každý lékař v rámci své odbornosti. Jejím základem je identifikace a ovlivňování oblastí, které, jsou významné, pro kvalitu života pacienta.
- **Specializovanou paliativní péči** poskytuje multidisciplinární tým ve složení: lékař s atestací z paliativní medicíny, sestra a sociální pracovník. Tým úzce spolupracuje s psychologem, kaplanem, klinickým farmakologem a dalšími zdravotnickými i nezdravotnickými profesemi. Intervence je zaměřena na komplexní management biologických, sociálních i psychospirituálních potřeb pacienta i jeho blízkých.

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.



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).



XVIII.2 Přínos a evidence v onkologii obecně

Paliativní péče prokazatelně zlepšuje management symptomů, zvyšuje kvalitu života, zlepšuje náladu, snižuje stres a zvyšuje celkovou spokojenost pacientů s péčí. Dále zlepšuje využití finančních prostředků na léčbu a má přínos také pro rodinné příslušníky. Prokazatelně redukuje objem nepřiměřeně extenzivní léčby na konci života a v některých studiích byl prokázán příznivý vliv na celkovou délku přežití. V dostupné literatuře nejsou údaje o nežádoucích účincích podpůrné a paliativní intervence.

XVIII.3 Pro které pacienty s lymfomem indikovat specializovanou paliativní péči?

V literatuře existuje řada důkazů potvrzujících přínos časné integrované podpůrné a paliativní péče u pacientů se solidními nádory. U pacientů s hematologickým onemocněním není zatím dostatečná evidence, opíráme se o extrapolaci onkologických dat a o explorativní studie specifických potřeb pacientů s hematologickým onemocněním.

Tabulka 1: Triggery pro časnou konzultaci paliativního týmu

Indikace	Přínos časné integrované podpůrné a paliativní péče
Symptomy refrakterní k běžné terapii, přesahující kompetenci základního oboru, protrahovaná symptomová zátěž související s nově dostupnou léčbou	Zlepšuje kvalitu života a zlepšuje management symptomů
Příprava na výkon zatížený signifikantní morbiditou a mortalitou (např. aloSCT, méně u autoSCT)	Časně integrovaná paliativní péče zlepšuje kontrolu symptomů a poskytuje adjuvantní psychologickou podporu
Před zařazením do klinických studií s moderními léky (biologická léčba – např. inhibitory kináz)	Vyjasnění přínosu experimentální léčby a zátěže spojené s účastí ve studii ve vztahu k hodnotám a preferencím pacienta
Emoční a psychická dysbalance, zejména v období diagnózy nebo relapsu.	Snižuje psychickou zátěž, umožňuje efektivněji participovat na terapii
Obtíže s vyrovnáním se s onemocněním (maladaptivní coping mechanismy)	Zlepšuje schopnosti vyrovnat se s onemocněním, zvyšuje compliance s léčbou
Složitá sociální a rodinná situace	Zajišťuje stabilitu zázemí, usnadňuje komunikaci uvnitř rodiny pacienta a umožňuje efektivní nasměrování podpůrné energie pečujících osob
Významná nebo perzistující diskrepance mezi reálnou prognózou a očekáváním pacienta	Usnadňuje otevřenou komunikaci o terapeutických možnostech, zvyšuje důvěru v ošetřující tým a snižuje riziko právních sporů
Velmi nepříznivá prognóza (life expectancy < 1 rok), geriatrickí 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)

XVIII.4 Jak zjistit potřebu specializované podpůrné a paliativní péče?

V tabulce níže jsou uvedeny příklady otevřených otázek, kterými může ošetřující hematolog zjistit potřeby pacienta se závažným onemocněním. Formulace necílí na konec života a umírání, ale na konkrétní a aktuální potřeby pacienta. Je to příklad, jakým může hematolog rozpoznat tyto aspekty a časně indikovat podpůrnou a paliativní péči/konzultaci paliatra.

Tabulka 2: Screening podpůrných/paliativních potřeb

Potřeba	Odůvodnění	Formulace otázky
Porozumění diagnóze a prognóze	<i>Umožní zjistit významnou diskrepanci mezi reálnou a pacientem očekávanou prognózou, nebo vysokou míru úzkosti</i>	Jaká jsou vaše očekávání od léčby? Jak to sám/sama (vnitřně) cítíte?
Informovanost	<i>Umožní zjistit, do jaké míry chce být pacient informován, rozšiřuje okruh osob, o které se pacient může opírat. Formulace „kdyby nebyly příznivé“ poskytuje pacientovi čas na adaptaci na nepříznivou zprávu (relaps)</i>	Jak byste potřeboval znát prognostické informace? Kdo kromě vás by je měl vědět? Kdyby se v průběhu léčby ukázalo, že informace/vývoj není příznivý, chcete informaci znát jen vy sám, nebo by to měl slyšet i někdo další?
Nesomatické symptomy	<i>Zjišťuje míru úzkostných a depresivních symptomů a dalších potřeb (sociální, psychologické, atd.)</i>	Co je pro vás v léčbě (v životě) nyní nejvíce náročné?
Znalost hodnot a preferencí pacienta	<i>Umožní nastavit adekvátní cíl a intenzitu léčby, která odpovídá hodnotám pacienta</i>	Co je pro vás v tuto chvíli v životě důležité kromě léčby, která probíhá?
Spirituální potřeby	<i>Umožňuje včasné začlenění kaplana do péče</i>	Jak se má vaše duše? Co vám jde teď hlavou?
Odolnost	<i>Umožňuje pojmenovat zázemí pacienta a aktivovat/posílit podporu rodiny</i>	Co/kdo vám (nejvíce) pomáhá v tom, abyste situaci zvládl/a?
Stres	<i>Umožňuje pacientovi zorientovat se a hierarchizovat „nemedicínské“ potřeby</i>	Z čeho máte největší obavy: jak se zvládne léčba nebo z celkového výsledku nebo jaký bude mít léčba dopad na vaši rodinu/práci?

Literatura

1. Dalal, S. et al. Association between a name change from palliative to supportive care and the timing of patient referrals at a comprehensive cancer center. *The Oncologist*16, 105–111 (2011).
2. LeBlanc, T. W. & El-Jawahri, A. When and why should patients with hematologic malignancies see a palliative care specialist? *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program*2015, 471–478 (2015).
3. Nickolich, M. S., El-Jawahri, A., Temel, J. S. & LeBlanc, T. W. 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).
4. McDonald, J. et al. Impact of early palliative care on caregivers of patients with advanced cancer: cluster randomised trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*28, 163–168 (2017).
5. 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. *JAMA*316, 2094 (2016).
6. 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. *JAMA*302, 741–749 (2009).
7. Temel, J. S. et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*35, 834–841 (2017).
8. Temel, J. S. et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*363, 733–742 (2010).
9. Bakitas, M. A. et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*33, 1438–1445 (2015).
10. Fletcher, S. A. et al. Intensity of end-of-life care for patients with myelodysplastic syndromes: Findings from a large national database. *Cancer*122, 1209–1215 (2016).
11. 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).
12. Smith, C. B., Phillips, T. & Smith, T. J. 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).
13. LeBlanc, T. W., Roeland, E. J. & 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).

XIX. Sledování nemocných po terapii lymfomů

XX.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.

XIX.1.1 Kurabilní lymfomy

Nejčastěji HL a DLBCL (pravděpodobnost relapsu v dlouhodobějším časovém horizontu se snižuje)

Klinické a laboratorní kontroly:

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

Dle lokální praxe pracoviště je na zvážení kontrola nemoci pomocí RTG hrudníku a UZ břicha. Nedo-
poručuje se provádění PET/CT vyšetření pro možnost falešně pozitivních výsledků PET vyšetření (až 20 %). PET/CT je indikováno především při obtížích nemocného suspektních z relapsu/progrese onemocnění.

XIX.1.2 Nekurabilní lymfomy

Vyšší riziko relapsu a pravděpodobnost relapsu se zvyšuje v čase.

Klinické a laboratorní kontroly:

- po lokální radioterapii: á 6 měsíců první 2 roky, následně 1x ročně
- po systémové chemoterapii: á 3-4 měsíce první 2 roky, á 6 měsíců do 5. roku, poté 1x ročně dlouhodobě
- frekvence kontrol se určuje v závislosti na kvalitě dosažené léčebné odpovědi a dle přítomnosti rizikových faktorů

Zobrazovací vyšetření se provádí ke zhodnocení léčebné odpovědi po ukončení indukční terapie (CT či PET/CT), dále většinou v šestiměsíčních intervalech po dobu 1 roku a po ukončení udržovací léčby (nejčastěji CT vyšetření).

Ve fázi sledování je nemoc dále kontrolována nejčastěji pomocí UZ vyšetření (periferní uzliny, vyšetření břicha) a RTG vyšetření hrudníku dle lokální praxe - většinou 1x za 12 měsíců do 5. roku, poté již jen při suspekci na relaps/progresi lymfomu.

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. progresse 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.

XIX.2 Nežádoucí účinky protilymfomové léčby – chemoterapie a radioterapie

Většina pacientů léčených pro agresivní lymfom (HL, DLBCL) dlouhodobě přežívá, a tak se dostává do popředí možnost klinické manifestace poškození orgánových systémů protilymfomovou terapií. U kurabilních lymfomů tak nabývá na významu **monitorace pozdní toxicity léčby**, která je zaměřena na sledování výskytu **nežádoucích účinků chemoterapie a radioterapie**.

Toxicita chemoterapie je závislá na:

- spektru použitých cytostatik
- intenzitě dávky chemoterapie
- počtu cyklů chemoterapie
- predispozicích nemocného (odlišná genetická výbava)

Toxicita radioterapie je závislá na:

- dávce radioterapie
- velikosti ozařovaného pole
- predispozicích nemocného (odlišná genetická výbava)

XIX.3 Přehled nežádoucích účinků léčby u lymfomů

XIX.3.1 Sekundární malignity

Za 10–15 let po terapii HL a za 10–30 let po terapii NHL začíná stoupat riziko vývoje sekundárních malignit. Nejčastěji se jedná o tumory prsu, plic, žaludku, mozku, ledvin a štítné žlázy. Riziko se zvyšuje po celou dobu života pacienta. Nemocní s HL mají 20–70krát vyšší riziko vzniku akutní myeloidní leukemie a 2–5krát vyšší riziko vzniku solidních tumorů, nemocní s NHL mají 2,3x vyšší riziko vzniku sekundárních nádorů oproti běžné populaci. Nemocní po autologní/alogenní transplantaci mají vyšší riziko vývoje akutní leukemie a myelodysplastického syndromu.

Nemocní s HL, kteří byli léčeni radioterapií, mají vyšší riziko výskytu solidních nádorů, nemocní léčení chemoterapií (alkylačními látkami) mají vyšší riziko vzniku akutní leukemie.

Malignity po léčbě HL s vysokým rizikem:

- leukemie, nádory pleury, štítné žlázy, NHL

Malignity po léčbě HL se středním rizikem:

- karcinom plic, prsu, žaludku, dutiny ústní a jícnu, střeva, hltanu a melanom,

Snížení rizika sekundárních nádorů je možné docílit podáváním méně intenzivních chemoterapeutických režimů, redukcí radioterapie a omezením rizikových faktorů (např. kouření), dále pravidelným onkoscreeningem.

XIX.3.2 Kardiovaskulární (KV) komplikace

Kardiovaskulární komplikace se objevují po radioterapii hrudníku a po léčbě režimy s antracykliny. Některé pozdní následky mohou být ireverzibilní a vedou k srdečnímu poškození, jiné mají jen dočasný průběh bez dlouhodobých následků. Léčba antracykliny vede k přímému poškození buněk srdečního svalu, léčba radioterapií vede k poškození endoteliálních buněk na základě oxidačního stresu indukovaného radioterapií, ale též současným působením konvenčních rizikových faktorů, jakými jsou kouření, dyslipidemie, diabetes mellitus apod. Dnes se obecně označuje poškození srdce radioterapií termínem RIHD (radiation-induced heart disease) a tvoří již samostatnou klinickou jednotku. Snížení rizika úmrtnosti na KV choroby lze docílit redukcí radioterapie, časným záchytem KV chorob, monitorací rizikových faktorů – kontrola lipidogramu, glykemie, hmotnosti, krevního tlaku.

Možné poškození srdce **chemoterapií** zahrnuje:

- poškození funkce levé komory srdeční
- rozvoj srdečního selhání
- arteriální hypertenze
- plicní arteriální hypertenze
- vazospastické a tromboembolické ischemie
- srdeční arytmie.

Rizikové faktory pro rozvoj KV onemocnění po chemoterapii antracykliny:

- kumulativní dávka
- ženské pohlaví
- věk > 65 let
- renální selhávání
- radioterapie mediastina
- doprovodná chemoterapie kardiotoxickými látkami (alkylační cytostatika, antimikrotubulární látky)
- preexistující rizika: srdeční onemocnění, arteriální hypertenze, genetické faktory

Možné poškození srdce **radioterapií** zahrnuje:

- poškození perikardu, myokardu, chlopenního aparátu
- arytmie
- ischemická choroba srdeční

Rizikové faktory pro rozvoj KV onemocnění po radioterapii:

- objem ozářeného myokardu
- celková dávka na oblast srdce > 30 Gy
- frakcionovaná dávka > 2 Gy/den
- věk < 50 let
- doprovodná terapie kardiotoxickými látkami (antracykliny)
- perzistující KV onemocnění
- přítomnost konvenčních KV rizikových faktorů
- doba > 10 let po radioterapii

XIX.3.3 Porucha fertility – u mladých pacientů ve fertilním věku

Předčasné selhání ovariální funkce se objevuje u 19–45 % nemocných s HL a u 29 % u nemocných s NHL.

Rizikové faktory pro rozvoj poruch fertility:

- intenzivní chemoterapie
- radioterapie pánve
- celotělová radioterapie
- léčba vysokými dávkami cyklofosfamidu
- vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní/alogenní transplantací

Opatření k zachování fertility jsou popsány v [kap. III.3.5](#). 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).

XIX.3.4 Pneumotoxicita

Plicní poškození se objevuje u 10–20 % nemocných s HL a u 6 % nemocných s NHL. Klinicky se projevuje akutním nebo chronickým zánětem, následně přechodem do plicní fibrózy. Ke klinickým projevům může docházet někdy až oddáleně, 3–6 měsíců po ukončené léčbě. Léčebně se uplatňuje kortikoterapie. Redukcí radioterapie hrudníku, monitorováním funkčního vyšetření plic, omezením kouření lze snížit plicní toxicitu terapie.

Pneumotoxicita se objevuje:

- po chemoterapii (bleomycinová plíce)
- po radioterapii (postradiační pneumonitida)

Rizikové faktory pro rozvoj plicní toxicity:

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

XIX.3.5 Poškození činnosti ledvin

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

- platinových režimech
- autologní transplantaci PKB
- radioterapii na oblast břicha

XIX.3.6 Poškození kostí

Kostní poškození může být způsobeno:

- přímým efektem radioterapie
- po kortikoidech (většinou součástí léčebných schémat)

XIX.3.7 Poškození nervového systému

Vzniká u 13 % nemocných nejčastěji po:

- chemoterapii (vinkristin, vinblastin, platina)
- radioterapii
- polékově (analgetika, antiemetika)
- v důsledku infekcí herpes zoster, infekce s postižením CNS systému

Projevy poškození nervového systému mohou být různorodé:

- periferní neuropatie
- poruchy zraku, sluchu, čichu, změny vnímání chuti jídla
- poruchy řeči, paměti
- poruchy rovnováhy, vertigo, ataxie
- parézy, plegie
- epiparoxysmy
- inkontinence moči či stolice, zácpa

XIX.3.8 Poškození štítné žlázy

Po radioterapii v oblasti krku (především u nemocných s HL) se objevuje v 50 % snížená činnost štítné žlázy, zvýšená činnost je pozorována u 5 % nemocných. Může dojít ke vzniku benigních nodulů, zvětšení štítné žlázy nebo rozvoji karcinomu.

Rizikové faktory pro poškození štítnice:

- radioterapie krku
- vyšší věk
- ženské pohlaví

XIX.3.9 Imunosuprese a manifestace infekčních komplikací

Hloubka poruchy obranyschopnosti závisí jak na povaze samotného onemocnění, tak na délce a intenzitě terapie. V průběhu léčby jsou vhodná režimová opatření a profylaktické podávání ATB, antivirotik a podpůrných léků pro obnovu krvetvorby (G – CSF).

Rychlost a míra obnovy imunity po léčbě závisí:

- na věku pacienta
- na druhu lymfomu
- na složení a intenzitě léčby
- na přidružených komorbiditách

U pacientů **po radioterapii sleziny či splenektomii a po autologní transplantaci** je doporučeno standardní očkování (proti pneumokokům, hemophilus influenzae typu B, meningokokům) a očkování proti chřipce.

Návody zaměřené na **sledování pozdní toxicity léčby** jsou součástí pracovních schémat velkých onkologických center. Důraz se klade na edukaci lékařů i pacientů. Lékaři mají věnovat pozornost symptomům a stížnostem pacientů, které mohou být známkami pozdních následků léčby (sekundárních malignit a kardiovaskulárních onemocnění). Pacienti mají být informováni o možných pozdních následcích léčby.

Doporučení pro sledování pozdní toxicity léčby u nemocných s HL najdete v [kapitole XX.4](#).

XIX.4 Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu

Kardiotoxicita

EKG a echokardiografické vyšetření: po skončení terapie, **1. a 2. roku a dále po 5 letech** (při patologických nálezech dle ordinace kardiologa), event.v kombinaci s **funkční (zátěžovou)** spirometrií

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.

Vyšetření štítné žlázy

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

Sekundární malignity

Riziko Ca prsu po radioterapii mediastina, podklíčků a axil (mammologické vyš., preferenčně UZ nebo MRI, event. mammografie) – kontroly **1x za 2 roky** (zahájit vyšetřování za 8 let po skončení léčby nebo od 40 let). Volba zobrazovací (screeningové) metody - dle příslušného mammologického pracoviště

Ca kolorekta (po radioterapii na oblast břicha)

Vyšetření zahájit za 8-10 let od radioterapie na oblast břicha, malé pánve a třísle; u pacientů > 50 let nebo > 40 let v případě vyššího rizika tumoru po léčbě

Gonadální toxicita

muži: spermioqram, hormonální hladiny – dle konzultace s endokrinologem stran event.substituce

ženy: sledování menstruačního cyklu a hormonálních hladin (FSH, LH, estradiol, fakultativně AMH).

V případě amenorhey a/nebo laboratorních známkách předčasné menopauzy (POF – předčasné ovariální selhání) odeslat na gynekologické pracoviště ke zvážení HRT.

Sekundární prevence ICHS

Kontrola lipidogramu (TAG, cholesterol, HDL, LDL), kontrola tělesné hmotnosti, glykémie a kontrola TK 1x ročně od 5. roku po skončení RT

Po léčbě	Vyšetření	Rok sledování									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Celkový stav	Anamnéza, fyz.vyš., KO + diff, CRP, FW	1× za 3 měsíce		1× za 6 měsíců			1× ročně dlouhodobě				
Sekundární malignity	Po radioterapii hrudníku: mamologické vyšetření	Zahájení 8 let od ukončení radioterapie (UZ vyš., při suspekci MR vyšetření) nebo od 40 let, 1×ročně dlouhodobě									
	Kolonoskopie ≥ 50 let (event. od 40 let u pac. s vyšším rizikem tumoru); dále i po RT břicha										X, dále à 10 let
Kardiovas-kulární onemocnění po léčbě antracykliny a/nebo radioterapii na hrudník	EKG a UZ srdce	1× ročně				X					X, dále à 5 let
	Zátěžové EKG										X, dále à 10 let
	Po radioterapii krku: UZ karotid										X, dále à 10 let
	TK, lipidogram, hmotnost, glykemie	1× ročně cestou praktického lékaře od 5. roku od ukončení terapie									
Endokrino-patie	Po radioterapii krku: TSH, při abn. fT3, fT4	1x ročně									
Amenorea/ předčasné ovariální selhání	Gynekologie, osteologie	Dle doporučení specialistů									
Plicní toxicita (bleomycin)		Funkční spirometrie + krevní plyny - 1 rok po terapii (dle zvažení), dále pouze při obtížích									

Literatura

1. Van Leeuwen FE, Ng AK. Late sequale in Hodgkin lymphoma survivors. *Hematological Oncology* 2017;35(S1):60-66.
2. Ng AK, Van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Sem Hematol.* July 2016;53(3)209-215.
3. 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.
4. Schaapveld M, Aleman BM, Van Eggermond AM et al. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015; 373(26): 2499-2511.
5. NCCN. Cog. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf Version I 2018.
6. 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(27): 3059-3067.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):579-86.
8. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003;14(1):123-130.
9. 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.
10. Hoppe RT, Mauch PM, Armitage JO et al. Hodgkin Lymphoma. 2nd Ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins 2007:Chapter 23 – Late Effects.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Marková J, Ballová V, Král Z et al. Pozdní následky Hodgkinova lymfomu. *Transfuzie a hematologie dnes* 2008;14(1):150-153.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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 TrialsClinical Lymphoma/myeloma/Leukemia 2005; 6(2):122-130.
19. Elbl L. Pozdní následky kardiotoxicity. *Kardiol Rev Int Med* 2017, 19(1): 22-29.
20. 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.

XX. Léčebné režimy

XX.1 Standardní chemoterapie

Obecné poznámky

- Podání chemoterapie a imunoterapie vychází ze standardních doporučení výrobců léků k jejich přípravě, ředění a způsobu aplikace.
- V přehledu léčebných schémat je uvedena pouze dávka léku a způsob aplikace.
- Při podání dose-denzních nebo dose-intenzivních režimů je podání G-CSF povinné.
- U ostatních režimů se řídí podání G-CSF v rámci primární profylaxe EORTC doporučeními (doporučováno u režimů s rizikem febrilní neutropenie > 20 %).
- Pegylovaný G-CSF (pegfilgrastim) lze použít k urychlení regenerace u intenzivních nestimulačních režimů – pro stimulaci kmenových buněk nutno podávat filgrastim.

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-COP (R-CVP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.den	
prednison	40	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
COPP				
cyklofosfamid	650	i.v.	1. a 8. den	à 4 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. a 8. den	
prokarbazin	100	p.o.	1. – 14. den	
prednison	40	p.o.	1. – 14. den	
Pozn: prokarbazin (Natulan) je dostupný pouze na mimořádný dovoz				
R-CHO(E)P 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1.den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1.den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
R-CHOP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 21, pouze interval podávání je 14 dní				à 2 týdny
G-CSF obligatorně - filgrastim 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
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +				
etoposid	100	i.v.	1.-3.den	à 2 týdny
CHOP-L pro NK/T lymfomy				
Cyklofosfamid	750	iv	1. den	á 3 týdny
Adriamycin	50	iv	1. den	
Vincristin	1.4 (max. 2 mg)	iv	1. den	
Dexamethason	10 absolutně	iv	1.-8. den	
L-asparagináza	6000 U	iv	2.-8. den	
<p><i>Pozn.:</i> při pozitivním intradermálním testu na E. coli je doporučena peg-asparagináza 2500 U/m² i.m. den 2</p> <p><i>Pozn.:</i> 6-8 cyklů, lokální radioterapie 50-56 Gy po 4.-6. cyklu</p>				
DA-EPOCH-R při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Rituximab	375	iv	1. den	á 3 týdny
Etoposid	50	iv	1.- 4. den	
Doxorubicin	10	iv	1.- 4. den	
Vincristin	0,4	iv	1.- 4. den	
Cyklofosfamid	750	iv	5. den	
Prednison	60	po	1.- 5. den, 2x denně	
<p><i>Pozn.:</i> Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuze, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m², atd.</p> <p><i>Pozn.:</i> Výše uvedenou infuzi nutno podávat do centrální kanyly</p> <p><i>Pozn.:</i> Cyklofosfamid v 1-hodinové infuzi</p> <p><i>Pozn.:</i> filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC > 5x10⁹/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6</p> <p><i>Pozn.:</i> kontrola KO+diff 2x týdně</p> <p><i>Pozn.:</i> 6-8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise).</p> <p>U HIV-pozitivních pacientů: Rituximab 375 mg/m² den 1+5, Methotrexát 12 mg intratekálně den 1+5 od 3. cyklu (6 dávek), 3-6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise)</p> <p>Úpravy dávkování:</p> <p>Nadir ANC nepoklesne pod 0,5x 10⁹/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %</p> <p>Nadir ANC <0,5x 10⁹/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu</p> <p>Nadir ANC <0,5x 10⁹/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25x10⁹/l alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %</p> <p>Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:</p> <p>Nadir ANC <0,5x 10⁹/l nebo nadir trombocytů <25x10⁹/l po 2-4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 25 %</p> <p>Nadir ANC <0,5x 10⁹/l nebo nadir trombocytů <25x10⁹/l po ≥5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamidu o 50 %</p>				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-megaCHOP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	1. cyklus 2000, 2. a 3. cyklus 3000	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	75	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	60	p.o.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den (první dva cykly i 14. den)	
Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2-4) či s velkou nádorovou náloží zvážit prefázi Vincristin – Prednison : jednorázově VCR 2 mg + Prednison 60 mg/m ² po 5 dní, poté zahájit CHT				
Uromitexan 1,5g/m ² i.v. : 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosafamidu 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.				
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				
R-FCM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	25	i.v.	1.- 3. den	à 4 týdny
cyklofosfamid	200	i.v.	1.- 3. den	
mitoxantron	8	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-FND při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
fludarabin	25 (40)	i.v. (p.o.)	1.- 3. den	à 4 týdny
mitoxantron	10	i.v.	1. den	
dexamethason	20 mg/den	i.v.	1.- 5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
DRC pro WM (Dimopoulos 2007)				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny 6 – 8 cyklů
cyklofosfamid	100 2x denně	p.o.	1. – 5. den	
dexametazon	20 mg fixní dávka	i.v.	1. den	

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BR				
rituximab	375*	i.v.	1. den	à 4 týdny 6 cyklů
bendamustin	90	i.v.	1. – 2. den	
* V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m ²				
RCD (pro SLL/CLL)				
rituximab	375 (od 2.cyklu 500)	i.v.	1. den	à 3 týdny 6 cyklů
cyklofosfamid	750	p.o.	1. den	
dexametazon	40 mg fixní dávka	p.o. nebo i.v.	1.- 4. den + 10.- 13.den	
ABVD				
doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 4 týdny
bleomycin	10	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	
BEACOPP eskalovaný				
cyklofosfamid	1250	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	35	i.v.	1. den	
etoposid	200	i.v.	1.- 3. den	
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 > 2x10 ⁹ /l nebo				
Pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15x10 ⁹ /l)				

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				

XX.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-ICE při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	100	i.v.	1. - 3. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v. 24 hod	2. den	
karboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
uroprotektce: mesna (100 % dávky ifosfamidu) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidu, podávat po celou dobu infuze 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 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10 ⁹ /l				
<i>nebo</i>				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 4. den jednorázově s.c.				
R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1. den	à 3 týdny
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexametazon	40	i.v.	1. - 4.den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně				
filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10 ⁹ /l				
<i>nebo</i>				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.				
R-ESAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	60	i.v.	1. – 4. den	à 3 týdny
cisplatina	25	i.v.	1. – 4. den	
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5. den	
methyprednisolon	500 mg/den	i.v.	1. – 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně				
filgrastim 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4x10 ⁹ /l				
<i>nebo</i>				
pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s.c.				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-HAM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2.- 3.den	
mitoxantron	10	i.v.	3.- 4.den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 10 µg/kg od 9.dne chemoterapie (5. den od skončení kúry) v rámci mobilizace PKB s následnou separací PKB (pokud se nejedná o separační kúru, stačí 5 µg/kg) <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 5. den s.c.				
R-GDP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.- 4. den	
cisplatina	75	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GD při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametason	40 mg fixní dávka	i.v.	1.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-GIFOX při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	2. den	à 3 týdny
ifosfamid	5000	i.v.	3. den*	
mesna	5000	i.v.	3. den**	
oxaliplatina	130	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c.jednorázově 4. den s.c. *) u nemocných > 65 let frakcionovaně 3. – 5. den **) podání zahájit 30 min před ifosfamidem				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-DHAOx (při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny)				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny
oxaliplatin	130	i.v.	1. den	
cytosin-arabinosid	2000 2x denně	i.v.	2. den	
dexamethason	40	i.v.	1.- 4. den	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.)				
pozn.: při použití u starších nemocných nutná redukce dávek!!!				
R-IVAM				
rituximab	375	i.v.	1. den	Jednorázově v rámci sekvenčního protokolu
cytarabin	100	i.v.	1.- 3. den	
ifosfamid	1500	i.v.	1.- 5.	
mesna	400	i.v.	1.- 5.*	
etoposid	150	i.v.	1.- 3. den	
methotrexát	3000	i.v.	5. den**	
+ obligatorně G-CSF filgrastim 5 µg/kg od 10. dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 10. den s.c., resp. po vyloučení methotrexátu *) 30 min. před podáním, 4. a 8. hodinu po podání ifosfamidu **) podání ve 24-hodinové KIN, v případě vysokého rizika CNS postižení ve 3-hodinové infúzi. Standardní hydratace, alkalizace moči a rescue i.v. kalcium folinátem				
Ara-C + dexametazon				
cytosin-arabinosid	2000* 2x denně	i.v.	1. a 2. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka*	p.o.	1. – 4. den	
*) redukce dávek u nemocných > 65 let: ara-C 1000 mg/m ² dexametazon 10 mg/den				
Etoposid + Dexametazon				
etoposid	100	p.o.	1. – 5. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka	p.o.	1. – 5. den	
IGEV				
ifosfamid	2000 mg/m ²	i.v.	1. – 4. den	à 3 týdny
mesna	2600 mg/m ²	i.v.	1. – 4. den	
gemcitabin	800 mg/m ²	i.v.	1. – 4. den	
vinorelbin	20 mg/m ²	i.v.	1. den	
prednison	100mg	p.o.	1. – 4. den	

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
BEGEV				
bendamustin	90	i.v.	2. – 3. den	à 3 týdny celkem 4 cykly
gemcitabin	800	i.v.	1. a 4. den	
vinorelbin	25	i.v.	1.den	
G-CSF obligatorně				
IVE				
ifosfamid	3 g/m ² /24 hod	i.v.	1. – 3. den	à 3 týdny
mesna	1,8 g/m ²	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidu	
	3 g/m ² /d	i.v.	1. – 3. den	
	5,4 g/m ²	i.v.	12 hodin po ifosfamid	
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 $1,0 \times 10^9/l$ Nemobilizační cykly: G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7 Mobilizační cykly: G-CSF 300 µg denně s.c. ode dne 5				
R-BAC				
bendamustin	70	i.v.	1.-2.den	à 4 týdny
cytarabin	800	i.v.	2.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-BAC 500				
bendamustin	70	i.v.	1.-2.den	à 4 týdny
cytarabin	500	i.v.	2.- 4. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				

XX.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
R-CODOX-M/IVAC pro pacienty do 65 let při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny			
a) R-CODOX-M			
rituximab	375	i.v.	1.+10. den
cyklofosfamid	800	i.v.	1.-2. den
doxorubicin	50	i.v.	1. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	1. a 10. den
cytosin-arabinosid	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den, 3. den pouze u vysokého rizika
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den 3. den pouze u vysokého rizika
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den
leukovorin	15 mg fixní dávka	24 hod po i.t. MTX	
metotrexát	3000	i.v. kontinuálně/24 hod.	10. den
leukovorin	200	i.v.	po skončení aplikace MTX
leukovorin	15	i.v. každých 6 hodin do poklesu hladiny MTX <0,05 µmol/l	
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 3. do 8.dne <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 3. den kúra se podává se cestou centrálního žilního katetru , nutná alkalizace moči (pH>7,5) po celou dobu podávání MTX až do ukončení rescue fáze, kontroly pH po 2 hod. kontroly hladiny MTX ve 24. a 48. hod. po skončení MTX – pokud je hladina MTX >3 µmol/l ve 24. hod. nebo >0,3 µmol/l ve 48. hod., nutno podat Leucovorin 50 mg i.v. po 6 hod., dokud hladina MTX neklesne <0,05 µmol/l			
b) R-IVAC			
rituximab	375	i.v.	1.a 10. den
etoposid	60	i.v.	1. – 5. den
ifosfamid	1500	i.v.	1. – 5. den
uromitexan	1500	i.v. společně s ifosfamidem a poté každé 3hod., celkem 7dávek	1. – 5. den
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	5.den
hydrocortison	50 mg fixní dávka		5.den
cytosin-arabinosid	2000	i.v. 2x denně (á12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den			

Nutno aplikovat oční kapky jako prevence poškození (kortikoid, umělé slzy)

Další cyklus v rámci protokolu CODOX-M/IVAC bude zahájen po vzestupu granulocytů $>3 \times 10^9/l$ a trombocytů $>100 \times 10^9/l$. **Redukce dávek nejsou přípustné!**

Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intrathékální terapie v prvním cyklu:

- v R-CODOX-M: ARA C 50mg i.t. den 5 a Metotrexát 12mg i.t. den 10
- v cyklu R-IVAC: ARA C 50mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12mg 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 cyklofosfamidů (CFA): 400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA Hydratace při CFA: p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)			
b) R-HD araC			
rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000 <i>nebo</i> 2000 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (celkem 4 dávky)	1. a 2.den
G-CSF obligatorně filgrastim 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., <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den			
b) 2. část (cyklus 2, 4, 6, 8)			
rituximab	375	i.v.	2.a 8. den v cyklu 2 a 4
metotrexát leukovorin	1000 50	i.v. kontinuálně 24 hod. i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v. á 6 hod. celkem 8x nebo do poklesu hladiny MTX <0,1 µmol/L	1.den
cytosin-arabinosid	3000	i.v. 2x denně po 12 hodinách	2. -3.den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně filgrastim 5 µg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., <i>nebo</i> pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den			
Poznámky k léčbě Burkittova lymfomu			
<ul style="list-style-type: none"> • i.v. hydratace, alkalizace moči, allopurinol, bikarbonát sodný • podává se cestou centrálního žilního katetru • Rituximab celkem 8 dávek podaných v prvních 4 cyklech léčby • CNS profylaxe – MTX i.t. 12 mg den 2 a AraC 100 mg i.t. den 7 nebo 8 každého cyklu 			
Počet profylaktických i.t. aplikací dle rizika (Vysoké LDH a vysoký prolif. index S+G2M ≥14%)			Počet aplikací
Vysoké riziko (elevace LDH a/nebo S+G2M)			8
Intermediární riziko (1 RF neznámý)			8
Nízké riziko (bez rizikových faktorů)			6
<ul style="list-style-type: none"> • další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50 tis. • další cyklus á 21dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech >3000 a trombocytech >50 tis. • redukce AraC na 1 g/m² u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 µmol/l či hladině metotrexátu >20 µmol/l na konci 24hodinové infúze 			

- redukce vincristinu na 1mg i.v. při hladině bilirubinu >2mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr.2+
- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu > 2-3 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 2x1 tbl 3x týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážít ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol

Poznámky k léčbě lymfoblastového lymfomu

- celkem 8 cyklů léčby á 21dny, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14.dne)
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC)
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) bez ohledu na to, zda je v mediastinu reziduum

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1-5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m² p.o. nebo i.v.v **jediné dávce 1x týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg 3x denně, cykly á 28 dní, podání v měsících 1-5, 8-17, 20-30. **S 6-MP se nesmí podávat Milurit.**
- úprava dávek udržovací medikace: granulocyty kolem 1x10⁹/l, trombocyty > 40x10⁹/l, bilirubin < 30 μmol/l, ALT, AST <4 násobek normy.
- profylaxe: Biseptol 2x1 tbl 3x týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby**, acyklovir, zvážít ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů.

Intenzifikace

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** 375 mg/m² i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 ≥ 20%)
- **Metotrexát** 100 mg/m² i.v. den 1 1x týdně 4x v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1x týdně 4x v měsících 7 a 19

XX.4 Přípravné režimy pro transplantace

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Den podání
Slavinův režim		
fludarabin	30	-10 až -5
busulfan	4 mg/kg	-9 až -8
ATG	5 – 10 mg/kg	-4 až -1
Imunosuprese: CyA/MTX		
Flu/Cy		
fludarabin	25	-5 až -3
cyklofosamid	400	-5 až -3
Imunosuprese: CyA/ (MTX)		
Cisplatina-AraC-fludarabin		
cisplatina	25 (v kontinuální infuzi)	-6 až -3
fludarabin	30	-4 až -3
cytosin-arabinosid	500-1000	-4 až -3
BEAM		
BCNU	300	-6
etoposid	200	-5 až -2
cytosin-arabinosid	200 (2x denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1
BCNU - thiotepa pro CNS lymfomy		
BCNU	400	-6
Thiotepa	5 mg/kg (2x denně, tedy 4 dávky)	-5 a -4

XX.5 Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové			
Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Podání	
5x R-MPV (po 14 dnech)			
rituximab	500	den 1	
metotrexát	3500 ve 2hod infúzi	den 2	
leukovorin	20-25 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1×10^{-8} mg/dL	
	40 mg à 4 hod	při toxických hladinách MTX	
vinkristin	1,4 (max 2,8)	den 2	
prokarbazin	100	7 dní v 1., 3. a 5. cyklu (liché cykly léčby)	
metotrexát	12 mg i.t.	mezi dnem 5 a 12 každého cyklu u pacientů s pozitivní cytologií likvoru	
Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500-2500 mg/m ² G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg/den: <ul style="list-style-type: none"> • 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) <i>nebo</i> • 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX $<1 \times 10^{-8}$ mg/dL (sudé cykly) 			
Restaging			
CR	PR		SD,PD
	2x R-MPV		
	Restaging		
	CR	PR	
RT mozku 23,4 Gy		RT mozku 45 Gy	
vysokodávkované Ara-C	3g /m² (maxim. dávka 6 g) den 1,2	2 cykly s odstupem 4 týdnů	
G-CSF: filgrastim 5µg/kg/den: zahájit 48 hodin po infuzi cytarabinu v den 2, aplikace 5-10 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.			

Schéma dle IESLG			
Metotrexát	3,5 g/m ²	i.v.	den 1
ARA C	2 g/m ² (1hod. inf.) á 12h.		den 2 a 3 (tj. celkem 4 dávky)
celkem 4 cykly á 3 týdny			
Restaging			
CR, PR, SD			PD
2x HD MTX/HD ARA C			
Restaging			
CR	PR	SD	
36 Gy (redukce nebo vynechání u pacientů > 60 let)	36 Gy + boost 9 Gy na ložisko tumoru	40 Gy + boost 9 Gy na ložisko tumoru	

MATRIX (dle studie IELSG43)	
Rituximab 375 mg/ m ² /d (d 0, 5) MTX 3,5 g/m ² (d1) AraC 2x2 g/m ² /d (d2-3) Thiotepa 30 mg/m ² (d4)	
celkem 2 cykly á 3 týdny	
zhodnocení odpovědi	
CR / PR / SD	PD
sběr PBSC	WBRT 40 Gy
Rituximab 375 mg/m ² /d (d 0, 5) MTX 3,5 g/m ² (d1) AraC 2x2 g/m ² d (d2-3) Thiotepa 30 mg/m ² (d4)	
celkem 2 cykly á 3 týdny	
zhodnocení odpovědi	
CR / PR	SD / PD
Konsolidace ASCT	Radioterapie
BCNU 400 mg/m ² (d-6) Thiotepa 2x 5 mg/kg/d (d-5-(-4)) + ASCT (d0)	

Režim MARIETTA			
Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Podání	
2x R-CHOP-21 (u nově diagnostikovaných pacientů - není povinný)			
2x MATRIX			
rituximab	500	den 0	
metotrexát	3500: - 500 v 15min. infúzi - 3000 ve 3hod. infúzi	den 1	
leukovorin	15 mg à 6 hod	24 hod. po podání MTX nejméně 72 hodin nebo do poklesu hladiny MTX po 1×10^{-8} mg/dL	
cytarabin	2 g á 12 h (4 dávky) ve 3 h infusích	den 2+3 (celkem 4 dávky)	
thiotepa	30 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 intratekálně (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		2x R-ICE	
1x R-ICE (rozpis viz výše)			
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**
 - MTX 12 mg + araC 50 mg + hydrocortizon 40 mg den 1+8
 - thiotepa 10 mg + rituximab 25 mg den 4 + 11
- á 28 dní

Pozn.: Rozpis R-ICE viz Záchrané (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/m ²	podání
BCNU	400	v 500 ml FR v 1-hod infusi den -6
thiotepa	5 mg/kg	ve 250 ml FR ve 2-hod infusi den -5 a -4 á 12 hod (celkem 4 dávky)

Infuse PBPC den 0

Modifikace režimu MARIETTA dle toxicity:

1. Hematologická toxicita: pouze v případě grade IV (neutrofilů <500/mm³, trombocyty pod 25 000/mm³) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

- redukce dávky AraC či ifosfamidů o 25 % vůči předchozímu cyklu

2. Jiná toxicita:

Toxicita	Grade 3		Grade 4	
	MATRIX	R-ICE	MATRIX	R-ICE
Kardiovaskulární	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit
Koagulace	Beze změny	Beze změny	25% redukce AraC	25% redukce ifosfamidů
Gastrointestinální	Beze změny	Beze změny	25% redukce metotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik
Renální	25% redukce methotrexátu	25% redukce všech cytostatik	25% redukce methotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik
Hepatální	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik	25% redukce všech cytostatik
Plicní	Beze změny	Beze změny	25% redukce methotrexátu a araC	25% redukce všech cytostatik

Protokol pro relapsy CNS lymfomů dle Korfela		
Léčivo	Dávka	Den podání
2x MTX/IFO/DEP		
metotrexát	4 g/m ² i.v.	den 1
ifosfamid	2 g/m ² i.v.	den 3-5
lipozomální cytarabin	50 mg intratekálně	den 6
dexametason	2x 4mg p.o.	den 6-10
Podpurná terapie: <ul style="list-style-type: none"> • intenzivní hydratace • alkalizace moči, • Leukovorin 30 mg/m² á 6 hod po 24 hod. od zahájení HD MTX 		
HD AraC/TT/DEP (u pacientů v progresi hned po 1. cyklu)		
cytarabin	3 g/m ² i.v.	den 1-2
thiotepa	40 mg/m ² i.v.	den 2
lipozomální cytarabin	50 mg intratekálně	den 3
dexametason	2x 4mg p.o.	den 3-7
MR mozku restaging – 22. den cyklu 3		
Mobilizace PKB - G-CSF 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		

XX.6 Vybraná schémata chemoterapie pro děti a dospívající

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
AVPC = DBVE z původního protokolu POG pro nízké riziko 9426			
doxorubicin	25	i.v.	den 1 a 15
bleomycin	10 IU/m ²	i.v.	den 1 a 15
vinkristin	1,5	i.v.	den 1 a 15
etoposid	100	i.v.	dny 1 - 5
ABVE-PC			
doxorubicin	25	i.v.	den 1 a 2
bleomycin	5 IU/m ² 10 IU/m ²	i.v.	den 1 den 8
vinkristin		i.v.	den 1 a 8
etoposid	125	i.v.	dny 1-3
prednison	40	p.o.	dny 1-7
cyklofosfamid	800	i.v.	den 1
DECA			
dexametazon	10	i.v.	den 1 a 2
etoposid	100	i.v.	den 1 a 2
cytosin-arabinosid	3000	i.v.	den 1 a 2
cisplatina	90	i.v.	den 1
OEPA			
prednison	60	p.o.	den 1 - 15
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1, 8 a 15
doxorubicin	40	i.v.	den 1 a 15
etoposid	125	i.v.	den 1 - 5
COPP			
prednison	40	p.o.	den 1 - 15
prokarbazin	100	p.o.	den 1 - 15
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1 a 8
cyklofosfamid	500	i.v.	den 1 a 8
COPDAC			
prednison	40	p.o.	den 1 - 15
dakarbazin	250	i.v.	den 1 - 3
vinkristin	1,5 (max. 2,0 mg)	i.v.	den 1 a 8
cyklofosfamid	500	i.v.	den 1 a 8

XXI. Vybrané informace k cílené/biologické léčbě

Cílem níže uvedeného přehledu je shrnout aktuální postavení nových molekul v léčbě lymfomů. Přehled odkazuje na aktuální stav z hlediska registrace a schválení léků. Aktuální stav z hlediska registrace a úhrady nutno sledovat na stránkách SÚKL. Uvedené informace představují stav k **1. 8. 2018**. Na tomto místě je nutno podotknout, že ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Za stejných podmínek může použít i neregistrovaný léčivý přípravek. Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným výše.

XXI.1 Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰Yttriem

Indikace: Ibritumomab tiuxetan s radioaktivním ⁹⁰Yttriem je určen k léčbě relabujícího/refrakterního folikulárního lymfomu při selhání předchozí léčby chemoterapie s rituximabem (relaps, nedostatečná odpověď na léčbu 1. linie) dospělých pacientů.

Dostupnost: V současné době nemá schválenou úhradu a ve všech případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb. Podání je v současnosti možné pouze v [CIHP](#). Pro nemocné pojištěné u VZP je podáván pouze ve FN Olomouc (Hematoonkologická klinika) a VFN Praha (1. interní klinika).

XXI.2 Brentuximab vedotin

Indikace: Brentuximab vedotin je indikován u pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.

Brentuximab vedotin je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL) a dále pro nemocné s CD30 pozitivním relabujícím/refrakterním primárním kožním T lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii.

Brentuximab vedotin je indikován u pacientů s vysokým rizikem relapsu po ASCT (refrakterní na 1. linii léčby nebo pacienti s relapsem do 12 měsíců od předchozí léčby, pacienti, kteří měli nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET, extranodální onemocnění u relapsu před ASCT, B symptomy u relapsu před ASCT, pacienti, kteří měli dvě nebo více předchozích záchranných terapií) je indikována **konsolidační léčba brentuximab vedotinem** do maximálního celkového počtu 16 cyklů. Existují data i o úspěšném opakování léčby brentuximab vedotinem.

U nemocných s Hodgkinovým lymfomem st. III a IV byl v rámci léčby 1. linie prokázán benefit přidání brentuximab vedotinu k chemoterapii AVD oproti chemoterapii [ABVD](#). V této indikaci je BV registrován zatím jen v USA

Dostupnost: V současné době nemá schválenou úhradu a ve všech případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.3 Ibrutinib

Indikace: Ibrutinib je indikován u pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním typu CLL/SLL, u nemocných s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk a u nemocných v 1. linii CLL/SLL s prokázanou mutací/delecí 17p-. Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo MZL (v těchto indikacích ale není registrován).

Dostupnost:

Ibrutinib v monoterapii je hrazen u dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním typu CLL/SLL o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří splňují **alespoň jedno** z následujících kritérií:

- jsou refrakterní na poslední léčbu;
 - došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby;
 - došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemoimunoterapii;
 - podstoupili alespoň jednu předchozí linii léčby a je u nich prokázaná mutace TP53 nebo del17p.
- Přípravek je hrazen do progrese onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity.

Pacienti nesmějí být souběžně léčeni warfarinem ani silnými inhibitory CYP3A1/5

Ve všech ostatních případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.4 Idelalisib

Indikace: Idelalisib je v **kombinaci s rituximabem** indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím onemocněním typu SLL/CLL kteří buď podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu nebo v první linii léčby při výskytu delece 17p nebo mutace TP53 u pacientů, u nichž není vhodná žádná jiná léčba, a dále v **monoterapii** u nemocných s folikulárním lymfomem, který je refrakterní na dvě předchozí linie léčby.

Dostupnost:

Idelalisib je hrazen u nemocných s relabující nebo refrakterní CLL/SLL a výkonnostním stavem 0-2 dle ECOG předléčených alespoň jednou linií chemo(imuno)terapie, u kterých došlo k časné progresi/relapsu (do 24 měsíců od ukončení předchozí terapie) a u kterých není vhodná další léčba cytotoxickou chemo(imuno)terapií, a to s ohledem na nepříznivou cytogenetiku (delece p17/mutace TP53) nebo na celkový zdravotní stav pacienta (komorbidita, vysoký věk). Léčba idelalisibem je hrazená do progrese onemocnění (tj. i po vyčerpání předepsaných cyklů rituximabu) nebo do nepřijatelné toxicity.

Ve všech ostatních případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.5 Lenalidomid

Indikace: Lenalidomid je indikován v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z plášťových buněk. Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo relabujícím MZL (v těchto indikacích ale není registrován).

Dostupnost:

V současné době nemá schválenou úhradu a ve všech případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.6 Romidepsin

Indikace: Romidepsin je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním kožním T-lymfomem a periferním T-lymfomem, kteří obdrželi minimálně 1 systémovou terapii (v této indikaci ale není registrován).

Dostupnost:

V současné době nemá schválenou úhradu a ve všech případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.7 Bendamustin

Indikace: Bendamustin lze zvážit u pacientů s indolentními lymfomy typu folikulárního lymfomu, lymfomu z plášťových buněk, marginální zóny nebo lymfomu typu LPL a CLL/SLL, v kombinaci s rituximabem. Schválen je v první linii u folikulárních lymfomů v kombinaci s rituximabem a v první linii léčby lymfomu typu SLL/CLL. V relapsu onemocnění a u všech ostatních typů indolentních lymfomů se jedná o off label indikaci. Dále je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s obinuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem.

Dostupnost:

Bendamustin je hrazen v první linii léčby chronické lymfocytární leukémie (stádia B nebo C dle Bineta) u pacientů, kteří mají ve zdravotnické dokumentaci uvedenou nevhodnost nebo kontraindikaci režimů chemoterapie obsahujících fludarabin a v první linii léčby folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia v kombinaci s rituximabem.

Ve všech ostatních případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.8 Obinutuzumab

Indikace: Obinutuzumab je v kombinaci s chlorambucilem indikován u starších, komorbidních nemocných s lymfomem typu SLL/CLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu. Obinutuzumab je v kombinaci s [bendamustinem](#) indikován u pacientů s rituximab refrakterním folikulárním lymfomem; u pacientů, kde bylo touto léčbou dosaženo CR nebo PR, je indikována udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let. Obinutuzumab v kombinaci s chemoterapií prokázal klinickou efektivitu i v první linii léčby nemocných s folikulárním lymfomem.

Dostupnost: Obinutuzumab je v kombinaci s chlorambucilem hrazen pro léčbu pacientů s CLL/SLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu.

Ve všech ostatních případech je nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.9 Venetoclax

Indikace: Venetoclax je indikován v monoterapii pro léčbu pacientů s **CLL/SLL s delecí 17p nebo mutací genu TP53** pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala nebo **s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53**, u kterých došlo k prokazatelnému selhání léčby chemoimunoterapií i inhibitory dráhy B-buněčného receptoru ([ibrutinib](#) nebo [idelalisib](#)).

Dostupnost: V současné době nemá schválenou úhradu a **ve všech případech je nutné** schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.10 Nivolumab

Indikace: Nivolumab je indikován k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a po ní následující léčbě [brentuximab vedotinem](#) nebo po autologní transplantaci u nemocných dosud [brentuximab vedotinem](#) nepředléčených.

Dostupnost: Nivolumab bude v této indikaci dočasně hrazen od 1. 9. 2018

XXI.11 Pembrolizumab

Indikace: Pembrolizumab je indikován pro nemocné s relabujícím/refrakterním Hodgkinským lymfomem, u nichž selhala ASCT a [brentuximab vedotin](#) nebo u kterých není ASCT vhodná a [brentuximab vedotin](#) selhal.

Dostupnost: V současné době nemá schválenou úhradu a **ve všech případech je nutné** schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.12 Copanlisib

Indikace: Copanlisib je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním folikulárním lymfomem, který byl léčen minimálně dvěma předchozími liniemi léčby. Lék zatím není v Evropě pro tuto indikaci registrován.

Dostupnost: V současné době nemá schválenou úhradu a **ve všech případech je nutné** schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.13 Bortezomib

Indikace: Bortezomib je kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk. Bortezomib dále prokázal klinickou efektivitu u nemocných s relabujícím MCL a Waldenstromovou makroglobulinémií.

Dostupnost: V současné době nemá schválenou úhradu a **ve všech případech je nutné** schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.14 Akalabrutinib

Akalabrutinib je indikován u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk. Lék byl zatím schválen jen v USA, v Evropě zatím není registrován.

Dostupnost: V současné době nemá schválenou úhradu a **ve všech případech je nutné** schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

XXI.15 Léčba pomocí chimerického antigenního receptoru T lymfocytů (CAR, CAR-T)

Při léčbě pomocí technologie nazývané CAR / CAR-T se využívá schopnosti imunitního systému rozpoznat a eliminovat příslušný antigen. Po izolaci T lymfocytů pacienta se do jejich DNA pomocí lentivirového vektoru integruje chimerní antigenní receptor a takto pozměněné lymfocyty se po namnožení vrátí zpět do krevního oběhu pacienta. V současné chvíli se z výsledků klinických studií zdá nejperspektivnější využití CAR-T namířených proti znaku CD19 přítomnému na B lymfocytech. Nejzralejší výsledky klinických studií jsou k dispozici u diagnóz ALL a DLBCL. Prvními komerčně využitelnými látkami, zatím však pouze v USA, se staly **axicabtagene ciloleucel** a **tisagenlecleucel**. K datu vydání těchto doporučení nebylo u Evropské lékové agentury probíhající registrační řízení pro žádný z CAR-T dosud ukončeno.

XXII. Kontaktní adresy

XXII.1 Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny

Datacentrum KLS I. interní klinika – klinika hematologie VFN Praha, U Nemocnice 2 128 00Praha 2 Fax: 224 963 117, 224 962 120		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
Ing. Markéta Petrová	224 962 676	petrova@lymphoma.cz
Mgr. Marie Trnková	224 962 528	trnkova@lymphoma.cz
Mgr. Petra Blahovcová	224 962 534	blahovcova@lymphoma.cz
Jitka Dlouhá, DiS.	224 962 528	dlouha@lymphoma.cz

XXII.2 Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) pro dospělé

Interní hematologická a onkologická klinika Fakultní nemocnice Brno Jihlavská 20 625 00 Brno		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prof. MUDr. J. Mayer, CSc.	532 233 642	mayer.jiri@fnbrno.cz
MUDr. Z. Král, CSc.	532 233 642	kral.zdenek@fnbrno.cz
MUDr. D. Šálek, Ph.D.	532 233 515	salek.david@fnbrno.cz
doc. MUDr. A. Janíková, Ph.D.	532 233 877, 554	janikova.andrea@fnbrno.cz
MUDr. L. Šmardová	532 233 559, 515, 513	smardova.lenka@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie, IV. Interní hematologická klinika Fakultní nemocnice a LF UK Hradec Králové Sokolská 581 500 05 Hradec Králové Fax: 495 832 011		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
MUDr. D. Belada, Ph.D.	495 832 159	david.belada@seznam.cz
MUDr. M. Šimkovič, Ph.D.	495 832 886	simkovicm@gmail.com
MUDr. A. Sýkorová, Ph.D.	495 833 846	ali.sykorova@seznam.cz
MUDr. P. Štěpánková	495 833 846	stepapav@seznam.cz
doc. MUDr. L. Smolej, Ph.D.	495 834 688	smolej@seznam.cz
MUDr. P. Vodárek	495 833 848	pavel.vodarek@fnhk.cz
MUDr. V. Vosáhllová	495 834 613	vladka.vosahlova@seznam.cz

I. Interní klinika Všeobecná fakultní nemocnice v Praze U nemocnice 2 128 00 Praha 2		
Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prof. MUDr. M. Trněný, CSc.	224 962 061	trneny@cesnet.cz
MUDr. J. Šálková, CSc.	224 962 542	jana.salkova@vfn.cz
MUDr. K. Benešová, CSc.	224 962 310	katerina.benesova@hotmail.com
MUDr. J. Karban, CSc.	224 966 325	josef.karban@vfn.cz
doc. MUDr. P. Klener	224 966 398	pavel.klener@gmail.com
prim. MUDr. J. Kořen	224 962 310	jan.koren@vfn.cz

**Interní hematologická klinika
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
Šrobárova 50
100 34 Praha 10
Fax: 267 163 058**

<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prof. MUDr. T. Kozák, Ph.D., MBA	267 162 292	kozak@fnkv.cz
doc. MUDr. J. Novák, Ph.D.	267 163 530	novakjan@centrum.cz
MUDr. J. Marková	267 162 886	markova@fnkv.cz
MUDr. H. Móciková, Ph.D.	267 163 554	heidi.mocikova@seznam.cz

**Hematoonkologická klinika
Fakultní nemocnice Olomouc
I.P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
Fax: 585 428 102**

<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prof. MUDr. T. Papajik, CSc.	588 442 878	papajik@fnol.cz
MUDr. L. Raida, Ph.D.	588 442 880	raida@fnol.cz
doc. MUDr. V. Procházka, Ph.D.	588 444 330	vit.prochazka@fnol.cz
MUDr. Z. Kubová	588 444 221	kubovaz@seznam.cz
Mgr. V. Kajaba, Ph.D. Datacentrum HOK FN Olomouc	588 442 532	kajabav@fnol.cz

**Hemato-onkologické oddělení
Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
Fax: 377 103 719, 377 104 623**

<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. P. Jindra, Ph.D.	377 104 628	jindra@fnplzen.cz
doc. MUDr. D. Lysák	377 103 722	lysak@fnplzen.cz

**Ústav hematologie a krevní transfuze
U nemocnice 1
128 20 Praha 2**

<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. Veronika Válková, CSc.	221 977 182	veronika.valkova@uhkt.cz

XXII.3 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		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. J. Pirnos	387 875 021	pirnos@nemcb.cz

Radioterapeuticko - onkologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole V Úvalu 84 150 06 Praha 5 Fax: 224 434 720		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. K. Kopečková	224 434 750	kkubackova@seznam.cz

Klinika hematoonkologie Fakultní nemocnice Ostrava 17. listopadu 1790 708 52 Ostrava Poruba fax: +420 597 374 156		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. J. Duraš	597 372 214	juraj.duras@fno.cz
MUDr. J. Gumulec	597 374 195	jaromir.gumulec@fnspo.cz
MUDr. A. Ligová	597 374 566	sligova@yahoo.com
datacentrum Mgr. Martina Janušková	597 372 095	martina.januszkova@fno.cz

Radioterapeutické oddělení Masarykova nemocnice V podhájí 21 401 13 Ústí n/Labem Fax: 475 683 263		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. M. Lysý	477 113 260	milan.lysy@mnul.cz
MUDr. J. Pukyová	477 113 266	pukyova@yahoo.com
MUDr. J. Ullrychová	477 113 266	jana.ullrychova@kzcr.cz

XXII.3.1

Komplexní onkologické centrum Nový Jičín Revoluční 214/35 Hematologické oddělení 741 01 Nový Jičín Fax: +420 556 794 137		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
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		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prim. MUDr. Jiří Bartoš, MBA	485 312 639	jiri.bartos@nemlib.cz
MUDr. Lucie Barsová	485 312 267	lucie.barsova@nemlib.cz

XXII.4 Dermatologická centra s možností preskripce bexarotenu pro léčbu T-lymfomů

Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady Šrobárova 50 100 34 Praha 10		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA	724 177 767	avemedita@email.cz
MUDr. Jiří Ettler	724 177 767	lymfom@fnkv.cz

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice v Motole V Úvalu 84 150 06 Praha 5		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prim. Alena Machovcová, Ph.D., MBA	724 068 037	alena.machovcova@fnmotol.cz

I. Dermatovenerologická klinika Fakultní nemocnice U Sv. Anny v Brně Pekařská 53 656 91 Brno		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.	739 082 989	vladimir.vasku@fnusa.cz

Kožní oddělení Fakultní nemocnice Ostrava 17. listopadu 1790 708 52 Ostrava Poruba		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prim. MUDr. Yvetta Vantuchová, Ph.D.	603 144 969	yvetta.vantuchova@fno.cz

XXII.5 Centra poskytující komplexní péči včetně transplantační dětem a dospívajícím

Klinika dětské hematologie a onkologie Fakultní nemocnice v Motole V Úvalu 84 150 06 Praha 5 Fax: 224 436 420		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. Edita Kabičková, Ph.D.	224 436 401	edita.kabickova@lfmotol.cuni.cz

Klinika dětské onkologie Dětská fakultní nemocnice s poliklinikou Černopolní 9 662 63 Brno		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.	532 234 600 532 234 614	sterba.jaroslav@fnbrno.cz

XXII.6 Referenční pracoviště patologie

Pracoviště	Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
FN Motol	prof. MUDr. R. Kodet, CSc.	224 435 601	roman.kodet@lfmotol.cuni.cz
	MUDr. V. Campr	224 435 619	vcampr@yahoo.com
	MUDr. J. Soukup	224 435 629	jan.soukup@lfmotol.cuni.cz
	MUDr. Z. Prouzová	224 435 622	Zuzana.Prouzova2@fnmotol.cz
FN Plzeň	prof. MUDr. L. Boudová, Ph.D.	377 104 644	boudova@medima.cz
	MUDr. J. Kuntscherová	377 402 511	kuntscherova@fnplzen.cz
	prof. MUDr. M. Michal	603 835 353	michal@medima.cz
VFN Praha	MUDr. J. Striteský	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
FN HK	MUDr. P. Kašparová, Ph.D.	495 832 287	benespet@seznam.cz
	MUDr. M. Nová	495 832 461	nova.marketa@seznam.cz
	MUDr. K. Kamarádová	495 832 898	kamaradova@gmail.com
FN Brno	MUDr. M. Moulis	532 232 258	mmoulis@fnbrno.cz
	doc. MUDr. L. Křen, Ph.D.	532 232 505	lkren@fnbrno.cz
FN Olomouc	doc. MUDr. M. Tichý, CSc.	585 632 452	patologie@fnol.cz
	doc. MUDr. S. Brychtová, Ph.D.	585 632 447	svetlana.brychtova@seznam.cz
	MUDr. P. Flodr, Ph.D.	585 639 550	flodrpatrik@seznam.cz
	MUDr. M. Geierová	585 639 560	madlag@seznam.cz
	MUDr. J. Janková	585 639 560	jana.jankova@fnol.cz
FNKV	MUDr. L. Kučerová	585 639 558	patologie@fnol.cz
	doc. MUDr. Z. Vernerová, CSc.	267 162502	vernerova@fnkv.cz

Adresy

Ústav patologie, **FN Brno**, Jihlavská 20, 625 00, Brno

Fingerlandův ústav patologie, **FN Hradec Králové**, Sokolská 581, 500 05, Hradec Králové

Ústav patologie, **FN Olomouc**, I.P.Pavlova 6, 775 20, Olomouc

Šiklův patologický ústav, **FN Plzeň**, E. Beneše 13, 305 99, Plzeň

Bioptická laboratoř, s.r.o., Mikulášské nám. 4, 326 00, Plzeň

Ústav patologie, **VFN**, Studničkova 2, 128 00, Praha 2

Ústav patologie a molekulární medicíny, **FN v Motole**, V Úvalu 84, 150 06, Praha 5

Ústav patologie **FNKV** a UK 3. LF, Šrobárova 50, 100 34, Praha 10

XXII.7 Referenční pracoviště paliativní medicíny

Centrum podpůrné a paliativní péče při VFN a 1. LF UK Praha Včetně superkonziliární konzultace pro celou ČR		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. MgA Kateřina Rusinová, Ph.D.	601 102 816	paliativni.pece@vfn.cz
MUDr. Ondřej Kopecký		www.paliace.cz

Ambulance paliativní medicíny, Ústav hematologie a krevní transfúze		
<i>Kontaktní osoba</i>	<i>Telefon</i>	<i>E-mail</i>
MUDr. Michal Kouba	603 543 770	michal.kouba@uhkt.cz



Tato publikace byla vytištěna za laskavého přispění společností:
AbbVie s.r.o.; Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.; Celgene s.r.o.; Gilead Sciences s.r.o.;
Janssen-Cilag s.r.o.; Roche s.r.o.; Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.



