

DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY U NEMOCNÝCH S MALIGNÍMI LYMFOMY

IX. 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

Duben 2016

deváté (7. 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 Campř

MUDr. Kateřina Dědečková

doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.

MUDr. Pavel Jindra

doc. MUDr. Pavel Klener, Ph.D.

MUDr. Zdeněk Král, CSc.

MUDr. Kateřina Kubáčková

MUDr. Jana Marková

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.

MUDr. David Pohlreich

MUDr. Jindřich Polívka

doc. MUDr. Vít Procházka, Ph.D.

MUDr. Robert Pytlík

doc. MUDr. Lukáš Smolej, Ph.D.

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.

MUDr. David Šálek, Ph.D.

MUDr. Martin Špaček, Ph.D.

MUDr. Veronika Válková, Ph.D.

doc. MUDr. Samuel Vokurka, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny, FN v Motole

Ústav radiační onkologie, FN Bulovka

Interní hematatoonkologická klinika FN Brno

Hemato-onkologické oddělení, FN Plzeň

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Interní hematatoonkologická klinika FN Brno

Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN v Motole

Interní hematologická klinika FNKV, Praha

Interní hematologická klinika FNKV, Praha

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Hematoonkologická klinika FN Olomouc

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK HK

IV. interní hematologická klinika, FN a LF UK HK

Interní hematatoonkologická klinika FN Brno

I. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

ÚHKT Praha

Hemato-onkologické oddělení, 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 IGA MZČR NT 12193-5, AZV ČR č. 16-31092A a byla podpořena MZ ČR – RVO (FNHK, 00179906), výzkumným záměrem PRVOUK P37/08/400 a PRVOUK-27/LF1/1, MZ ČR – RVO (FN v Motole, 00064203), projektem P 27/2012 Univerzity Karlovy – 3. Lékařské fakulty v Praze a projekty dimenze GIGH-1110-00-5-201 a dimenze GIGH-1210-00-4-201.

Vydavatel:

HK CREDIT s.r.o., Škroupova 441, 500 02, Hradec Králové, 2016

ISBN: 978-80-86780-55-9;

Náklad: 500 ks

Obsah

I. Úvod	8
II. Epidemiologie lymfomů.....	9
III. Diagnostika a staging lymfomů	12
III.1 Odběr vzorku	12
III.1.1 Obecné poznámky k odběru vzorku	12
III.1.2 Morfologická diagnostika lymfomů	12
III.1.3 Doporučený postup při odběru a zpracování diagnostického vzorku.....	13
III.1.4 Opakovaný odběr.....	14
III.1.5 Biopsický nález	14
III.2 WHO klasifikace lymfoidních malignit	16
III.3 Vstupní vyšetření – přehled	18
III.3.1 Soubor základních vyšetření.....	18
III.3.2 Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech.....	21
III.3.3 Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby	22
III.3.4 Opatření k zachování fertility.....	22
III.3.5 Hodnocení celkového stavu – WHO klasifikace, Karnofsky	23
III.4 Stanovení klinického stádia (KS)	24
III.4.1 Ann-Arbor klasifikace (revidovaná v roce 2014 – tzv. Lugano klasifikace) ..	24
III.4.2 Postižení s extralymfatickým šířením = klinické stádium dle Ann Arbor klasifikace a dle modifikované Ann Arbor klasifikace (dle dohody KLS – Sýkorová et al. – Klinická onkologie)	27
III.4.3 Lymfomy GIT – revidovaná Blackledge klasifikace.....	30
III.4.4 Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu	31
III.4.5 Klasifikace primárních kožních lymfomů jiných než MF/SS.....	33
III.4.6 Klinická stádia maligních lymfomů u dětí.....	36
III.5 Stanovení rizika – prognostické faktory	38
III.5.1 Prognostické faktory pro agresivní lymfomy.....	38
III.5.2 Prognostické faktory pro indolentní lymfomy	42
III.5.3 MIPI pro lymfom z buněk pláštěvé zóny.....	43
III.5.4 Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie – ISSWM.....	45
III.5.5 Prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy	46
III.5.6 Prognostická skóre pro PCNSL	46
III.5.7 Prognostická skóre pro primární kožní lymfomy	48
III.5.8 Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu	50

IV. Klasifikace léčebné odpovědi	54
IV.1 Revidovaná Chesonova kritéria (JCO 2014)	54
IV.1.1 Některé změny z roku 2014 (Cheson JCO 2014) oproti kritériím z roku 2007	55
IV.1.2 Doporučení pro použití PET nebo PET/CT	56
IV.2 Definice léčebné odpovědi dle platných doporučení.....	58
IV.2.1 Kompletní remise (CR)	58
IV.2.2 Parciální remise (PR).....	59
IV.2.3 Stabilní choroba (SD)	60
IV.2.4 Relaps/progrese choroby.....	61
IV.2.5 Léčebná odpověď dle PET/CT a CT kritérií (Cheson 2014)	62
IV.3 Klasifikace léčebná odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii (Owen et al.).....	63
IV.4 Klasifikace léčebné odpovědi pro PCNSL.....	63
IV.5 Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy (dle Cheson 2007)	64
V. Indolentní lymfomy	66
V.1 Charakteristika skupiny a obecné poznámky	66
V.2 Klinické stádium I a II – léčba 1. linie.....	68
V.2.1 Klinické stádium I a II s nízkým rizikem	68
V.2.2 Klinické stádium I a II s vyšším rizikem.....	68
V.3 Klinické stádium II (vysoké riziko*) – IV, léčba 1. linie	69
V.4 Léčba relapsů indolentních lymfomů	70
V.5 Studie pro nemocné s indolentními lymfomy (zejména FL)	73
V.5.1 Klinické studie pro nemocné s FL	73
V.6 Lymfom z malých lymfocytů (small lymphocytic lymphoma, SLL)	74
V.6.1 SLL – terapie.....	74
V.7 Splenický difúzní B-lymfom z malých buněk červené pulpy (splenický lymfom marginální zóny)	80
V.7.1 Principy léčby splenického MZL	80
V.8 Waldenströмова makroglobulinémie/ lymfoplazmocytární lymfom	81
V.8.1 WM – principy léčby	82
VI. Agresivní lymfomy	84
VI.1 DLBCL + primární mediastinální velkobuněčný lymfom B řady	84
VI.1.1 DLBCL – léčba 1. linie	87
VI.1.2 Léčba relapsů nemocných s DLBCL.....	89
VI.1.3 Aktuálně probíhající a připravované studie pro nemocné s DLBCL	90
VI.2 Zralé T/NK lymfomy	91
VI.2.1 Léčba periferních T lymfomů v 1. linii	93
VI.2.2 Léčba relapsů periferních T-lymfomů	94
VI.2.3 Aktuálně probíhající a připravované studie pro nemocné s T-NHL	95

VII. Lymfom z plášťových buněk – mantle cell lymphoma (MCL)	97
VII.1 MCL – Léčba 1. linie	97
VII.1.1 Pacienti schopní vysokodávkované terapie (do 65 let)	98
VII.1.2 Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie	98
VII.1.3 Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii typu CHOP-like	99
VII.1.4 Pacienti neschopní žádné chemoterapie	99
VII.2 MCL – léčba 1. relapsu/progrese onemocnění	100
VII.2.1 Pacienti schopní podstoupit alogenní transplantaci	100
VII.2.2 Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii	101
VII.2.3 Pacienti neúnosní žádné chemoterapie	101
VII.2.4 MCL – léčba 2. a dalšího relapsu/progrese	101
VII.3 Probíhající studie pro nemocné s lymfomy z plášťových buněk	102
VIII. Vysoce agresivní lymfomy	106
VIII.1 Burkittův lymfom (BL)	107
VIII.1.1 Léčba 1. linie mladších pacientů (do 65 let)	108
VIII.1.2 Léčba 1. linie starších pacientů (> 65 let)	108
VIII.1.3 Léčba relapsu Burkittova a lymfoblastového lymfomu	108
VIII.2 B-NHL spojené s AIDS	110
IX. Primární extranodální lymfomy	111
IX.1 Primární GIT lymfomy	112
IX.1.1 Indolentní lymfomy GIT (MALT)	113
IX.1.2 Agresivní lymfomy GIT (DLBCL, MCL, PTCL)	114
IX.2 Primární lymfomy CNS	115
IX.2.1 Léčba 1. linie	117
IX.2.2 Možnosti 2. linie léčby	118
IX.3 Primární lymfomy oka	119
IX.4 Primární lymfomy Waldeyerova mízního okruhu	120
IX.5 Primární lymfomy paranasálních dutin	121
IX.5.1 Periferní T/NK nasální lymfom	121
IX.6 Primární testikulární lymfomy	122
IX.7 Primární lymfomy orbity a očních adnex	123
IX.7.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)	123
IX.7.2 Terapie agresivního lymfomu	123
IX.8 Primární lymfomy štítné žlázy	124
IX.8.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)	124
IX.8.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů s okrsky difúzního růstu	124
IX.9 Primární nasální lymfomy	124
IX.10 Primární kožní lymfomy	125
IX.10.1 Mycosis fungoides	126
IX.10.2 Sézaryho syndrom	129
IX.10.3 Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění	131
IX.10.4 Vzácné primární kožní T-buněčné lymfomy a jiné	133
IX.10.5 Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)	134

X. Hodgkinův lymfom.....	138
X.1 Nodulární lymfocytární predominance Hodgkinova lymfomu (NLPHL).....	138
X.1.1 NLPHL – léčba 1. linie	138
X.1.2 NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění	139
X.1.3 NLPHL – transformace do DLBCL	139
X.2 Klasický Hodgkinův lymfom	140
X.2.1 Hodgkinův lymfom – primární léčba	140
X.2.2 Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu	142
X.3 Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu	143
X.4 Probíhající studie pro nemocné s Hodgkinovým lymfomem	144
XI. Postavení transplantací v léčbě lymfomů	148
XI.1 Autologní transplantace v léčbě lymfomů	148
XI.1.1 Standardní indikace	148
XI.1.2 Individuální indikace	148
XI.1.3 Podmínky pro autologní transplantaci	148
XI.2 Alogenní transplantace v léčbě lymfomů	149
XI.2.1 Podmínky pro alogenní transplantaci	149
XI.2.2 Způsob provedení	149
XI.3 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk u dospělých dle doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP	150
XI.4 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk u dospělých dle doporučení Evropské skupiny pro transplantaci krvetvorných buněk (EBMT)	151
XII. Radioterapie u maligních lymfomů	155
XII.1 Obecný úvod	155
XII.2 Provedení radioterapie	155
XII.2.1 Obecné definice rozsahu RT (extended-field, involved-field, involved-node)	157
XII.2.2 Doporučení pro jednotlivé ENL	165
XII.2.3 Definice rozsahu RT u pokročilých stadií	174
XII.2.4 Dávky RT pro jednotlivé typy a stadia maligních lymfomů	176
XII.3 Provedení RT	177
XII.3.1 Plánování RT	177
XII.3.2 Rizikové orgány	178
XII.3.3 Ozařovací techniky	179

XIII. Diagnostické a léčebné postupy u dětí a dospívajících s maligními lymfomy.....	181
XIII.1 Nehodgkinovy lymfomy u dětí a dospívajících	181
XIII.1.1 Prekurzorový T- a B- lymfoblastický lymfom	182
XIII.1.2 Difúzní B-velkobuněčný lymfom, lymfomy Burkittova typu	183
XIII.1.3 Primární mediastinální B-buněčný lymfom (PMBCL).....	185
XIII.1.4 Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL).....	186
XIII.1.5 Vzácné formy NHL u dětí	187
XIII.1.6 Kožní NHL u dětí	187
XIII.1.7 Folikulární lymfom u dětí	187
XIII.1.8 Periferní T-buněčné lymfomy u dětí.....	188
XIII.1.9 Primární lymfomy CNS (PCNSL) u dětí	188
XIII.2 Hodgkinův lymfom u dětí.....	189
XIII.2.1 Severoamerický systém léčby (COG schéma)	190
XIII.2.2 Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C1).....	193
XIII.2.3 Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí	194
XIII.2.4 Hodgkinův lymfom – léčba relapsů onemocnění u dětí.....	194
XIII.2.5 Kardioprotekce u dětí s Hodgkinovým lymfomem	194
XIII.3 Perspektivy v oblasti léčby lymfomů dětí	195
XIV. Léčebné režimy	196
XIV.1 Standardní chemoterapie	196
XIV.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy	201
XIV.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy	205
XIV.4 Přípravné režimy pro transplantace	210
XIV.5 Režimy pro CNS lymfomy.....	211
XIV.6 Vybraná schémata chemoterapie pro děti a dospívající.....	216
XV. Přípravované nebo probíhající pro nemocné s lymfomy.....	217
XV.1 Studie pro nemocné s indolentními lymfomy.....	217
XV.2 Studie pro nemocné s agresivními lymfomy	218
XV.2.1 Studie pro nemocné s DLBCL	218
XV.2.2 Studie pro nemocné s T-NHL	219
XV.2.3 Studie pro nemocné s MCL	219
XV.2.4 Studie pro nemocné s Hodgkinovým lymfomem	219

XVI. Podpůrná léčby, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby	220
XVI.1 Cytostatika a specifické možné nežádoucí účinky	220
XVI.2 Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce	222
XVI.3 Profylaxe trombembolie	222
XVI.4 Iritiční flebitidy a extravazace cytostatik	223
XVI.5 Zácpa (obstipace) a ileus	224
XVI.6 Transfuze erytrocytů a trombokoncentrátů	225
XVI.6.1 Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů	225
XVI.6.2 Radiace (ozáření)	225
XVI.6.3 CMV negativní přípravek	225
XVI.7 Neutropenie a růstové faktory granulocyty (G-CSF)	226
XVI.8 Anémie a růstové faktory erythropoezy (EPO)	226
XVI.9 Horečka	227
XVI.10 Mukositida dutiny ústní (MDÚ)	228
XVII. Léčba lymfomů v graviditě	231
XVIII. Kontaktní adresy	233
XVIII.1 Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny	233
XVIII.2 Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) pro dospělé	234
XVIII.3 Komplexní onkologická centra (KOC), která spolupracují s KLS	236
XVIII.4 Dermatologická centra s možností preskripce bexarotenu pro léčbu T-lymfomů ..	238
XVIII.5 Centra poskytující komplexní péči včetně transplantační dětem a dospívajícím ...	239
XVIII.6 Referenční pracoviště patologie	240

I. ÚVOD

Vážené kolegyně, vážení kolegové,

po dvou letech se Vám dostává do rukou v pořadí již deváté vydání diagnostických a léčebných postupů. Rádi bychom zajistili každoroční aktualizaci doporučení a minimálně jednou za 2 roky vydání tištěné verze (zde se jedná o 7. tištěnou verzi doporučení).

Předkládaná doporučení nejsou jen shrnutím aktuálních poznatků o diagnostice a léčbě jednotlivých lymfomů, ale nabízí i možnost léčby nemocných v rámci [klinických studií](#). Proto jsou na závěr každé kapitoly uvedeny odkazy na aktuálně probíhající [klinické studie](#). Novinek oproti minulé verzi je opět několik – byla rozšířena kapitola podpůrné péče, vzhledem k některým novým poznatkům v diagnostice a léčbě lymfomů (např. tzv. „double-hit“ lymfomy) byly přidány odkazy na správnou diagnostiku a léčbu těchto skupin, do léčebných schémat byla zařazena celá řada nových molekul (např. ibrutinib, idelalisib, brentuximab vedotin, bendamustin atd.). U některých léků je nezbytností 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.

Věříme, že předkládaný text Vám bude cenným pomocníkem při rozhodování o správné diagnostice a léčbě nemocných s lymfomem v České republice.

David Belada a Marek Trněný za kolektiv autorů

II. EPIDEMIOLOGIE LYMFOMŮ

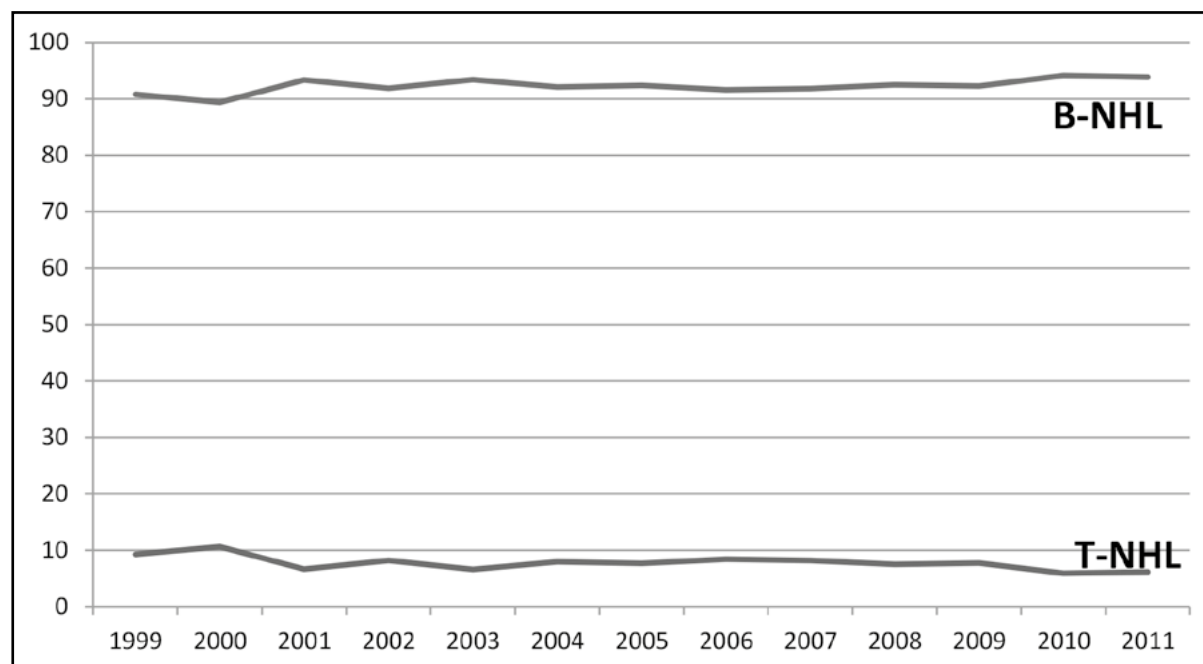
Lymfomy a chronická lymfatická leukémie jako heterogenní skupina nádorů vycházejících z periferních lymfocytů zaujímají po kolorektálním karcinomu, karcinomu plic, prsu a dělohy páté místo v incidenci. V roce 2011 bylo v ČR diagnostikováno 2500 nových pacientů, což představuje prakticky každé 3,5 hodiny 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 prekurzorových resp. periferních B či T lymfocytů.

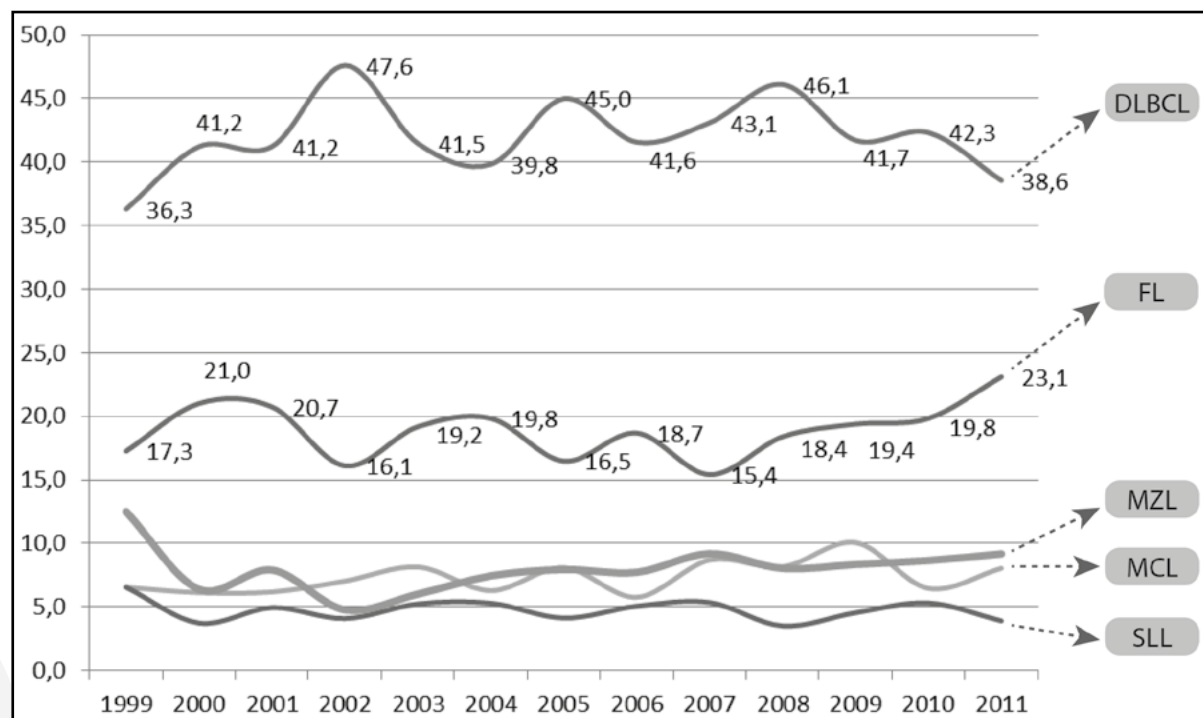
Incidence maligních lymfomů v posledních desetiletích stoupala a stoupá i v ČR, mezi lety 2000 a 2011 stoupla o více než 30 %. Tento jev byl zaznamenán jak v Evropě, tak v severní Americe, i když existují zprávy o tom, že vzestup se v posledních letech zastavil. Příčina stoupající incidence není zcela 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 100 000 obyvatel. Odhadem pak v současnosti žije v ČR více než 15 000 obyvatel, u nichž byla učiněna někdy v minulosti diagnóza maligního lymfomu. V ČR patří k nejčastějším podtypům lymfomu difúzní velkobuněčný B-lymfom (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 posledním grafu je dokumentována vzrůstající incidence NHL spolu se stagnující resp. snižující se mortalitou zhruba od roku 2000.

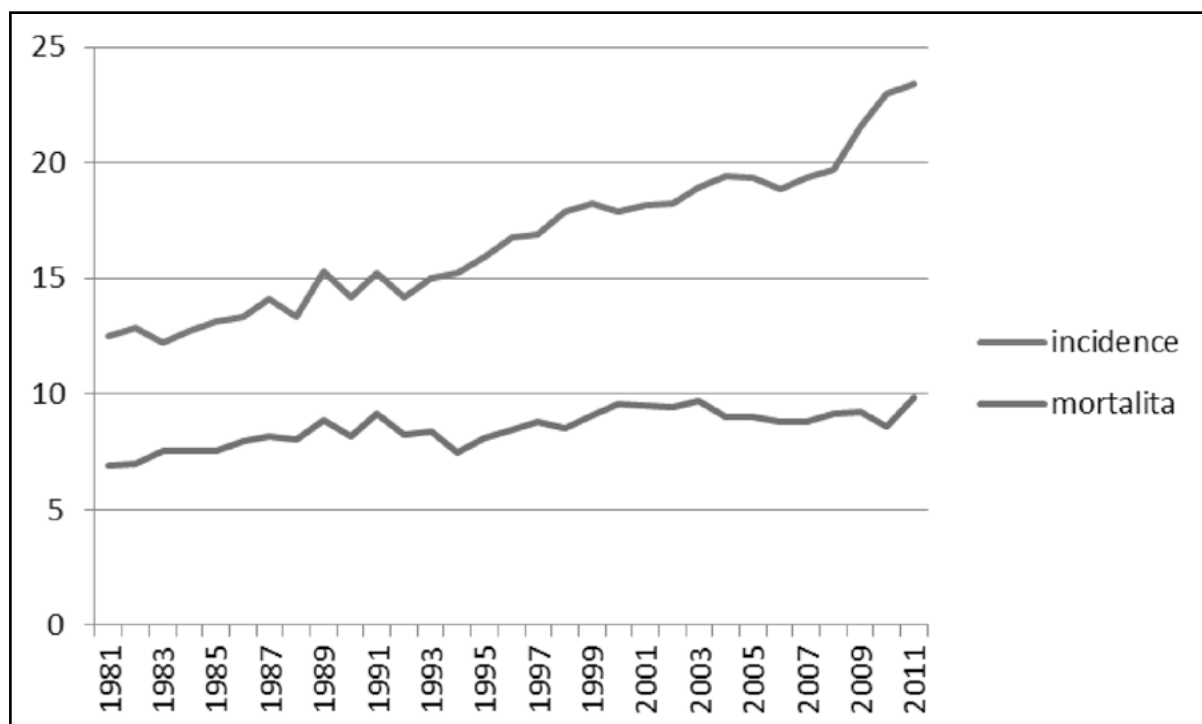
Graf 1: Zastoupení B a T lymfomů v ČR v % (data z registru KLS)



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



Graf 3: Vývoj incidence a mortality lymfomů společně s chronickou lymfocytární leukémií 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 excisi zvětšené periferní uzliny.
- 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.
- Excisi 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.

III.1.2 Morfologická diagnostika lymfomů

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

Při podezření na lymfoproliferaci je během odběru diagnostické tkáně **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 „pufovaného“ 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. Možná alternativa zmražení

Pokud zamražení a uchování tkáně, která je nejvhodnější pro izolaci nukleových kyselin, není možné, alternativním řešením je fixace menší části vzorku (ideálně pól uzliny odříznutý kolmo na její dlouhou osu, max. čtvrtina objemu celé odebrané tkáně!) v 70% etanolu a následné rutinní zpracování do parafinového bloku. Postup je nezbytné předem konzultovat se svým patologem.

5. 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 s ledem!) v mulu navlhčeném fyziologickým roztokem. Z vlastních zkušeností je potvrzeno, že do dvou hodin po odběru zůstává dobře ošetřená nativní tkáň plně reprezentativní.

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

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

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

III.1.5 Biopsický nálezn

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 patologi je možné zapůjčit i imunohistochemické preparáty. Pokud je z různých důvodů materiál od téhož pacienta poslán do více center, je třeba tuto skutečnost do všech center sdělit.

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

Pro **typizaci lymfomů** je závazné užití nomenklatury podle současně platné klasifikace WHO doplněné morfologickým tzv. M-kódem (viz WHO klasifikace, kapitola I.4). Pokud nelze nádor klasifikovat přesně, lze použít obecný termín podle Mezinárodní klasifikace onkologických onemocnění (ICD-O-3), jako je lymfom M-9590/3, non-Hodgkinský lymfom M-9591/3, B-lymfom M-9591/36, T-lymfom M-9591/35, B-lymfom nižšího stupně malignity 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 WHO klasifikace lymfoidních malignit

V současné době je jedinou platnou klasifikací. Rozděluje malignity **dle původu** na T a B lymfoproliferace a **dle zralosti** na prekursorové a zralé.

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

Přehled klasifikace WHO (2008) lymfoidních neoplázií

Prekursorové 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>MLL</i>	9813/3
B-ALL/LBL s t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i>	9814/3
B-ALL/LBL s hyperdiploidií	9815/3
B-ALL/LBL s hypodiploidií	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>E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)</i>	9818/3
T-lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL/LBL)	9837/3

Zralé B-lymfomy	
Chronická lymfocytární leukémie/lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL)	9823/3
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	
Splenický difúzní B-lymfom červené pulpy	9591/3
Variantní leukémie z vlasatých buněk (vHCL)	9591/3
Lymfoplazmocytický lymfom (LPL)	9671/3
Waldenströмова makroglobulinémie	9761/3
Nemoc z těžkých řetězců, blíže neurčená (HCD α , γ , μ)	9762/3
Plazmocelulární neoplázie	
Monoklonální gamapatie neurčitého významu (MGUS)	9765/1
Plazmocytární myelom	9732/3
Plazmocytom	
Solitární plazmocytom kosti	9731/3
Extraoseální plazmocytom	9734/3
Extranodální lymfom z marginální zóny slizniční lymfoidní tkáně (MALT)	9699/3
Uzlinový lymfom z marginální zóny (MNZL)	9699/3
Folikulární lymfom (FL)	9690/3
Primární kožní lymfom folikulárního centra (PCFCL)	9597/3
Lymfom z plášťových buněk (MCL)	9673/3
Difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)	
Velkobuněčný B-lymfom bohatý na T-lymfocyty a histiocyty (THRBCL)	9688/3
Primární DLBCL centrálního nervového systému	9680/3
Primární kožní DLBCL, „leg type“	9680/3
EBV-pozitivní DLBCL vyššího věku	9680/3
DLBCL spojený s chronickým zánětem	9680/3
Lymfomatoidní granulomatóza	9766/1
Primární mediastinální (thymický) velkobuněčný B-lymfom (PMBL)	9679/3
Intravaskulární velkobuněčný B-lymfom	9712/3
ALK-pozitivní velkobuněčný B-lymfom	9737/3
Plazmoblastický lymfom	9735/3
Velkobuněčný B-lymfom vznikající v HHV8-asociované multicentrické Castlemanově nemoci	9738/3
Primární exsudativní lymfom (PEL)	9678/3
Burkittův lymfom (BL)	9687/3
B-lymfom s rysy intermediárními mezi DLBCL a BL	9680/3
B-lymfom 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
Chronická lymfoproliferativní onemocnění z NK-buněk	9831/3
Agresivní leukémie z NK-buněk	9948/3
Systémové EBV-pozitivní T-lymfoproliferativní onemocnění dětského věku	9724/3
Lymfom vzhledu hydroa vacciniforme	9725/3
Adultní T-leukémie/lymfom (ATLL)	9827/3
Extranodální NK/T-lymfom, nasální typ	9719/3
Enteropatický T-lymfom (EATL)	9717/3
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-lymfoproliferace	
Lymfomatoidní papulóza	9718/1
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (C-ALCL)	9718/3
Primární kožní gama/delta T-lymfom	9716/3
Primární kožní CD8-pozitivní agresivní epidermotropický cytotoxický T-lymfom	9709/3
Primární kožní CD4-pozitivní T-lymfom z menších a středně velkých buněk	9709/3
Periferní T-lymfom, blíže neurčený (PTCL, U)	9702/3
Angioimunoblastický T-lymfom (AITL)	9705/3
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-pozitivní	9714/3
Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL) ALK-negativní	9702/3

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

III.3 Vstupní vyšetření – přehled

III.3.1 Soubor základních vyšetření

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

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

Základní fyzikální vyšetření

- celkový stav ([performance status dle 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. imunoelektroforéza 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.

Zobrazovací metody obligatorní

- PET/CT u (^{18}F)FDG avidních lymfomů. V současné době jsou mezi (^{18}F)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
- RTG hrudníku (zejména u nemocných s Hodgkinovým lymfomem)

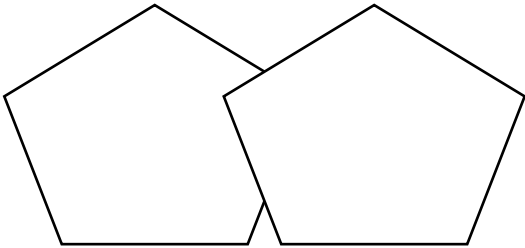
III.3.2 Fakultativní vyšetření prováděná v indikovaných případech

- **CT nebo UZ krku a nadklíčků** v případě klinické indikace
- **Imunofenotypizace** kostní dřeně, eventuálně i periferní krve
- **Genetické (FISH), event. molekulárně genetické** vyšetření kostní dřeně
- **ORL** vyšetření
- **Scintigrafie skeletu**: u podezření na postižení skeletu
- **Vyšetření trávicího traktu** (gastrofibroskopie, enteroklýza, kolonoskopie, kapslová enteroskopie atd.): při postižení Waldeyerova okruhu, vhodné u mantle cell lymfomu. U lymfomů žaludku vyšetření na průkaz infekce *Helicobacter pylori* a endoskopický ultrazvuk (endosonografie)
- Diagnostická **laparotomie nebo laparoskopie, thorakotomie či thorakoskopie** – pouze není-li možnost získání diagnostického materiálu z periferní uzliny
- **Vyšetření mozkomíšního moku**: u lymfoblastického a Burkittova lymfomu jakéhokoliv rozsahu. U difúzního velkobuněčného B-lymfomu s CNS IPI 2 a více (do [CNS-IPI](#) systému patří všechny prognostické faktory dle [IPI](#) + postižení ledvin/nadledvin – viz níže). Dále je indikováno vyšetření mozkomíšního moku ještě u velkobuněčného B – lymfomu varlete. U lymfomů CNS a vždy při klinickém podezření na postižení CNS (neurologické příznaky) je vyšetření mozkomíšního moku indikováno. Při podezření na infiltraci CNS je nutné neurologické vyšetření a provedení CT nebo MRI mozku.
- **UZ varlat**
- **Histologické ověření** postižení **při nejasném nálezu** na zobrazovacích vyšetřeních, pokud výsledek ovlivní léčebnou strategii
- U **MALT lymfomu** vyloučení infekční etiologie
 1. spojivka – *Chlamydia psittaci*
 2. GIT – *Helicobacter pylori*
 3. kůže – *Borrelia burgdorferi*

III.3.2.1 Minimal Mental State (MMS)

V rámci vstupního vyšetření i v průběhu léčby lymfomů CNS je vhodné ověřit kognitivní funkce CNS. Vhodným nástrojem může být vyšetření MMS (Minimal Mental State).

Oblast hodnocení	Max. skóre
1. Orientace: Položte nemocnému 10 otázek. Za každou správnou odpověď započítejte 1 bod. - Který je teď rok? - Které je roční období? - Můžete mi říci dnešní datum? - Který je den v týdnu? - Který je teď měsíc? - Ve kterém jsme státě? - Ve které jsme zemi? - Ve kterém jsme městě? - Jak se jmenuje tato nemocnice? (toto oddělení?, tato ordinace?) - Ve kterém jsme poschodí? (pokoji?)	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1
2. Paměť: Vyšetřující jmenuje 3 libovolné předměty (nejlépe z pokoje pacienta – například židle, okno, tužka) a vyzve pacienta, aby je opakoval. Za každou správnou odpověď je dán 1 bod	3
3. Pozornost a počítání: Nemocný je vyzván aby odečítal 7 od čísla 100 a to 5 krát po sobě. Za každou správnou odpověď je 1 bod.	5
4. Krátkodobá paměť (= výbavnost): Úkol zopakovat 3 dříve jmenované předměty (viz bod 2.)	3

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

III.3.3 Vyšetření k posouzení potenciální toxicity léčby

- Echokardiografie (před léčbou antracykliny)
- Vyšetření plicních funkcí (spirometrie s difúzní kapacitou plic) – před vysokodávkovanou chemoterapií
- Vyšetření funkcí štítné žlázy (TSH, fT4) – zejména při plánované radioterapii na tuto oblast
- Vyšetření k vyloučení infekční hepatitidy

III.3.4 Opatření k zachování fertility

Ženy

- v případě, že to průběh choroby a plánování léčby dovolí, je možné se pokusit asistované oplodnění (IVF) s kryokonzervací embryí
- farmakologická ochrana gonád – gonadoliberiny, gonadostatiny (zatím experimentálně)
- případně kryokonzervace ovariální tkáně (zatím experimentálně)

Muži:

- spermioqram
- kryokonzervace spermatu

Vhodné vždy konzultovat v Centru asistované reprodukce a na příslušném gynekologickém pracovišti zabývajícím se touto problematikou.

III.3.5 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.4 Stanovení klinického stádia (KS)

III.4.1 Ann-Arbor klasifikace

(revidovaná v roce 2014 – tzv. Lugano klasifikace)

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

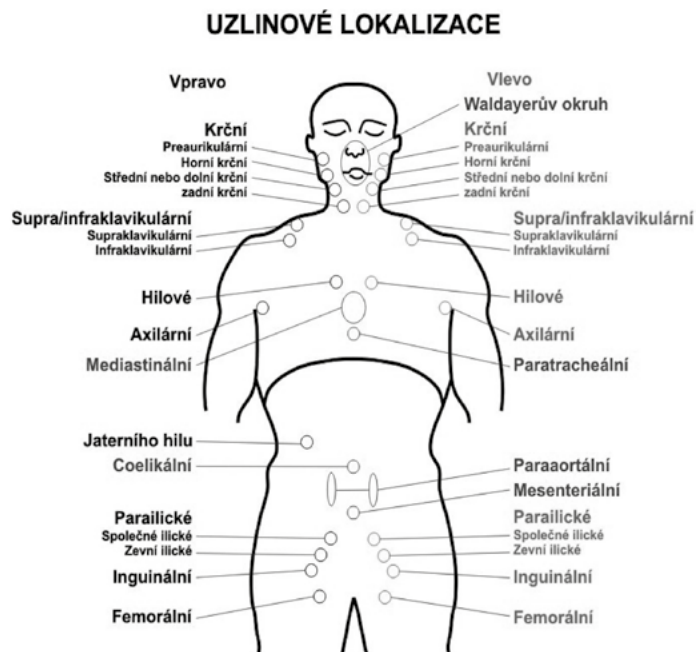
„Bulky“ choroba

- 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 (jednotlivé studie se liší definicí)
HL ≥ 10 cm

Lymfatické orgány:

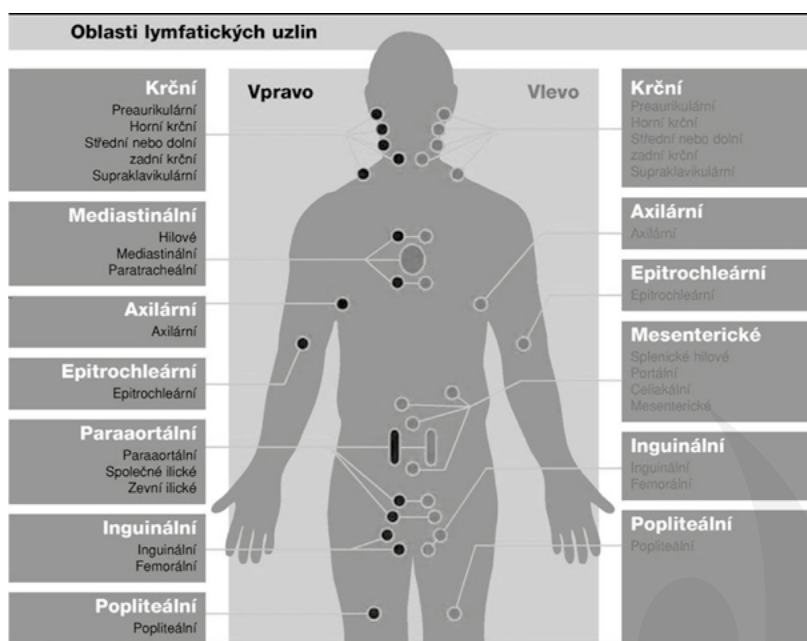
- lymfatické uzliny, slezina, thymus, Waldeyerův mizní okruh, appendix, Peyerovy plaky

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

III.4.2 Postižení s extralymfatickým šířením = klinické stádium dle Ann Arbor klasifikace a dle modifikované Ann Arbor klasifikace (dle dohody KLS – Sýkorová et al.– Klinická onkologie)

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, 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 pobřišnice či perikardu dtto)

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

- PET/CT zvyšuje sensitivitu v případě jednoznačné positivity i u DLBCL, nicméně v tuto chvíli doporučuje KLS provést trepanobiopsii nezávisle na výsledku PET/CT.
- U 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, sklivce, oční nerv)

- primární lymfom CNS (PCNSL) = KS se neuvádí
- diseminace lymfomu do CNS (mozek a/nebo meningy a/nebo mícha a/nebo postižení oka)
= akékoliv 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 $> 38^\circ\text{C}$
- 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 nesouvisající 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 supradiaphragmatických uzlin

III.4.4 Klasifikace Mycosis fungoides a Sézaryho syndromu

Klasifikace TNMB pro MF dle ISCL/EORTC (2007)	
T1	Skrvny, papuly a/nebo plaky na < 10 % povrchu těla
T2	Skrvny, papuly 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 histologiecky 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
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 koží léze bez indurace; plak (plaque) je jakákoliv kožní léze s indurací, vyvýšením oproti okolní zdravé kůži; tumor je jakákoliv solidní neda 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 zprohýbaným, 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 $CD4+CD26- \geq 30\%$.

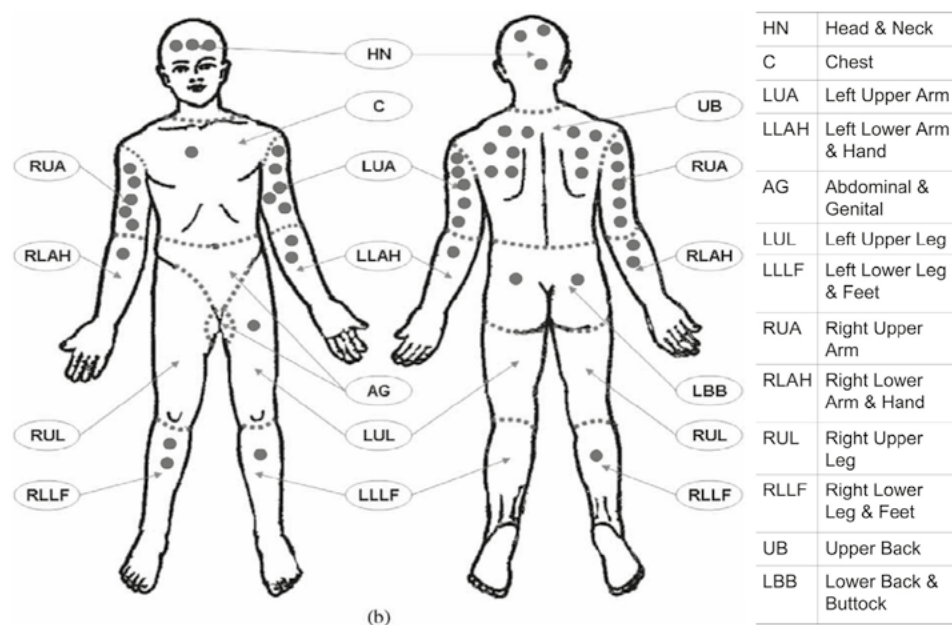
Stážovací systém dle ISCL/EORTC 2007 pro MF/SS				
Klinické stadium	T	N	M	B
IA	T1	N0	M0	B0, B1
IB	T2	N0	M0	B0, B1
IIA	T1–2	N1,2,X	M0	B0, B1
IIB	T3	N0–2,X	M0	B0, B1
IIIA	T4	N0–2,X	M0	B0
IIIB	T4	N0–2,X	M0	B1
IVA	T1–4	N0–2	M0	B2
IVB	T1–4	N0–2,X	M1	B0–2

Sézary syndrom je definovaný jako klinické stadium IV (T4 N0–2 M0–1 B2) + 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, paraortální, 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. 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.
3. Rosenberg SA. Report of the committee on the staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966; 26: 1310.
4. 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.
5. Rudders RA, Ross ME, DeLellis RA. Primary extranodal lymphoma: response to treatment and factors influencing prognosis. *Cancer* 1978; 42(2):406-16.
6. Musshoff K. Klinische Stadierteilung der Nicht-Hodgkin-Lymphome. *Strahlentherapie* 1977; 153:218-21.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004; 104(5):1258-65.
11. 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.
12. 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.

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 „věkově upravené“ 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	aalPI skóre	5leté přežití	Četnost kompletních léčebných odpovědí
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 až 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 GEP – profil genové exprese

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

III.5.1.5 ABE skóre 3 – prognostický index pro nemocné > 60 let s DLBCL léčené R-CHOP

ABE – 3 skóre = prognostický index, který predikuje celkové přežití (OS) 3 let od data diagnózy v závislosti na přítomnosti 3 rizikových faktorů. Index je určen pro starší nemocné 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.5.1.6 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 predikuje rizikovou skupinu (CNS – IPI > 2), u které se doporučuje vyšetření mozkomíšního moku (cytologie, imunofenotypizace) a profylaxi/léčbu CNS postižení.

Při CNS – IPI > 1 se doporučuje vyšetření mozkomíšního moku

CNS – IPI neprokázalo jako rizikový faktor žádné extranodální postižení kromě **ledvin/nadledvin**.

5 rizikových faktorů pro IPI:

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

plus navíc:

- postižení ledvin a/nebo nadledvin

Pozn: součet rizikových faktorů, každý faktor = 1 bod

Počet rizikových faktorů	DSHNHL (2164 pacientů)		British Columbia (1597 pacientů)	
	%	Riziko CNS relapsu ve 2 letech	%	Riziko CNS relapsu ve 2 letech
0–1	46	0,6 % (95% CI, 0–1,2)	29	0,8 % (95% CI, 0–1,6)
2–3	41	3,4 % (95% CI, 2,2–4,6)	43	3,9 % (95% CI, 2,3–5,5)
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.5.1.7 GEP – profil genové exprese

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](#)

III.5.1.8 Double hit, triple hit lymfomy

Současná přítomnost imunohistochemické exprese některých bílkovin či současné genetické změny pomocí FISH jsou spojeny s horší prognózou.

- současná exprese bcl2 a myc proteinu (dvojitá exprese)
- 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.5.1.9 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.5.2 Prognostické faktory pro indolentní lymfomy

III.5.2.1 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 oblasti lymfatických
- Hladina Hb < 120 g/l

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

III.5.2.2 FLIPI 2 Index

Rizikové faktory pro stanovení FLIPI-2:

- Věk > 60 let
- Infiltrace kostní dřeně
- Beta-2-mikroglobulin > normu
- Nádorový infiltrát/uzlina > 6cm
- 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.5.2.3 GELF kritéria

Kritéria „velké nádorové masy“ vyžadující zahájení léčby:

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

III.5.2.4 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.5.3 MIPI pro lymfom z buněk plášťové zóny

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

III.5.3.1 Stanovení MIPI výpočtem

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

nebo na webové stránce:

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

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

III.5.3.2 Zjednodušený výpočet MIPI

Rizikové faktory pro stanovení MIPI

- věk
- performance status
- LDH
- Počet leukocytů

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

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

III.5.4 Stanovení prognózy u Waldenströmovy makroglobulinémie – ISSWM

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

Rizikové faktory pro stanovení ISSWM:

- Věk ≥ 65 let
- Hb ≤ 115 g/l
- Trombocyty $\leq 100 \times 10^9/l$
- β -2-mikroglobulin > 3 mg/l
- monoklonální IgM > 70 g/l = 1

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

III.5.5 Prognostické faktory pro vysoce agresivní lymfomy

III.5.5.1 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.5.5.2 Burkittův a Burkitt-like lymfomy

Nízké riziko

- jediná lokalizace extraabdominální *nebo*
- kompletně resekovaná abdominální masa, normální LDH

Vysoké riziko

- všichni ostatní, včetně postižení kostní dřeně a CNS

III.5.6 Prognostická skóre pro PCNSL

III.5.6.1 IELSG skóre

Negativní prognostické faktory

- věk > 60 let
- [performance status dle WHO](#) ≥ 2
- LDH > normu
- protein v likvoru > normu
- postižení hlubokých mozkových struktur (= peritrikulární 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.5.6.2 MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) skóre

Negativní prognostické faktory

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

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

III.5.7 Prognostická skóre pro primární kožní lymfomy

III.5.7.1 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 [CIHP](#), [PFS](#), (ne však OS).

Hodnocené faktory: LDH (nad normu), nodulární léze (vs. nepřítomny), počet lézí > 2

Počet přítomných faktorů	Riziko	5leté PFS
0	Nízké	91 %
1	Střední	64 %
2–3	Vysoké	48 %

III.5.7.2 CLIPi (Cutaneous Lymphoma International Prognostic Index) pro MF/SS

Mezinárodní prognostické indexy pro časná stádia (IA–IIA) a pozdní stádia (IIB–IVB) MF/SS má prediktivní význam pro [PFS](#) a OS (stanovené multivariantní analýzou u 1502 pacientů s následnou validací).

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	Nízké	96 %	93 %	90 %	85 %
1	Střední	87 %	82 %	76 %	69 %
2–3	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	Nízké	63 %	58 %	53 %	49 %
1	Střední	38 %	43 %	20 %	25 %
2–3	Vysoké	22 %	27 %	15 %	21 %

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.

III.5.8 Prognostické faktory a stádia Hodgkinova lymfomu

III.5.8.1 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) a **rizikových faktorů** definuje GHSG **tři terapeutické skupiny**:

- **Časná** stádia
- **Intermediární** stádia
- **Pokročilá** stádia

Pozn.: Dle nových 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 obratle.

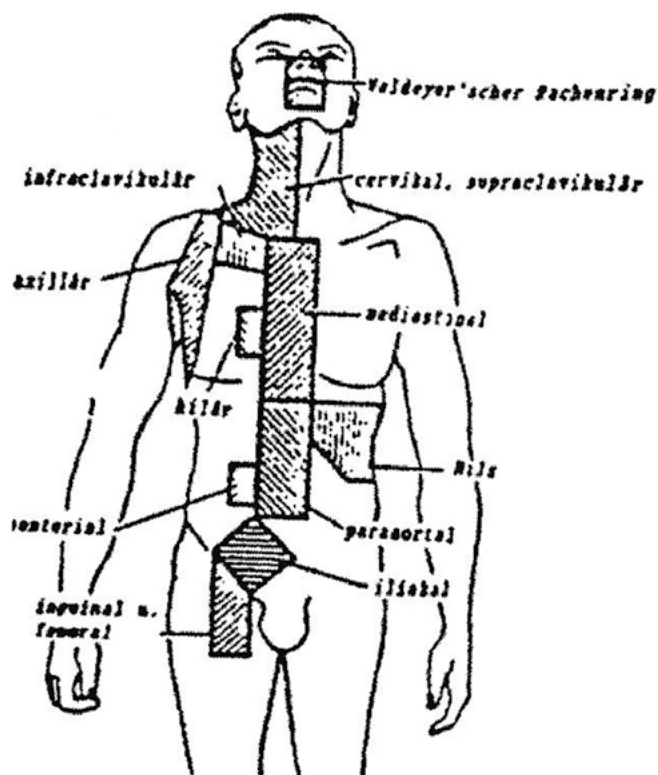
Není vyžadován předozadní RTG snímek hrudníku (viz výše), CT vyšetření je dostačující, protože dobře koreluje s RTG vyšetřením.

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

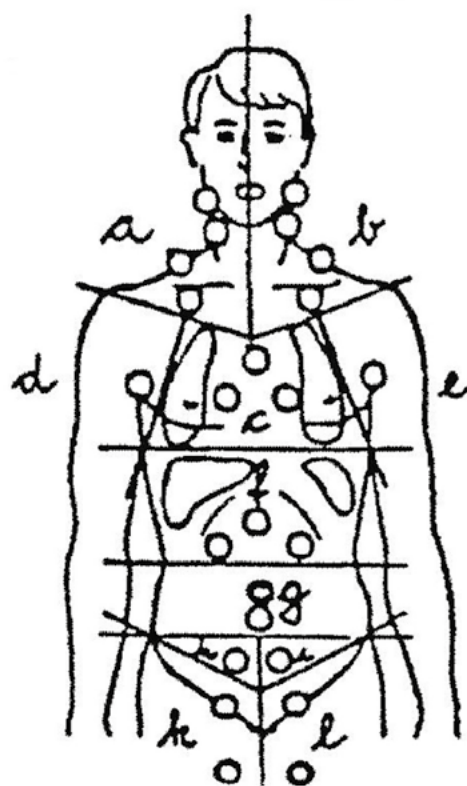
III.5.8.2 Určení stádia HL dle GHSG

- **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				

Pozn.: jako „bulky disease“ je podle GHSG označovaná zvětšená uzlina a/nebo paket uzlin ≥ 5 cm

Dle Revidovaných kritérií z roku 2014: bulk u HL (> 10 cm nebo masa $> 1/3$ vnitřního kostěného průměru v jakémkoliv úrovni hrudního obratle – není vyžadován RTG plic, stačí CT vyšetření – viz výše)

III.5.8.3 IPS – International Prognostic System

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

- 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 při použití intenzivní chemoterapie [BEACOPP](#) eskalovaný se minimalizuje. Rovněž dosažení časně PET negativity při léčbě je klinicky významnější než IPS skóre. Význam časně PET negativity byl potvrzen jako prognostický faktor u nemocných s časným i pokročilým stadiem Hodgkinova lymfomu léčených [ABVD](#).

III.5.8.4 Stanovení prognózy u NLPHL (nodulární Hodgkinský lymfom s lymfocytární predominancí)

Rizikové faktory:

- histologický subtyp: typický A a/nebo B = 0
morfologické varianty C,D,E a/nebo F = 1
- albumin: $\geq 40\text{g/l}$ = 0
 $< 40\text{g/l}$ = 1
- pohlaví: žena = 0
muž = 2

Riziková skupina	Celkové skóre	5leté PFS	5leté OS
Nizké 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 – lymfoctů na pozadí (TCR-BCL-like)
- F: difúzní, na B – lymfocyty bohatý

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

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 (JCO 2014)

- Nová kritéria vznikla s ohledem na široké použití PET/CT vyšetření užívané vstupně, v jejím průběhu (tzv. „interim PET/CT“) a po léčbě.
- Pro hodnocení rozsahu onemocnění a léčebné odpovědi se užívá PET/CT vyšetření u (^{18}F)FDG avidních lymfomů a samostatné CT vyšetření u (^{18}F)FDG neavidních nebo variabilně avidních lymfomů. Většina lymfomů je (^{18}F)FDG avidních (viz výše).
- Léčebná odpověď je hodnocena jak **v průběhu léčby**, tak i **na konci léčby**. Při hodnocení časně 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 hodnoceni 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** (^{18}F)FDG avidity dle tzv. „Deauvillských“ kritérií s 5stupňovou škálou 1–5 (5-PS /point scale/).
 - a) Akumulace (^{18}F)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 (^{18}F)FDG v patologické tkáni hodnotit oproti fyziologické tkáni, což vedlo k různým interpretačním úskalím.
 - c) (^{18}F)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**.

Pozn.: 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 poškození dřeně oproti poškození dřeně prokázaného pouze PET/CT.
- Použití „**interim**“ **PET/CT** je doporučováno u všech (^{18}F)FDG avidních lymfomů (rok 2007 – pouze ve studiích).
- Jakákoliv metabolická odpověď na PET/CT při „**interim PET/CT**“ je považována za odpověď nezávisle na velikosti akumulace (^{18}F)FDG – v určitých případech tedy i Deauvillské skóre 4 či 5.
- Indikace zobrazovacích vyšetření (**CT, PET/CT**) v rámci **sledování po terapii**:
 - není doporučeno u agresivních lymfomů (HL, DLBCL)
 - na zvážení u indolentních NHL, kde po terapii perzistuje (^{18}F)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
 - 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	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 tkáň	227	54–81
Lymfom z malých lymfocytů	49	47–83
Enteropatický T-lymfom	20	67–100
Splenický lymfom z B-buněk marginální zóny	13	53–67
MZL, nespecifický	12	67
Mycosis fungoides	24	83–100
Sézaryho syndrom	8 (jen 62% kožní postižení)	100
Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom	14	40–60
Lymfomatoidní papulka	2	50
Podkožní panikulitický T-lymfom	7	71
Kožní B – lymfom	2	0

- Tzv. „**interim**“ PET/CT k určení časně odpovědi na léčbu: „interim“ PET/CT u HL a NHL – dle individuálního zvážení

Obecné poznámky:

- Je doporučeno **zvážit rebiopsii každého nového nebo nejasného PET pozitivního ložiska**
– zásadní léčebná rozhodnutí nelze dělat pouze na základě PET vyšetření, 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.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 dřevě** musí být (¹⁸F)FDG PET negativní.

Pozn.: Skóre 3 se hodnotí v závislosti na času provedení:

- V průběhu léčby (tzv. interim PET) znamená léčebnou odpověď, nicméně u interim PET řízených studií toto skóre nevede k deeskalaci léčby.
- Na konci léčby se skóre 3 hodnotí jako hraniční výsledek s nutností obezřetnosti a KLS doporučuje kontrolní vyšetření PET/CT v čase např. za 2–3 měsíce.

- **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 zregredovat na CT do normální velikosti, to je **≤ 1,5 cm** v nejdelší ose.
2. **Játra a slezina** zvětšené před léčbou nesmí být hmatné a musí mít normální velikost při zobrazovacích vyšetřeních (**slezina < 13 cm**) se současným vymizením ložiskových změn souvisejících s lymfomem.
3. Při postižení **kostní dřevě** před léčbou musí být po léčbě opakována biopsie dřevě. Vzorek musí být dostatečně velký (**> 2,5 cm při unilaterálním odběru**). Vzorek nedeterminovatelný morfolologicky 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 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 dřeně 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 > 5x5 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 pod 14 cm, byla-li úvodně 18 cm, musí se zmenšit pod 15,5 cm atd.
5. Hodnocení **kostní dřeně** je pro PR irelevantní, byla-li dřeň pozitivní před léčbou. Pokud je dřeň pozitivní, musí být specifikován typ buněk (např. velkobuněčný lymfom nebo malé neoplastické B-lymfocyty). Nemocní, kteří splnili kriteria CR, ale mají perzistující morfologické postižení dřeně, nebo ti, kteří měli dřeň původně postiženou a po léčbě nezhodnocenou, 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.

U nemocných s **MCL nebo FL** je PET indikován v případě **jedné nebo nejvíce 2 reziduálních mas, které regredovaly nejméně o 50 %** dle CT. Při více než 2 reziduálních ložiscích je negativita PET nepravděpodobná a efekt léčby hodnocen jako PR.

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 / progresie 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 (^{18}F)FDG avidní lymfomy:**

1. Došlo k **progresi akumulace (^{18}F)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 (^{18}F)FDG avidní léze **ve dřeni**.
3. **Nové (^{18}F)FDG avidní léze** po vyloučení zánětu, jiné etiologie – při nejasnostech je na zvážení biopsie léze nebo kontrolní vyšetření v čase.
4. Zvýšení akumulace (^{18}F)FDG v dosud nepostížených oblastech může být považováno za R/P po potvrzení dalšími vyšetřeními.

- **variabilně (^{18}F)FDG avidní a (^{18}F)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 progresie 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.

IV.2.5 Léčebná odpověď dle PET/CT a CT kritérií (Cheson 2014)

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

Legenda: CR – kompletní remise, (^{18}F)FDG – 18 - fluorodeoxyglukoza, PR – parciální remise, SD – stabilní choroba, PD – progres, 5-PS (point scale) - 5 stupňová škála pro hodnocení metabolické odpovědi – „Deauvillská kritéria“

Léčebná odpověď dle CT pro FDG variabilně avidní a FDG neavidní lymfomy (Cheson 2014)

Léčebná odpověď	Definice
CR	LU $\leq$ 1,5 cm, nepřítomné EN postižení, nepřítomna nová léze či neměřitelná léze, není organomegalie, velikost sleziny $\leq$ 13 cm, normální morfologie dřeně, pokud neurčena – negativita dřeně (imunohistochemie)
PR	$\geq$ 50 % redukce SPD 6 LU/EN lézí, léze $>$ 5 $\times$ 5 mm se započítávají do kalkulace Neměřitelná léze – nepřítomna/normální/v regresi, nepřítomna nová léze Slezina – regrese v délce $>$ 5 0 %, dřen irelevantní
SD	Nesplňuje kritéria CR, PR, PD
PD	Uzlina/léze $>$ 1,5 cm v jakékoliv ose a $\geq$ 50 % zvětšení nejdelšího rozměru uzliny/ léze oproti nadiru a zvětšení nejdelšího nebo nejkratšího rozměru oproti nadiru: 0,5 cm pro léze $\leq$ 2 cm, 1 cm pro léze $>$ 2 cm. Progrese neměřitelné léze nebo její nová léze. Nové nebo rekurentní postižení kostní dřeně. Nová uzlina $>$ 1,5 cm v jakékoliv ose a/nebo nová EN léze $>$ 1 cm v jakékoliv ose. 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.3 Klasifikace léčebná odpovědi pro Waldenströmovu makroglobulinémii (Owen et al.)

Léčebná odpověď	Kritéria
CR	Negativní imunofixace pro monoklonální IgM Normální hladina sérového IgM Vymizení lymfadenopatie/splenomegalie, pokud byly vstupně přítomny Normální morfologie aspirátu kostní dřeň 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 o ≥ 25 %, ale < 50 % oproti hodnotě před léčbou Bez nových známek aktivity onemocnění
SD	Monoklonální IgM: pokles hodnoty o < 25 %, < 25 % zvýšení hodnoty oproti hodnotě před léčbou Není progresse lymfadenopatie/splenomegalie Bez nových známek aktivity onemocnění
PD	Monoklonální IgM: ≥ 25 % vzestup hodnoty z nadir 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

CR	Vymizení všech známek aktivity lymfomu
PR	$\geq 50\%$ zmenšení velikosti lymfomové léze
SD	Nesplňující kritéria CR, PR, PD
PD	$\geq 25\%$ zvětšení velikosti lymfomové léze nebo nová léze

Vysvětlivky: CR – kompletní remise, PR – parciální remise, SD – stabilní onemocnění, PD – progresse

IV.5 Definice základních parametrů pro hodnocení léčby a prognózy (dle Cheson 2007)

OS – overall survival – celkové přežití:

doba od diagnózy lymfomu do úmrtí z jakékoliv příčiny

PFS – progression free survival – přežití bez progresu:

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

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

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

DFS – disease free survival – období bez aktivity lymfomu:

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

TTP – Time to progression – doba do progresu:

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

RD – response duration – trvání odpovědi:

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

LSS – lymphoma specific survival:

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

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. Pregno P, Chiappella A, Bello M, Botto B, et al. Interim 18-FDG-PET/CT failed to predict the outcome in diffuse large B-cell lymphoma patients treated at the diagnosis with rituximab-CHOP. *Blood* 2012; 119: 2066–2073
4. Casasnovas RO, Meignan M, Berriolo-Riedinger A, Itti E et al. Early interim PET scans in diffuse large B-cell lymphoma: Can there be consensus about standardized reporting, and can PET scans guide therapy choices?. *Curr Hematol Malig Rep* 2012; 7: 193–199
5. Yoo CH, Lee DH, Kim JE, Jo J, Limited role of interim PET/CT in patients with diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP. *Ann Hematol* 2011; 90: 797–802.
6. Avigdor A, Bulvik S, Levi I. Two cycles of escalated BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2010; 21: 126-132.
7. 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. Duehrsen U, Huttman A, Muller S. Positron Emission Tomography (PET) Guided Therapy of Aggressive Lymphomas – a Randomized Controlled Trial Comparing Different Treatment Approaches Based on Interim PET Results (PETAL Trial). 56th ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 391.
8. Bushke C, Leblond V. How to manage Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013;27:762-772.
9. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013; 160: 171–176.
10. 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.
11. Fanale M. A novel prognostic scoring system for NLPHL. *Blood* 2013; 122(26): 4154-4155.

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** vždy **konzultovat s klinickým centrem (CIHP)** s perspektivou možné autologní nebo alogenní transplantace.
- Na konci kapitoly jsou uvedeny v současné době probíhající studie týkající se FL – nutno konzultovat [CIHP](#) k domluvě o účasti nemocných v [klinických studiích](#).

Grading FL

Grade je definován podle **zastoupení centroblastů**, rozlišují se 3 prognosticky významné podskupiny:

Grade	Počet centroblastů v zorném poli
1	0–5
2	6–15
3	Více než 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 [FLIPI](#) (III.5.2.1) a GELF kriteria (III.5.2.2)

Principy léčby

- 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](#)) nejprve nemocné sledovat a léčbu zahájit až při splnění těchto kritérií. Alternativně je možné podání 4 dávek rituximabu po týdnu, případně s dalšími 4 dávkami po měsíci (na základě individuálního schválení revizním lékařem, indikace „off label“).
- K SLL se přistupuje diagnosticky i léčebně stejným způsobem jako k chronické lymfocytární leukémii (CLL), viz kapitola V.6.1.3.
- U nemocných s **lokalizovaným** onemocněním a nízkým rizikem je indikováno provedení **samotné radioterapie (RT) involved field (IF)**; **vhodnou a i účinnější alternativou dle novějších prací může být podání 4 cyklů rituximabu nebo 4 cyklů rituximabu v kombinaci s radioterapií s cílem dosáhnout co nejdelší remise. Tato alternativa je však indikace „off label“ a je třeba ji žádat individuálně přes revizního lékaře dané pojišťovny.**
- Základem **systémové** léčby je **chemoterapie**, u CD20 pozitivních v kombinaci **rituximabem**, a to jak v první linii, tak i v relapsu onemocnění (v 1. relapsu FL je nutné schválení rituximabu revizním lékařem, zatím se jedná o indikace „off label“).
- V případě „**bulky disease**“ je na zvážení provedení **RT po ukončení chemoterapie** (zejména v případě PET pozitivního 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 vždy po 3 měsících po dobu 2 let nebo do progresu (tedy 8×), po léčbě 1. linie pak po 2 měsících po dobu 2 let nebo do progresu (tedy 12×). I když toxicita udržovací léčby je ve srovnání s chemoterapií nízká, je možné i v první linii snížit frekvenci udržovací léčby na 8 dávek v průběhu 2 let.
- Léčbou první linie je [R-CHOP](#) nebo **R-bendamustin**. U nemocných, kde nelze podat intenzivnější terapii, je možnou alternativou 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 50 let s 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.
- U nemocných s refrakterním FL (po 2 liniích léčby) je na zvážení léčba **idelalisibem** (po schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.).

V.2 Klinické stádium I a II – léčba 1. linie

Pro klinické stádium I+II se riziko stanoví dle rozsahu onemocnění, viz III.5.2.4

V.2.1 Klinické stádium I a II s nízkým rizikem

- U vybraných nemocných (úplná excize ložiska) je možné zvážit přístup Watch and Wait
- Základem je **radioterapie „involved field“** (25–35 Gy) s následným sledováním

Pozn.: doporučené definice „involved field“ RT (IF RT) viz kapitola „Radioterapie u maligních lymfomů“ (viz XII)

V.2.2 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“ 25–35 Gy (pro FL 24 Gy)	

* Věková hranice závisí vždy na **biologickém stavu** nemocného

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

Udržovací léčba rituximabem (platí pouze pro FL) po 2 měsících po dobu 2 let nebo do progresu (pokud nastane dříve)

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

- Observace
- Rituximab
- Ibritumomab tiuxetan
- eventuálně některý typ transplantační léčby (viz kapitola XIV.2)

V.3 Klinické stádium II (vysoké riziko*) – IV, léčba 1. linie

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

Indikací k zahájení léčby je **alespoň jeden** z následujících bodů:

- Přítomnost B symptomů
- Postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- Klinicky významná splenomegalie (>16 cm dle CT)
- Cytopenie z útlaku kostní dřeně (hemoglobin < 100 g/l, neutrofily < $1,5 \times 10^9/l$, trombocyty < $100 \times 10^9/l$)
- Zjevná progres choroby
- Bulky choroba > 7 cm
- Přítomnost klinicky významného výpotku indukovaného lymfomem
- Poškození orgánu nebo systému lymfomem
- Přítomnost cirkulujících nádorových buněk aspoň $5 \times 10^9/l$
- Prání pacienta zahájit léčbu

* jako „vysoké riziko“ jsou označováni v případě stádia II pacienti s „bulky“ postižením nebo jiným znakem velké nádorové masy (viz [GELF kritéria](#) III.5.2.3)

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných s indolentními lymfomy v 1. linii	
6–8 cyklů chemoterapie (CHOP, bendamustin, CEOP, COP) + 8× rituximab Zvážit část ve studii (kontaktovat CIHP)	
Při dosažení CR nebo PR	Udržovací léčba rituximabem (platí pouze pro FL) po 2 měsících po dobu 2 let nebo do progresu (pokud nastane dříve) U mladších pacientů v PR lze zvážit i další léčbu (viz níže)
Další možnosti terapie při nedosažení CR	U pacientů mladších 65 let* zvážení další léčby: • ibritumomab tiuxetan • FCR, • RT • salvage terapie + autologní či alogenní transplantace
	U pacientů > 65 let* při dobrém biologickém stavu zvážení další léčby: • FR, FCR • RT • event. ibritumomab tiuxetan • monoterapie rituximabem jinak paliativní léčba : chlorambucil, CF, low dose RT 2× 2 Gy apod.

* Věková hranice závisí vždy na biologickém stavu nemocného

V.4 Léčba relapsů indolentních lymfomů

Principy léčby

- SLL se léčí stejným způsobem jako chronická lymfocytární leukémie (CLL), viz kapitola V.6.1.
- Základem pro terapeutické rozhodování je **histologická verifikace** relapsu (pokud to celkový stav nemocného umožňuje), **rizikové faktory** a **biologický stav** nemocného.
- 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 bendamustin.*
- Při **pozdním relapsu** je možné použít i **původní režim** s ohledem na kumulativní toxicitu a maximální celkovou dávku některých cytostatik, zejména antracyklinů ($< 450 \text{ mg/m}^2$).
- Z léčebných možností se nabízí použití chemoterapie v kombinaci s rituximabem, případně ibritumomab tiuxetan, zevní radioterapie, autologní nebo alogenní transplantace (u mladších nemocných).
- Opakované podání rituximabu možné v případě, že předchozí léčebná odpověď byla minimálně 6 měsíců
- Při dosažení **minimálně parciální remise** po indukční terapii relapsu FL je indikována **udržovací terapie rituximabem** 375 mg/m^2 à 3 měsíce po dobu 2 let.
- U selektované skupiny relabujících a chemorezistentních pacientů stádia III možné zvážit samostatnou velkoobjemovou RT extended field do CLD $30\text{--}30,6 \text{ Gy}/1,5\text{--}1,8 \text{ Gy/frakci/den}/5$ frakcí/týden – dobře tolerovaná salvage terapie, která nekompromituje podání další CHT a event. ASCT, protože dochází k plné regeneraci KO.
- Vždy zvážit zařazení nemocného do [klinické studie](#).

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

CAVE: Při relapsu FL je velmi doporučována **histologická verifikace** (pokud je možná vzhledem k lokalizaci nádoru a stavu pacienta): při **transformaci** folikulárního lymfomu do DLBCL nebo FL grade 3B je léčba dle doporučení pro agresivní lymfomy

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných mladších 65 let	
Záchranná („salvage“) chemoterapie: • R-CHOP, R-bendamustin** • R-ESAP, R-DHAP, R-ICE, R-GDP • R-FND, R-FC, R-FCM* • ibritumomab tiuxetan*** • idelalisib** Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Při dosažení CR	• udržovací léčba rituximabem
Při dosažení PR	• vhodná konzultace s CIHP – zvážení autologní či alogenní transplantace • udržovací léčba rituximabem • eventuálně ibritumomab tiuxetan*** (při reziduu) nebo RT na reziduum

Příklad terapeutického rozhodování u nemocných starších 65 let	
Symptomatický pacient Léčba dle následujícího schématu	Asymptomatický pacient Sledování do progresu vyžadující léčbu
Záchranná („salvage“) chemoterapie: rozhodnutí dle biologického stavu, věku a doby do relapsu: • monoterapie rituximabem • imunochemoterapie: R-COP, R-CHOP, R-FC, R-bendamustin** • ibritumomab tiuxetan*** • idelalisib** • eventuálně paliace (low dose RT 2×2Gy, chlorambucil...)	
Při dosažení CR	• udržovací léčba rituximabem
Při dosažení PR	• udržovací léčba rituximabem

* Režimy s fludarabinem jsou preferovány v případě, kdy pacient nebyl primárně indikován k provedení autologní transplantaci (po fludarabinu je obtížná separace kmenových buněk)

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

*** Léčba dostupná pouze ve VFN Praha a FN Olomouc

Literatura

1. Gospodarowicz M. – Radiotherapy in Non-Hodgkin lymphomas *Annals of Oncology* 2008; 19 (Suppl 4): iv 47-iv50
2. Tsang RW and Gospodarowicz MK. Low-grade Non-Hodgkin Lymphomas. *Seminars in Radiation Oncology* 2007; 17: 198-205.
3. Zinzani PL, Pulsoni A, Perroti A et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2654-61.
4. McLaughlin P, Estey E, Glassman A et al. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. *Blood* 2005; 105: 4573-4575.
5. Nabhan Ch. It is Follicular.....So, Why CHOP? *J Clin Oncol* 2006; 24: 915-916
6. Rigacci L, Federico M, Martelli M et al. The Role of Anthracyclines in Combination Chemotherapy for the Treatment of Follicular Lymphoma: Retrospective Study of the Intergruppo Italiano Linfomi on 761 Cases. *Leukemia and Lymphoma* 2003; 44: 1911-1917.
7. 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.
8. Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI et al. Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3262-3269.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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
15. 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.
16. 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?
17. Janikova A, Bortlicek Z, Campr V, Kopalova N, Benesova K, Belada D, Prochazka V, Pytlík R, Vokurka S, Pirnos J, Duras J, Mocikova H, Mayer J, Trnecny M. *Leuk Lymphoma*. 2015 Jan 21:1-7
18. Impact Of Rituximab Maintenance Schedule On Prognosis In First Line Treatment Of Follicular Lymphoma. Retrospective Analysis From Czech Lymphoma Group (CLG) Database. Andrea Janikova, MD, PhD, Zbynek Bortlicek, Vit Campr, MD, Ph.D., Leos Kren, MD, PhD, David Belada, M.D., Ph.D., Vit Prochazka, M.D., Ph.D et al. *Blood* 2013; 122 (21) ASH 2013: Abstract No 4387.
19. 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.

V.5 Studie pro nemocné s indolentními lymfomy (zejména FL)

V.5.1 [Klinické studie](#) pro nemocné s FL

DYNAMO – pro pacienty s rituximab- a chemorefrakterním FL

Léčba: duvelisib

Aktuální stav studie: nábor pokračuje

GS US 313-124 – pro pacienty s rituximab senzitivním relabovaným FL, SLL, MZL, LPL/WM

Léčba: rituximab ± idelalisib

Aktuální stav studie: nábor pokračuje

NHL 007 – AUGMENT – pro pacienty s rituximab senzitivním relabovaným FL a MZL; Léčba: rituximab ± lenalidomid

Aktuální stav studie: nábor pokračuje

Pozn.: některé [klinické studie](#) jsou prováděny jen na některých centrech v ČR, aktuální informace naleznete na stránkách KLS – www.lymphoma.cz

V.6 Lymfom z malých lymfocytů (small lymphocytic lymphoma, SLL)

Charakteristika jednotky

- Dle WHO klasifikace lymfoidních malignit tvoří SLL **společnou jednotku s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)**. SLL se liší od CLL pouze nesplněním kritéria lymfocytózy $> 5000/\text{mm}^3$ v periferní krvi.
- 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 mizní 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).
- U **kandidátů intenzivní léčby je vhodné cytogenetické vyšetření** pomocí fluorescenční in situ hybridizace (FISH) na 4 nejčastější aberace: del 13q, del 11q, trisomie 12 a zejména del 17p. V případě, že není přítomen cirkulující klon v periferní krvi, lze toto vyšetření provést z aspirátu kostní dřeně, ev. z biopsie lymfatické uzliny.

V.6.1 SLL – 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 leukémií**. 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

SLL je stejně jako CLL nevléčitelný běžnými metodami. Jedinou potenciálně kurativní metodu představuje alogenní transplantace krvetvorných buněk.

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.6.1.1 Léčba 1. linie u mladších nemocných bez významných komorbidit

- Principy léčby jsou **shodné s léčbou 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, cyklofosamid, 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*** či kombinaci **idelalisib + rituximab***.
- Další možnosti léčby:
 - **bendamustin** + rituximab (BR)** jako alternativa k režimu **FCR** u nemocných ≥ 65 let věku bez závažných komorbidit (CIRS skóre ≤6) a s normální funkcí ledvin (vypočtená clearance ≥ 70 ml/min.)
 - **RCD** (rituximab, cyklofosamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy

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

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

V.6.1.2 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 + rituximab
 - Chlorambucil + obinutuzumab
 - Chlorambucil + ofatumumab
- V případě delece 17p/mutace TP53 a nevhodnosti léčby chemoimunoterapií je možno použít **ibrutinib*** či kombinaci **idelalisib* + rituximab**.
- Další možnosti léčby:
 - [BR](#) (bendamustin**+ rituximab)
 - [FCR se sníženými dávkami](#) chemoterapie (low-dose [FCR](#))
 - [RCD](#) (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy.
 - **BO** (bendamustin + ofatumumab*)
- 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.

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

** Použití rituximabu a bendamustinu se řídí pravidly pro CLL, pokud přesto panuje nejasnost, je vhodné kontaktovat příslušnou zdravotní pojišťovnu.

V.6.1.3 Principy léčby relapsu SLL

- Pokud trvala **léčebná odpověď minimálně 12 měsíců** (u kombinovaných fludarabinových režimů 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.

V.6.1.3.1 Léčebné možnosti pro nemocné bez významných komorbidit (v abecedním pořadí)

- Ibrutinib*
- Idelalisib* + rituximab

Další možnosti (v abecedním pořadí):

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

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

V.6.1.3.2 Léčebné možnosti u relapsu/refrakterního SLL pro komorbidní nemocné (v abecedním pořadí)

- Ibrutinib*
- Idelalisib* + rituximab

Další možnosti

- [BR](#)*
- Low-dose [FCR](#)
- [RCD](#) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy

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

V.6.1.3.3 Léčebné možnosti pro těžce komorbidní nemocné:

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

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

V.6.1.4 Probíhající či připravované studie pro SLL

PCYC-1130-CA – pro pacienty s CLL/SLL v 1. linii léčby

Léčba: ibrutinib +obinutuzumab vs. chlorambucil+obinutuzumab

Aktuální stav: nábor pokračuje

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., Doubek M., Špaček M. et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronické lymfocytární leukémie (CLL). *Trans Hemat dnes* 2013; 19 (2): 61-68.
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. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) guidelines: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cll/chronische-lymphatische-leuka-mie-cll.pdf>
8. 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.
9. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014;124 (21):19.
10. 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.
11. Goede V, Fischer K, Busch R et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Eng J Med* 2014;370:1101-1110.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Eng J Med* 2014;370:997-1007.

V.7 Splenický difúzní B-lymfom z malých buněk červené pulpy (splenický lymfom marginální zóny)

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.
- Pětileté přežití se pohybuje kolem 80 %, jako negativní prognostické faktory byly identifikovány anémie, hypoalbuminémie a zvýšení 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.7.1 Principy léčby splenického MZL

Primární léčba:

- **Splenektomie** – u nemocných indikována po zvážení benefitu a případných rizik jako léčba volby 1. linie
- **Rituximab*** v dávce 375 mg/m²/týden po dobu 6 týdnů (zejména u pacientů neschopných splenektomie)
- **Rituximab* s chemoterapií** – [R-CHOP](#), [R-COP](#), [FCR](#) – nutno vždy ale zohlednit, věk, celkový stav nemocného, přidružená onemocnění atd.
- 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 antivirotické léčbě interferonem a ribavirinem.
- **Radioterapie na oblast sleziny 4–8 Gy** – zvážit u pacientů **kontraindikovaných k splenektomii** či nevhodných k systémové léčbě

* *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.

V.8 Waldenströмова makroglobulinémie/ lymfoplazmocytní lymfom

Charakteristika jednotky

- Dle WHO klasifikace je Waldenströмова makroglobulinémie (WM) definována jako lymfoplazmocytní lymfom s přítomností monoklonálního imunoglobulinu typu IgM.
- 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.

V.8.1 WM – principy léčby

U asymptomatických nemocných se doporučuje pouze sledování.

Mezi hlavní indikace k zahájení terapie patří:

- příznaky hyperviskozity
- symptomatická či velká („bulky“) lymfadenopatie
- symptomatická hepato- a/nebo splenomegalie
- symptomatická kryoglobulinémie
- periferní neuropatie
- cytopenie (Hb < 100 g/l, trombocyty < 100 × 10⁹/l)
- febrilie, noční pocení, úbytek hmotnosti, únava

V případě symptomatické hyperviskozity je indikována v první řadě terapeutická **plazmaferéza**.

V.8.1.1 Léčba 1. linie

- Léčbu je třeba volit individuálně dle stavu pacienta (závažná cytopenie, vysoké IgM, přítomnost neuropatie atd.).
- Základem léčby jsou režimy s rituximabem, v současné době zejména **chemoimunoterapie RDC** (dexametazon, cyklofosfamid, rituximab*) nebo **BR** (bendamustin*, rituximab).
- U pacientů, u kterých není vhodná imunochemoterapie, je možno použít **ibrutinib***.

V.8.1.2 Léčba relapsu

- Při léčebné odpovědi trvající > 1–2 roky lze zopakovat stejný režim.
- Obecně lze využít režimy jako v 1. linii, dále režimy obsahují **fludarabin** (FR – fludarabin, rituximab*; **FCR** – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab*) nebo **bortezomib*** (bortezomib + rituximab).
- **Ibrutinib***
- U mladších pacientů s chemosenzitivním relapsem lze zvážit podání vysokodávkované terapie s **autologní transplantací** krvetvorných buněk.

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

Literatura

1. Adam Z, Hájek R, Krejčí M et al. Diagnostika a léčba Waldenströmovy makroglobulinémie. *Transfuze hematol. dnes* 2014;Suplementum:7-22.
2. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25: 3344–3349.
3. Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG et al. Treatment recommendations for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood* 2014;124(9):1404–11.
4. Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160(2):171–176.
5. 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 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–1210.
6. Wang H, Chen Y, Li F et al. Temporal and geographic variations of Waldenström macroglobulinemia incidence: A large population-based study. *Cancer* 2012;118(15):3793–3800.

VI. Agresivní lymfomy

Zahrnují tyto formy:

- difúzní B-velkobuněčný lymfom (DLBCL)
- primární mediastinální velkobuněčný lymfom B řady (PMBCL), intravaskulární B lymfom,
- primární exsudativní B-lymfom
- periferní T-lymfom blíže neurčený (PTL)
- anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)

VI.1 DLBCL + primární mediastinální velkobuněčný lymfom B řady

Charakteristika skupiny

- potenciálně vyléčitelní nemocní
- rozdělení dle věku pro jednotlivé léčebné postupy je nutné brát orientačně – vždy záleží na biologickém stavu nemocného

Principy léčby 1. linie

- U nemocných v léčbě 1. linie existuje řada [klinických studií](#); 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](#).
- **Stratifikace** dle [IPI](#), aalPI, [R-IPI](#), eventuálně [ABE-3](#) u starších pacientů (viz III.5.1).
- **Rituximab 8 infúzí** v kombinaci s **antracyklinovými režimy** (CHOP nebo „CHOP-like“), v intervalu 21 nebo 14 dní, 6–8 cyklů.
- Byla publikována data s intenzifikovanou terapií – například R-hyperCVAD/R-MTX-AraC či R-CHO-EP-14 nebo [DA-EPOCH-R](#) – kterou je možno zvážit pro rizikové (aalPI 2–3) nemocné mladší 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 může být zvážena jako konzolidace intenzifikované léčby u vysoce rizikových mladých nemocných, případně u nemocných s nepříznivým biologickým podtypem (např. tzv. „double hit“ DLBCL).
- Léčebným cílem je dosažení kompletní remise, u mladších nemocných s jakoukoli odpovědí horší než CR je indikována záchranná terapie s HDT a ASCT
- Radioterapie v léčbě limitovaných stadií DLBCL indikována u:
 1. lokalizovaného PET+ reziduua u pacientů neindikovaných k salvage systémové léčbě
 2. velmi doporučena na oblast úvodního bulků > 7,5 cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory)
 3. reziduálního postižení při pochybnosti o viabilitě reziduua dle PET
 4. RT druhostranného varlete jako součást konsolidační RT u pacientů s primárním lymfomem testes
 5. zvážení konsolidační RT IF po ukončení systémové léčby u ostatních extranodálních limitovaných stadií DLBCL (primární lymfomy vedlejších dutin nosních, primární lymfom v oblasti Waldeyerova mizního okruhu, primární kožní DLBCL a primární kožní DLBCL-leg type) – zejména v případě nejasného PET nálezu po imunochemoterapii
 6. RT krania jako součást konsolidační léčby u pacientů s primárním CNS lymfomem (viz kapitola PCNSL)

- **Radioterapie** v léčbě **pokročilých stadií DLBCL** indikována u:
 1. lokalizovaného PET+ reziduua u pacientů neindikovaných k salvage systémové léčbě
 2. velmi doporučena na oblast úvodního bulku > 7,5 cm (vzít v úvahu např. omezené možnosti salvage systémové léčby u starších pacientů a ostatní faktory)
 3. reziduálního postižení při pochybnosti o viabilitě rezidua dle PET
 4. RT varlat u pacientů s postižením varlete v rámci diseminovaného onemocnění
- **Profylaxe CNS nemoci** je doporučována v případě:
 1. dvou nebo více rizikových faktorů dle [CNS-IPI](#) (viz III.5.1.6), preferenčně v rámci [klinické studie](#) CLSG-CNS-01
 2. u **testikulárních lymfomů** a u **HIV-asociovaných lymfomů**.
- **Pacienti s konkomitantním postižením CNS při diagnóze:** Léčba protokolem [MARIETTA](#)

Principy léčby relapsů:

- U nemocných v léčbě relapsů existuje řada [klinických studií](#); před rozhodnutím o léčbě doporučujeme kontaktovat některé ze spolupracujících center ([CIHP](#) či [KOC](#)), eventuálně navštívit stránky www.lymphoma.cz.
- Záchranné režimy založené na **platinových derivátech** (např. [ICE](#), [DHAP](#), [ESAP](#)).
- **Rituximab*** u nemocných s CD20 pozitivním relapsem.
- **U mladších nemocných** (do 65 let, v případě dobrého klinického stavu do 70 let) záchranné režimy založené na **platinových derivátech** (např. [ICE](#), [DHAP](#), [ESAP](#)) s následnou autologní transplantací u těch, kteří dosáhnou alespoň parciální remise
- **U mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci:**
 1. zvážit druhou autologní transplantaci v případě pozdního relapsu
 2. individuálně zvážit možnost alogenní transplantace v případě odpovědi na záchrannou léčbu další linie
- **U starších nemocných neschopných intenzivní záchranné léčby:** paliativní chemoterapie (viz níže), paliativní léčba kortikoidy, best supportive care
- **Postavení RT v léčbě relapsů:**
 1. indikována na oblast lokalizovaného PET pozitivního rezidua
 2. zvážit RT na místo původního bulk postižení ($\geq 5-10$ cm)
- **Pacienti s CNS relapsem či kombinovaným CNS a systémovým relapsem:** Léčba protokolem [MARIETTA](#)

* 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 a středním rizikem

Charakteristika populace

- Věk do 65 let
- **AA IPI** 0–1 u pacientů mladších 60 let, případně **IPI** 0–2 u pacientů > 60 let věku

Léčebný postup

- 6–8× **R-CHOP-21** ± RT IF
- RT vždy u PET pozitivního rezidua, lokalizovaných stádií, zvážit při bulky chorobě (nad 5–10 cm) v úvodu.
- U mladších nemocných zejména s pokročilým onemocněním a s jakoukoli odpovědí horší než CR je indikována záchranná terapie s HDT a ASCT.

VI.1.1.2 Mladší pacienti se středně vysokým a vysokým rizikem

Charakteristika populace

- Věk do 65 let
- **AA IPI** 2–3 u pacientů mladších 60 let, případně **IPI** 3–5 u pacientů > 60 let věku

Léčebný postup

- Standardní léčbou zůstává 6–8× **R-CHOP-21**.
- Doporučujeme zvážit použití **intenzifikovaných režimů** (R-HyperCVAD/R-MTX-HDAraC, **R-Me-gaCHOP**/ESHAP, R-CHOEP-14, **DA-EPOCH-R**). První dva popsané režimy vzhledem k toxicitě doporučujeme pouze u pacientů ≤45 let.
- **RT** doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ mase (> 5–10 cm) v úvodu.
- U mladších nemocných zejména s pokročilým onemocněním a s jakoukoli odpovědí horší než CR je **indikována záchranná terapie s HDT a ASCT**

VI.1.1.3 Starší pacienti (> 65 let věku)

Charakteristika populace

- Věk > 65 let
- Bez ohledu na hodnotu [IPI](#)

Léčebný postup

- **8× rituximab + 6× CHOP 21 ± RT IF**
- **RT** vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ (> 5–10 cm) v úvodu.
- U nemocných ve špatném celkovém stavu (ECOG ≥2) či u nemocných s masivním postižením zvážit v úvodu **podání „prefáze“**: Vinkristin 1 mg 1. den, Prednison 50 mg/m² 1. až maximálně 7. den, poté zahájit vlastní kúru.

VI.1.2 Léčba relapsů nemocných s DLBCL

VI.1.2.1 Léčba relapsu u nemocných mladších 65 let

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

Relaps DLBCL u pacientů 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	• BEAM + ASCT
Při dosažení SD, PD	• gemcitabinový režim: (např. R-GDP , R-GIFOX)

VI.1.2.2 Léčba relapsu u nemocných starších 65 let

Relaps DLBCL u pacientů > 65 let věku	
Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Dobry biologický stav	Paliativní léčba
• 4–6× R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP • R-gemcitabin v monoterapii případně v kombinaci s dexamethasonem (R-GD) • R-bendamustin* • Pixantron*	• chlorambucil+etoposid+prednison • Vin-Bleo • kortikoidy • etoposid v monoterapii • etoposid + dexamethason • metronomická léčba apod.

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

- V případě relapsu mladších nemocných po ASCT nebo nemožnosti provést ASCT (selhání sběru, infiltrace KD) je možné zvážit alogenní transplantaci
- V případě relapsu bez ohledu na věk je možné v případě biologického podtypu ABC (resp. nonGC) zvážit použití **cílené terapie – lenalidomid, ibrutinib***

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

VI.1.3 Aktuálně probíhající a připravované studie pro nemocné s DLBCL

VI.1.3.1 Klinické studie pro 1. linii léčby nemocných s DLBCL

CC-5013-DLC-002 (ROBUST): Studie fáze III pro pacienty s nově diagnostikovaným DLBCL non-GC subtypu

Léčba: R2-CHOP ([R-CHOP](#) + lenalidomid) v. [R-CHOP](#) + placebo

Stav studie: nábor pokračuje

GO 27878 (CAVALLI): Studie fáze Ib/II pro pacienty s nově diagnostikovaným DLBCL (všechny podtypy):

Léčba: [R-CHOP](#) + GDC-199 v. G-CHOP + GDC-199

Stav studie: nábor pokračuje

CLSG-CNS-01: Studie sledující relapsy v centrálním nervovém systému u pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem léčených chemoterapií s nebo bez CNS profylaxe.

Stav studie: nábor pokračuje

VI.1.3.2 Klinické studie pro nemocné s relapsem DLBCL

PIX 306 – randomizovaná studie pro pacienty s relabovaným/refrakterním DLBCL nevhodným k intenzivní léčbě

Léčba: R-pixantron v. R-gemcitabin

Stav studie: nábor pokračuje

MEDI 204 – pro pacienty s relabovaným/refrakterním DLBCL nevhodným k intenzivní léčbě

Léčba: monoterapie antiCD19 protilátkou

Stav studie: nábor pokračuje

VI.1.3.3 **Klinická studie pro nemocné se systémovým DLBCL s primárním či sekundárním CNS postižením**

MARIETTA

Léčba: intenzivní protokol (1–2 cykly [R-CHOP](#), 3× [MATRIX](#), 3× [R-ICE](#)) s autologní transplantací

Stav studie: v přípravě

Pozn.: většina [klinických studií](#) je prováděna jen na některých centrech v ČR, aktuální informace naleznete na stránkách KLS – www.lymphoma.cz

VI.2 Zralé T/NK lymfomy

- Periferní T lymfom blíže neurčený (PTCL)
- Anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)
- Angioimunoblastický lymfom

Charakteristika skupiny

- **Potenciálně kurabilní** onemocnění, někteří nemocní jsou kurabilní ve vysokém procentu (ALCL ALK pozitivní s nízkým [IPI](#)), u některých je prognóza stále nepříliš dobrá (PTL, ALCL ALK negativní, ALCL, ALK pozitivní s vyšším [IPI](#)).
- Vzácné podjednotky – angioimunoblastický lymfom, hepatosplenický lymfom a další – vždy konzultovat s [CIHP](#).
- Důležitá, ale někdy nesnadná je **přesná histologická diagnostika**. Vždy nutné druhé čtení na hematopatologickém pracovišti disponujícím i molekulárně biologickými technikami.
- Medián celkového přežití je od 3 do 10 let.
- Rozdělení dle věku pro jednotlivé léčebné postupy je nutné brát orientačně – vždy záleží na **biologickém stavu nemocného**.

Principy terapie

- 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.
- U **mladších nemocných s histologicky nepříznivým typem** (PTCL-NOS, ALCL, ALK-negativní, AITL) standardní nebo **intenzivnější chemoterapie** (CHOP-21 nebo CHOP-14 případně s doplněním etoposidu – CHOEP), **zvážit konsolidaci** vysokodávkovanou chemoterapií a ASCT.
- U **starších nemocných standardní** nebo **při dobrém biologickém stavu zvážit denzní dávkování chemoterapie** (CHOP-21 nebo CHOP-14 případně s doplněním etoposidu CHOEP).
- **Postavení RT v léčbě zralých T/NK lymfomů:**
 - **individuální zvážení u:**
 - lokalizovaného PET+ rezidua u pacientů neindikovaných k záchranné systémové léčbě
 - RT oblasti úvodního bulku > 7,5 cm (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)
- **NK/T lymfom nasální typ:** protokoly založené na L-asparagináze (Aspa/Met/Dex, GELOX, [SML-LE](#)) nebo ifosfamidu s platinovým derivátem (2/3 DeVIC, VIPD), 4–6 cyklů. Radioterapie u lokalizovaných onemocnění (50 Gy) se doporučuje podat mezi 2. a 3. cyklem. Léčbu monitorujeme kromě zobrazovacích metod též pomocí kvantitativní PCR na EBV v plazmě).

Principy léčby relapsů

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

* *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, ALCL, ALK-negativní, ALK-pozitivní s IPI ≥3, AITL a další) Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Mladší pacienti (do 60, případně 65 let věku)	Starší pacienti (> 60, případně 65 let věku)
6× CHOEP-14 nebo CHOEP-21 (event. CHOEP, Newcastelský protokol) ± RT úvodního bulku či rezidua ↓ BEAM +ASCT	6–8× CHOP-14 nebo CHOP-21 ± RT úvodního bulku či rezidua (dle věku a biologického stavu) u pacientů starších 80 let: 6× MiniCHOP či 6–8× COP ± RT úvodního bulku či rezidua

Prognosticky příznivé podtypy periferních T lymfomů – léčba 1. linie (ALCL ALK pozitivní) Bez ohledu na věk Zvážit účast ve studii (kontaktovat CIHP)
6× CHOP-21 ± RT úvodního bulku či rezidua

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 pozitivních lymfomů Brentuximab vedotin*	
u nemocných s dárce ↓ alogenní transplantace	u nemocných bez dárce a bez prodělané autologní SCT ↓ vysokodávkovaná terapie s autologní transplantací

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

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 brentuximab vedotin*	paliativní léčba (gemcitabin, kortikoidy, best supportive care)

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

VI.2.3 Aktuálně probíhající a připravované studie pro nemocné s T-NHL

VI.2.3.1 Studie pro nemocné v 1. linii

SGN35-014 – randomizovaná, multicentrická, open-label studie fáze III pro pacienty s nově dg. CD30+T-NHL

Léčba: CHOP vs CHP + brentuximab-vedotin

Stav studie: probíhá nábor, v současné době otevřená již jen pro pacienty s ALCL (ALK pozitivním nebo ALK negativním)

VI.2.3.2 Studie pro relabované pacienty s T-NHL

MILLENIUM C25006: pro pacienty s relapsem anaplastického velkobuněčného lymfomu

Léčba: monoterapie brentuximab vedotinem

Stav studie: nábor pokračuje

AB 10004: randomizovaná fáze II studie pro pacienty s relabovaným/refrakterním PTCL

Léčba: masitinib + gemcitabin vs. masitinib + dexamethason vs. masitinib + gemcitabin + dexamethason

Stav studie: nábor pokračuje

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnety, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhnt, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MInT) Group: 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
4. 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.
5. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104:626-33.
6. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104:634-41.
7. 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.
8. 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.
9. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1). *Lancet Oncol* 2012; 13: 1250-1259.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Moskowitz AJ, Lunning MA and Horwiths SM. How I treat peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 2014; 123: 2636-2644.
15. Tse E and Kwong Y-L. How I treat NK/T cell lymphomas. *Blood* 2013; 121: 4997-5005.

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

Charakteristika skupiny

- Morfologické **varianty MCL**: blastická varianta (klasická a z pleomorfních buněk), MCL z malých lymfocytů podobných CLL/SLL, MCL z buněk připomínajících lymfom marginální zóny.
- Představuje **3–10 %** všech NHL, postihuje nemocné okolo 60 let věku, má sklon k **extranodálnímu šíření** včetně postižení gastrointestinálního traktu (lymfomatoidní polypóza).
- Prognóza je horší než u většiny lymfomů z B-buněk s mediánem přežití konvenčně léčených pacientů kolem 3 let. Histopatologický obraz může vést k mylné diagnóze jiného low-grade lymfomu. Diagnóza se opírá o typický fenotyp a genetickou změnu: translokaci t(11;14)(q13;q32) vedoucí ke **zvýšené expresi cyklinu D1**.
- Základním prognostickým vodítkem je výpočet **prognostického indexu MIPI** (věk, index klinické výkonnosti – PS, LDH, počet leukocytů) – viz kapitola III.5.3, cenným prognostickým ukazatelem je i určení stupně **proliferace nádorových buněk (Ki-67)**.

Vymezení: 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 **systémové 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 proliferací frakcí) lze pacienty individuálně sledovat do symptomatické progrese (strategie **watch-and-wait**).
- U vybraných případů s lokalizovaným klinickým stádiem I+II lze systémovou léčbu odložit a indikovat **lokální radioterapii**.

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***

Možnosti léčby intenzivní chemoterapie

- R*-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C – [Nordický protokol](#)
- R*-hyper-CVAD/HD-MTX-Ara-C – MD Anderson protokol

VII.1.1.2 Konsolidace

Pouze v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi – CR, PR

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

VII.1.1.3 Udržovací léčba

- **rituximab***, obvykle každé 2–3 měsíce po dobu 2 let

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

VII.1.2 Pacienti schopní středně intenzivní chemoterapie

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

VII.1.2.1 Indukce

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

Režimy:

- alternace [R-CHOP](#) a **R-HDAC** (HDAC= vysokodávkovaný cytarabin, 1–2g/m², 2 dávky a 24h, 3+3 cykly)
- [R-CHOP](#) či **R-COEP** (v případě kardiální komorbidity)
- **R-bendamustin*** (v ČR v 1. linii terapii v praxi standardně nepoužíváno z důvodu chybění úhrady)

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

VII.1.2.2 Udržovací léčba

v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi se jedná o standardní postup

- **rituximab***, obvykle každé 2–3 měsíce po dobu 2 let

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

VII.1.3 Pacienti nevhodní k středně dávkované terapii typu 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 **rituximabem***

Režimy:

- [R-COP](#)
- R-chlorambucil
- R-bendamustin* (s redukcí bendamustinu)

VII.1.3.2 Udržovací léčba

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

- **rituximab***, obvykle každé 2–3 měsíce po dobu 2 let

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

VII.1.4 Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Z důvodu vysokého věku či závažných komorbidit

Režimy:

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

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

VII.2 MCL – léčba 1. 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 v kombinaci s **rituximabem*** (imunoterapie není indikována pouze v případech prokázané CD20-negativity lymfomu z rebiopsie)

Režimy:

- [R-DHAP](#)
- R-ESHAP
- [R-ICE](#)
- [R-GDP](#)
- v případě časného relapsu po přechozí chemoterapie (ev. po ASCT), a tudíž s předpokladem chemorezistence, je indikován **ibrutinib***

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

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)

VII.2.2 Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii

Důvodem je vysoký věk či limitující komorbidita

- **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 lécích, event. na fludarabinu**.

Režimy:

- R-bendamustin*, R-bendamustin*-cytarabin (R-BAC)), R-HD-Ara-C
- ibrutinib* (monoterapie do progrese onemocnění)
- lenalidomid* (monoterapie do progrese onemocnění)
- R-fludarabin-cyklofosamid (R-FC), event. v kombinaci s mitoxantronem ([R-FCM](#))
- temsirolimus*, R-temsirolimus*, R-bendamustin*-temsirolimus* (BERT)
- R-bortezomib*, R-bendamustin*-bortezomib* (RBB)

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

VII.2.3 Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Důvodem je vysoký věk či závažné komorbidita

- kortikoidy (např. dexamethazon)
- lokální paliativní radioterapie 30–40 Gy

VII.2.4 MCL – léčba 2. a dalšího relapsu/progrese

- pro tyto pacienty platí to samé, co bylo popsáno v sekci VII.2.
- 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 (předchozích terapií), tolerance předchozí terapie (předchozích terapií), preference pacienta, aj.

VII.3 Probíhající studie pro nemocné s lymfomy z plášťových buněk

3066K1-4438-WW

Randomizovaná studie fáze IV porovnávající dva intravenózní režimy temsirolimu u pacientů s relabovaným refrakterním MCL (2–7 předchozích linií terapie).

Stav studie: probíhá nábor

Literatura

1. Dreyling M: Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:191–8.
2. Dreyling M, Ferrero S, Hermine O: How I manage mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014.
3. Dreyling M, Geisler C, Hermine O, Kluin-Nelemans HC, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M: Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2014, 25 Suppl 3:iii83–iii92.
4. Rajguru S, Kahl BS: Emerging Therapy for the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2014, 12:1311–1318.
5. 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.
6. Salek D, Vesela P, Boudova L, Janikova A, Klener P, Vokurka S, Jankovska M, Pytlík 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.
7. 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.
8. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, Broglio KR, Hagemeister FB, Pro B, McLaughlin P, Younes A, Samaniego F, Goy A, Sarris AH, Dang NH, Wang M, Beasley V, Medeiros LJ, Katz RL, Gagneja H, Samuels BI, Smith TL, Cabanillas FF: High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005, 23:7013–23.
9. Romaguera JE, Fayad LE, Feng L, Hartig K, Weaver P, Rodriguez MA, Hagemeister 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.
10. Merli F, Luminari S, Ilariucci F, Petrini M, Visco C, Ambrosetti A, Stelitano C, Caracciolo F, Di Renzo N, Angrilli F, Carella AM, Capodanno I, Barbolini E, Galimberti S, Federico M: Rituximab plus Hyper-CVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol* 2012, 156:346–53.

11. Bernstein SH, Epner E, Unger JM, Leblanc M, Cebula E, Burack R, Rimsza L, Miller TP, Fisher RI: A phase II multicenter trial of hyperCVAD MTX/Ara-C and rituximab in patients with previously untreated mantle cell lymphoma; SWOG 0213. *Ann Oncol* 2013, 24:1587–93.
12. 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.
13. Delarue R, Haioun C, Ribrag V, Brice P, Delmer A, Tilly H, Salles G, Van Hoof A, Casasnovas O, Brousse N, Lefrère 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.
14. Geisler CH: Autologous transplantation and management of younger patients with mantle cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012, 25:211–20.
15. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Jerkeman M, Råty 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.
16. Robinson S, Dreger P, Caballero D, Corradini P, Geisler C, Ghielmini M, Le Gouill S, Kimby E, Rule S, Vitolo U, Dreyling M, Hermine O: The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2014.
17. Touzeau C, Leux C, Bouabdallah R, Roussel M, Delarue R, Bouabdallah K, Thieblemont C, Cacheux V, Cartron G, Compain L, Gyan E, Morschhauser F, Casasnovas O, Moles M-P, Michallet A-S, Gressin R, Damaj G, Rose C, Sirvent A, Hermine O, Mohty M, Milpied N, Le Gouill S: Autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: a report from the SFGM-TC. *Ann Hematol* 2014, 93:233–42.
18. Dietrich S, Weidle J, Rieger M, Meissner J, Radujkovic A, Ho AD, Dreger P, Witzens-Harig M: Rituximab maintenance therapy after autologous stem cell transplantation prolongs progression free survival in patients with mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2013.
19. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim S-Z, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, Josten K-M, Dürk H, Rost A, Neise M, von Grünhagen U, Chow KU, Hansmann M-L, Hoelzer D, Mitrou PS: Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005, 23:3383–9.
20. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, Kofahl-Krause D, Heil G, Welslau M, Balser 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.
21. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, Hertzberg M, Kwan Y-L, Simpson D, Craig M, Kolibaba K, Issa S, Clementi R, Hallman DM, Munteanu M, Chen L, Burke JM: Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood* 2014, 123:2944–52.
22. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny 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.
23. Bauwens D, Maerevoet M, Michaux L, Théate I, Hagemeijer A, Stul M, Danse E, Costantini S, Vannuffel 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.

24. 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.
25. Lenz G, Hiddemann W, Dreyling M: The role of fludarabine in the treatment of follicular and mantle cell lymphoma. *Cancer* 2004, 101:883–93.
26. Cassaday RD, Gopal AK: Allogeneic hematopoietic cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012, 25:165–74.
27. Morschhauser F, Depil S, Jourdan E, Wetterwald M, Bouabdallah R, Marit G, Solal-Céligny P, Sebban C, Coiffier B, Chouaki N, Bauters F, Dumontet C: Phase II study of gemcitabine-dexamethasone with or without cisplatin in relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2007, 18:370–5.
28. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Rohrberg R, Böck H-P, Wandt H, Unterhalt M, Hiddemann W: The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell. *Blood* 2004, 104:3064–71.
29. Robak T, Lech-Maranda E, Janus A, Blonski J, Wierzbowska A, Gora-Tybor J: Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone is an active salvage therapy in advanced non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007, 48:1092–101.
30. Klanova M, Lorkova L, Vit O, Maswabi B, Molinsky J, Pospisilova J, Vockova P, Mavis C, Lateckova L, Kulvait V, Vejmelkova D, Jaksa R, Hernandez F, Trneny M, Vokurka M, Petrak J, Klener P: Downregulation of deoxycytidine kinase in cytarabine-resistant mantle cell lymphoma cells confers cross-resistance to nucleoside analogs gemcitabine, fludarabine and cladribine, but not to other classes of anti-lymphoma agents. *Mol Cancer* 2014, 13:159.
31. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A, Schwartzberg LS, Lemieux B, Cheson BD: Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008, 26:4473–9.
32. 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.
33. 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, Macia 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.
34. 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, Jędrzejczak 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.
35. 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.
36. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik 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.

37. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemeister 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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
47. 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.
48. 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.

VIII. Vysoce agresivní lymfomy

Prekurzorové lymfoidní neoplázie (WHO klasifikace 2008)

- B-lymfoblastická leukémie/lymfom (B-ALL/LBL), NS (blíže nespecifikovaná)
- B-lymfoblastická leukémie/lymfom s rekurentními genetickými abnormalitami:
- B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(9;22); BCR-ABL1
- B-lymfoblastická leukémie/lymfom s t(v;11q23); s MLL přestavbou
- B-lymfoblastická leukémie/lymfom s(12;21);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); E2A-PBX1
- T-lymfoblastická leukémie/lymfom (T-ALL/LBL)

Charakteristika skupiny

- Prekurzorové lymfoidní malignity jsou převážně onemocnění **dětského věku**, 75 % se objevuje u dětí mladších 6 let.
- jako **leukémie** se prezentuje většinou **B-prekurzorový** typ
- jako **lymfom** se většinou (cca 80 %) prezentuje **T-prekurzorový typ**, obvyklé je u něj bulky mediastinální postižení
- Většinu pacientů tvoří **muži**.

Principy léčby

- Léčba probíhá podle **protokolů pro akutní lymfoblastické leukémie na CIHP**: vždy s **profylaxí CNS** vysokodávkovaným metotrexátem, intratékální aplikací a/nebo profylaktickým ozářením CNS, a **vždy s udržovací terapií**.
- U Ph pozit. LBL/B ALL je indikovaná léčba TKI (imatinib, dasatinib)* v kombinaci s chemoterapií dle protokolů B ALL.
- Nemocní, kteří dosáhnou **kompletní remise po 1–2 cyklech** indukční chemoterapie (tj. do 4–8 týdnů po zahájení) a nemají další negativní cytogenetické prognostické faktory: t(4;11)/ALL1-AF4 pozitivitu, t(9;22)/bcr-abl pozitivitu pokračují **intenzifikovaným režimem a udržovací léčbou**.
- Nemocní, kteří dosáhnou kompletní remise **později** nebo mají další **negativní prognostické faktory**, jsou léčeni **intenzifikovanou léčbou** (autologní či alogenní transplantací) a v případě autologní transplantace rovněž mohou dostávat **udržovací terapii**.
- **Postavení RT v léčbě LBL:**
 - v případě iniciálního postižení mediastina zvážit konsolidační RT na mediastinum v dávce 30 Gy/15 frakcí/3 týdny
 - individuálně zvážit nutnost profylaktické RT CNS 24Gy/12 frakcí/2,5 týdne, CAVE zvýšení rizika neurotoxicity!

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

VIII.1 Burkittův lymfom (BL)

Charakteristika skupiny

- Jedná se o **rychle proliferující agresivní** zralé B lymfoproliferativní onemocnění s charakteristickou translokací c-myc onkogenu.
- Obvykle **velká masa** tumoru (bulk).
- Časté **extranodální postižení**, zejména GIT nebo gynekologické oblasti.
- Vyžaduje **rychlé zahájení intenzivní léčby**.
- **klinické varianty**
 - endemická forma asociovaná s EBV – v ČR se nevyskytuje
 - sporadická forma – v ČR se vyskytuje
 - s imunodeficitem asociovaný BL
- Současné léčebné protokoly jsou založeny na **krátkodobé intenzivní indukční léčbě s více-denním podáním cytostatik** k dlouhodobému udržení sérových hladin. Vždy je součástí protokolů **profylaxe CNS** kombinací vysokodávkovaného MTX, cytosinarabinosidu a intrathékálního podání cytostatik.
- CD20 je pravidelně pozitivní a **kombinace chemoterapie s rituximabem** zlepšuje léčebné výsledky
- Podání rituximabu je možné pouze v [CIHP](#).
- **Postavení RT**: zvážit RT na oblast perzistujícího CNS postižení v rámci záchranné léčby v dávce 24 Gy/12 frakcí/2,5 týdne
- Ve WHO klasifikaci 2008 je nově zařazena jednotka „B-lymfom, neklasifikovaný s rysy intermediárními mezi difúzním velkobuněčným B lymfomem a Burkittovým lymfomem“. Tyto lymfomy se vyznačují často dvojí translokací c-myc a bcl-2 (eventuálně bcl-6) onkogenu, eventuálně dvojí expresí příslušných proteinů. Jejich prognóza je horší než u DLBCL i než u klasických Burkittových lymfomů. Jejich optimální léčba není standardizována, avšak jejich léčba pomocí [R-CHOP](#) není pokládána za adekvátní. Léčba protokoly pro Burkittův lymfom může jejich prognózu zlepšit, i když toto nebylo s dostatečnou jistotou prokázáno.

VIII.1.1 Léčba 1. linie mladších pacientů (do 65 let)

Stanovení rizika: viz III.5.5.2

Principy léčby:

- prevence TLS
- prefáze
- imunochemoterapie (rituximab)*

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

VIII.1.1.1 Nízké riziko

- 3× [R-CODOX-M](#)

VIII.1.1.2 Vysoké riziko

- 4 cykly alternující [R-CODOX-M](#) a [R-IVAC](#)
- 4–6 cyklů protokolu B-NHL-2002 (6–8 dávek rituximabu)
- 6–8 cyklů alternující R-HyperCVAD a R-MTX/HD-AraC (rituximab se doporučuje podávat 8×, vždy 1. a 8. den v prvních čtyřech cyklech)
- GMALL protokol (citace Hoelzer Blood 2014)

VIII.1.2 Léčba 1. linie starších pacientů (> 65 let)

- 6–8 cyklů [DA-EPOCH-R](#)
- GMALL protokol pro starší – Hoelzer
- 6–8 cyklů alternující R-HyperCVAD a R-MTX/HD-AraC (rituximab se doporučuje podávat 8×, vždy 1. a 8. den v prvních čtyřech cyklech) se snížením dávky AraC ze 3 g/m² na 1 g/m².
- 4–6 cyklů protokolu B-NHL-2002 (6–8 dávek rituximabu) v úpravě pro starší pacienty

VIII.1.3 Léčba relapsu Burkittova a lymfoblastového lymfomu

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

Literatura

1. Mead GM, Sydes MR, Walewski J, et al. An international evaluation of CODOX-M and CODOX-M alternating with IVAC in adult Burkitt's lymphoma: results of United Kingdom Lymphoma Group LY06 study. *Ann Oncol* 2002; 13(8): 1264-1274.
2. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006; 106(7): 1569-1580.
3. 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.
4. 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.



VIII.2 B-NHL spojené s AIDS

- řadí se k vysoce agresivním lymfomům
- vstupně vyšetření absolutního počtu CD4+ lymfocytů
- vyšetření virové nálože HIV
- vyšetření HBsAg, HBcAg, HbeAg, HBV DNA
- indikovaná antiretrovirová léčba
- vždy aplikovat G-CSF
- pacienti na aktivní retrovirové léčbě s trvale nízkým počtem CD4+ lymfocytů <100 mají špatnou prognózu a vyšší riziko infekce spojené s přidáním rituximabu

Burkittův lymfom spojený s AIDS

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

DLBCL spojený s AIDS

- R*-CHOP + intrethekální profylaxe
- [DA-EPOCH-R](#)*

Plasmoblastový lymfom spojený s AIDS

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

Primární CNS lymfom spojený s AIDS

- HD metotrexát
- samostatná radioterapie
- antiretrovirová léčba

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

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.

IX. 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 CT **použít MRI**.
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení resp. relapsu v CNS nutno provést **diagnostickou lumbální punkci** (např. při postižení oka, varlete, paranasálních sinusů).
- U lymfomů v oblasti Waldeyerova okruhu bývá častěji postižení i dalších částí zažívacího traktu a je možné do stagingu zahrnout **gastrokopii** s odběrem vzorků k histologickému vyšetření.
- Lymfomy ve velmi vzácných lokalitách vyžadují **co nejprehlednější orgánově specifické vyšetření** (např. MRI + ultrazvuk u primárního lymfomu endokardu).
- 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.
- Základem léčby u indolentních B-lymfomů ve **stadiu IE** je snaha o co nejlepší lokální kontrolu, tedy **radioterapie** v dostatečné dávce, prováděná na pracovišti zkušeném v definování IF.
- Role chemoterapie v těchto indikacích nebyla dosud jednoznačně určena, vzhledem k existenci časných i pozdních relapsů u lokalizovaných forem indolentních NHL ji přesto považujeme ve většině případů za důležitou.
- V léčbě lokalizovaných lymfomů **agresivního histologického typu** (nejčastěji DLBCL a MCL) je **základem léčby kombinace chemoterapie** (s rituximabem při CD20 pozitivitě) **+ radioterapie**.
- V případě primárních lokalizací s rizikem okultního postižení resp. relapsu v CNS nutno provést diagnostickou lumbální punkci, v případě negativního nálezu zahájit **intrathékální profylaxi**, při pozitivním nálezu nutno přehodnotit léčebnou strategii a aplikovat režim se **systémovou a lokální léčbou CNS**.

IX1. Primární GIT lymfomy

Charakteristika skupiny

- **Indolentní lymfomy** (50 %): lymfom marginální zóny MALT typu (varianta imunoproliferativní choroba tenkého střeva, IPSID), folikulární lymfom (raritně).
- **Agresivní lymfomy** (50 %): difúzní B-velkobuněčný lymfom (DLBCL) s low-grade komponentou MALT lymfomu, DLBCL bez low-grade komponenty, mantle cell lymfom (MCL), periferní T-lymfomy (PTCL).
- Nejčastěji postiženým místem je **žaludek** (MALT, DLBCL), PTCL častěji postihují **střevo** (lymfomatoidní polypóza), případně může být postižena současně horní i dolní část GIT.
- Chirurgický výkon je vyhrazen pro případy s obstrukcí GIT nebo s nezvladatelným krvácením.
- Zlatým diagnostickým standardem je **gastro-duodenoskopie/kolonoskopie s biopsií** doplněná o endosonografii (EUS), přínos EUS pro sledování po léčbě je limitovaný, povinné je vyšetření na přítomnost **Helicobacter pylori (HP)**.
- V případě dg. MALT lymfomu je vhodné doplnění ORL vyšetření.
- V případě agresivních lymfomů s vysokým rizikem postižení CNS (vysoké proliferační aktivita, invazivita a vysoké hladiny LDH) doporučujeme **diagnostickou lumbální punkci**, případně intrathekální profylaxi.
- PET/CT vyšetření je doporučeno u dg. DLBCL, MCL, PTCL.
- Stádium lymfomu klasifikováno pomocí **Blackledge klasifikace** (viz III.4.3) při použití EUS je vhodné popsat hloubku invaze:
 - stadium I₁ – postižení sliznice a submukózy
 - stadium I₂ – pronikání submukózou

IX.1.1 Indolentní lymfomy GIT (MALT):

IX.1.1.1 HP pozitivní MALT lymfom, časné stádium (I, II₁)

- **Eradikace HP:** amoxicilin 2× 1 g + klaritromycin 2× 500 mg + omeprazol 2× 20 mg (10–14 dnů).
- Eradikační ATB léčba je účinnější u nižšího stádia a u nemocných bez t(11;18).
- **Endoskopie s biopsií za 6 měsíců po skončení eradikační léčby,** klasifikace léčebné odpovědi dle kritérií GELA, sledování po 6 měsících po 2 roky, poté 1× ročně.
- V případě perzistence choroby/parciální remise je metodou volby **radioterapie involved field (RT IF)** s ozářením perigastrických uzlin.
- Lze zvážit postup watch and wait (minimální zbytková choroba), monochemoterapii (cyklofosfamid, chlorambucil) nebo léčbu polychemoterapií COP, případně jiné kombinované režimy, v případě použití chemoterapie je při léčbě CD20+ lymfomu indikována i imunoterapie rituximabem*.

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

IX.1.1.2 HP negativní MALT lymfom a pokročilá stádia HP pozitivního MALT lymfomu (II₂–IV)

- V případě bioptické negativity HP doporučujeme **verifikovat negativitu** vyšetřením antigenu ve stolici, příp. serologií anti-HP protilátek. Zvážit infekci jiným druhem *Helicobacter* (*H. heilmannii*, *H. felis*)
- Eradikační ATB léčba není v případě verifikované negativity indikována
- Metodou volby u stadia I, II₁ je **radioterapie** s ozářením perigastrických uzlin, v případě II₂ RT EF s ozářením i paraaortálních a parakaválních uzlin
- Léčba stadia IIE–IV a nemocných, kteří relabují po RT je založena na různých schématech **imunochemoterapie** (např. R*-COP, R*-CHOP, R*-bendamustin, R*-chlorambucil), nemocní s t(11;18)+ lymfomem mají menší citlivost k alkylačním cytostatikům

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

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

- Terapie je **stratifikována dle IPI** a stadia se řídí 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 positivity) s následnou **RT IF**.
- Stadia II₂-IV léčíme příslušnými protokoly pro daný typ nodálního lymfomu (většinou CHOP-like).
- Léčebnou odpověď u pokročilých stádií (II₂-IV) se doporučuje hodnotit pomocí PET/CT.
- Endoskopie s biopsií v rámci sledování 1 × ročně, pokud není klinická indikace častěji.
- Radioterapie se začíná za 2–3 týdny po operaci (při hojení per secundam až po zhojení rány), eventuálně za 5 týdnů po poslední chemoterapii.

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

Literatura

1. Ferrucci PF, Zucca E. Primary gastric lymphoma pathogenesis and treatment: what has changed over the past 10 years? *Br J Haematol.* 2007;136(4):521-38.
2. Morgner A, Schmelz R, Thiede C, Stolte M, Mielke S. Therapy of gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2007;13(26):3554-66.
3. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, Yao T, Tsuneyoshi M. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer.* 2003 May 15;97(10):2462-73.
4. Tsai HK, Li S, Ng AK, Silver B, Stevenson MA, Mauch PM. Role of radiation therapy in the treatment of stage I/II mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Ann Oncol.* 2007 Apr;18(4):672-8.
5. Hoffmann M, Wohrer S, Becherer A, Chott A, Streubel B, Kletter K, Raderer M. 18F-Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology makes the difference. *Ann Oncol.* 2006 Dec;17(12):1761-5.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar A, Graham D, Hunt R et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56:772-781.
7. Aleman BM, Haas RL, van der Maazen RW. Role of radiotherapy in the treatment of lymphomas of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Feb;24(1):27-34.
8. Boot H. Diagnosis and staging in gastrointestinal lymphoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010 Feb;24(1):3-12.

IX.2 Primární lymfomy CNS

Primární lymfomy centrální nervové soustavy (PCNSL) – ve WHO klasifikaci 2008 nově zařazena samostatná jednotka **primární difúzní velkobuněčný lymfom CNS**.

Charakteristika skupiny

- Definice: NHL 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**.
- Prognóza: medián celkového přežití (OS) 2–6 let v závislosti na vstupním riziku
- Onemocnění je přes celkově nepříznivou prognózu u části nemocných, obzvláště mladších 60 let, **potenciálně kurabilní**.

Terapie a specifika diagnostiky

- 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 štěrbinovou lampou, vyšetření likvoru (cytologicky, průtokovou cytometrií, event.vyšetření klonality lehkých řetězců a rearanžování genů), neurologické vyšetření k objektivizaci vstupního stavu a alespoň bazální vyšetření kognitivních funkcí (Minimal Mental State, MMS – viz kapitola III.3.2.1).
- K doplňujícím vyšetřením patří vyšetření kostní dřeně (histologické případně cytologické ev. CT/PET) a UZ varlat.
- Základem terapie je **vysokodávkovaný metotrexát** (inovované schéma dle de Angelisové), případně u nemocných v dobrém výkonnostním stavu kombinace AraC+MTX+Thiotepa (protokol [MATRIX](#)) s konsolidací pomocí autologní transplantace.
- **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.
- Význam intrathékálního resp. intraventrikulárního podávání cytostatik u nemocných bez postižení mening je sporný.
- Na základě randomizované studie je u nemocných s intenzivní chemoterapií indikováno podání rituximabu („on label“ v případě DLBCL, nicméně nejedná se o chemoterapii CHOP, vhodné získat souhlas RL).
- **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 do CLD 36–40 Gy/3,5–4 týdny
- 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: 24–36 Gy** (u starších pac. dop. zvážit nižší dávku 24 Gy nebo úplné vynechání RT, nižší dávku zvážit po léčbě kombinací [R-MPV](#), vyšší dávku 36 Gy zvážit v případě léčby 4×HD MTX/HD Ara-C).

• **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.

• Neurochirurgický zákrok by měl být omezen jen na odběr biopsie. Metodou volby pro histologickou verifikaci je stereotaktická biopsie. Resekce ložiskového postižení není přínosem.

• **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.

• U HIV pozitivních pacientů přidat antiretrovirovou léčbu HAART.

• Je vhodné sledovat **kognitivní funkce** a objektivizovat jejich hodnocení (viz III.3.2.1)



IX.2.1 Léčba 1. linie

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové		
5× R-MPV		
restaging		
CR	PR	
	2× R-MPV	
	restaging	
	CR	PR
RT mozku 23,4 Gy		RT mozku 45 Gy
2× vysokodávkované Ara-C		
SD, PD		

Schéma dle IESLG			
Metotrexát 3,5 g/m ² i.v. den 1			
ARA C 2 g/m ² (1hod. inf.) à 12h. den 2 a 3 (tj. celkem 4 dávky)			
celkem 4 cykly à 3 týdny			
restaging			
CR, PR, SD			PD
2× 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 (d 1) AraC 2×2 g/m ² /d (d 2–3) Thiotepa 30 mg/m ² (d 4) celkem 2 cykly à 3 týdny	
zhodnocení odpovědi	
CR / PR / SD	PD
sběr PBSC	WBRT 40 Gy
Rituximab 375 mg/m ² /d (d 0, 5) MTX 35 g/m ² (d 1) AraC 2×2 g/m ² /d (d 2–3) Thiotepa 30 mg/m ² (d 4) celkem 2 cykly à 3 týdny	
zhodnocení odpovědi	
CR / PR	SD / PD
Konsolidace ASCT HDT-ASCT BCNU 400 mg/m ² (d–6) Thiotepa 2×5 mg/kg/d (d–5–(-4)) + ASCT (d0)	Radioterapie

IX.2.2 Možnosti 2. linie léčby

Pacienti léčení pouze radioterapií v první linii:

- systémová chemoterapie s R-HD MTX ± intratekální aplikace MTX
- zvážit opakovaně ozáření
- vysokodávkovaná léčba + autologní transplantace při dosažení CR po záchranné léčbě
- podpůrná léčba

Pacienti léčení vysokodávkovaným metotrexátem v první linii bez radioterapie

a) pokud odpověď trvala > 12 měsíců:

- opakovat léčbu vysokodávkovaným metotrexátem + rituximab
- alternativní chemoterapeutický režim (např. HD Ara-C)
- vysokodávkovaná léčba + autologní transplantace periferních kmenových buněk, pokud dosáhne CR po záchranné léčbě

b) pokud odpověď trvala ≤ 12 měsíců:

- involved field radioterapie mozku nebo radioterapie ± chemoterapie

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. A.J.Ferreri, K.Cwynarski et al.:The addition of thiotepa and rituximab to high doses of antimetabolites significantly improves outcome in primary CNS lymphoma: the first randomization of the IELSG 32 trial, EPCG meeting, abstract.
9. Korfe 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.

IX.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.

IX.4 Primární lymfomy Waldeyerova mízního okruhu

Charakteristika skupiny

- DLBCL tvoří převážnou většinu lymfomů této skupiny.
- Většina nemocných má při diagnóze limitované stádium (I/II).
- Po stanovení diagnózy vždy zvážit i **gastroskopické vyšetření**; při vysoké proliferační aktivitě, invazivitě a vysoké hladině LDH doporučujeme diagnostickou lumbální punkci, případně intrathecální profylaxi.

Principy léčby

- Léčba se shoduje s léčbou příslušných nodálních lymfomů (**CHOP-like režim s rituximabem*** u CD20 pozitivních lymfomů).
- Adjuvantní **radioterapie** postižené oblasti a drénujících uzlin u nemocných KS I/II neovlivňuje přežití bez lymfomu.

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

Literatura

1. Laskar S, Mohindra P, Gupta S, Shet T, Muckaden MA. Non-Hodgkin lymphoma of the Waldeyer's ring: clinicopathologic and therapeutic issues *Leuk Lymphoma*. 2008 Dec;49(12):2263-71
2. Mian M1, Ferreri AJ, Rossi A et al.; International Extranodal Lymphoma Study Group (Ielsg). Role of radiotherapy in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma of Waldeyer's ring in remission after anthracycline-containing chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013 Jan;54(1):62-8.

IX.5 Primární lymfomy paranasálních dutin

Charakteristika skupiny a principy léčby

- DLBCL tvoří 95 % lymfomů této skupiny.
- Léčba je shodná s terapií nodálních lymfomů (**CHOP-like režim s rituximabem ±RT**)
- Nezbytná je **systémová CNS profylaxe**

IX.5.1 Periferní T/NK nasální lymfom

- Lymfom je v naší populaci vzácný, prognóza je nepříznivá.
- **RT je obligatorní součástí kombinované léčby** tohoto typu T-lymfomu, RT možné aplikovat před či po CHT (preferuje se aplikace před zahájením CHT).
- U nemocných < 65 let je indikována intenzivní chemoterapie **CHOP-like režimem** nebo režimem s obsahem **ifosfamid, methotrexatu a etoposidu (IMEP)**, eventuálně s **vysokodávkovanou léčbou** s podporou periferních kmenových buněk.
- U mladších nemocných zvážit vyhledání dárce a provedení **alogenní transplantace**.
- U nemocných > 65 let je indikováno podání antracyklinového režimu.
- Radioterapie je indikována u stadia I/II a u nemocných s reziduem lymfomu po chemoterapii.
- U nemocných s relapsem onemocnění je na zvážení podání chemoterapie na podkladě asparaginázy.

Literatura

1. Lee KW, Yun T, Kim DW et al. First-line ifosfamide, methotrexate, etoposide and prednisolone chemotherapy ± radiotherapy is active in stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:1274-82.
2. Im I. Na, Hye J. Kang, Yeon H. Park et al. Prognostic factors for NK/T cell lymphoma, nasal type, as lymphoid neoplasia. *European Journal of Haematology*. 2007. Journal compilation 79: 1-7.
3. Lee J, Au WY, Park MJ, Suzumiya J, Nakamura S, Kameoka J, Sakai C, Oshimi K, Kwong YL, Liang R, Yiu H, Wong KH, Cheng HC, Ryoo BY, Suh C, Ko YH, Kim K, Lee JW, Kim WS, Suzuki R. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study.
4. J.-Y. You, K.-H. Chi, M.-H. Yang. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol* (2004) 15 (4): 618-625.

IX.6 Primární testikulární lymfomy

Charakteristika skupiny a principy léčby

- Terapie pro všechna stádia i histologické typy (>90% tvoří DLBCL) je shodná s léčbou nodálních lymfomů.
- Doporučeno je vyšetření **likvoru** (průtoková cytometrie) a **kontralaterálního varlete** (UZ).
- **Vždy nutná CNS** profylaxe (intrathékální aplikace nebo systémová chemoterapie vysokodávkovým metotrexátem).
- V případě přítomnosti paraaortální masy lymfatických uzlin doporučujeme **zvážit RT IF** (30–35 Gy v případě CR, 35–45 Gy v případě nedosažení CR).
- Indikována je **RT kontralaterálního varlete** k prevenci relapsu.

Literatura

1. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJ, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M, Bottelli C, Conconi A, Gomez H, Lopez-Guillermo A, Martinelli G, Merli F, Novero D, Orsucci L, Pavone V, Ricardi U, Storti S, Gospodarowicz MK, Cavalli F, Sarris AH, Zucca E. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 10;29(20):2766-72.
2. Ichikawa K, Noguchi M, Koike M et al. Rituximab plus a CHOP-like regimen, central nervous system prophylaxis, and contralateral testicular irradiation for localized primary testicular diffuse large B-cell lymphoma lead to prolonged progression-free survival. *Int J Hematol.* 2014 Oct;100(4):370-8.
3. Cheah CY, Wirth A, Seymour JF. Primary testicular lymphoma. *Blood.* 2014 Jan 23;123(4):486-9.

IX.7 Primární lymfomy orbity a očních adnex

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

IX.7.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- stadium I: **radioterapie IF**
- stadium II–IV: léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů, léčba rituximabem je hrazena jen při podání ve vybraných centrech ([CIHP](#), [KOC](#))

IX.7.2 Terapie agresivního lymfomu

Principy léčby

- stadium I: **4–6 cyklů chemoterapie s obsahem antracyklinu**
- stadium II–IV: léčba **odpovídá léčbě nodálních** agresivních lymfomů, v případě invazivity lymfomu, vysoké proliferační aktivity a vysoké hladiny LDH je nezbytná **profylaxe CNS**

Literatura

1. Decaudin D, Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue-type ocular adnexal lymphoma. *Anticancer Drugs*. 2008 Aug;19(7):673-80.
2. 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.
3. 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. Chlamydophila psittaci eradication with doxycycline as first-line targeted therapy for ocular adnexae lymphoma: final results of an international phase II trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2988-94.
4. Chan CC, Sen HN. Current concepts in diagnosing and managing primary vitreoretinal (intraocular) lymphoma. *Discov Med*. 2013 Feb;15(81):93-100.

IX.8 Primární lymfomy štítné žlázy

Charakteristika skupiny

- 1/3 tvoří lymfom marginální zóny, 1/3 DLBCL a v 1/3 případů je přítomna složka indolentního (MZL) i agresivního (DLBCL) lymfomu.
- Častý vznik v terénu **chronické autoimunní thyreoiditidy**.
- 90 % případů tvoří stadia IE a IIE, prognóza je příznivá.
- Stanovení diagnózy se musí opírat o kvalitní histologický vzorek, ne pouze o biopsii tenkou jehlou (FNAB)

IX.8.1 Terapie indolentního lymfomu (MZL)

Principy léčby

- stadium I: **radioterapie IF**
- stadium II–IV: léčba **odpovídá léčbě nodálních** indolentních lymfomů, intenzita léčby je stratifikována dle [FLIPI](#)
- léčba rituximabem je hrazena jen při podání ve vybraných centrech ([CIHP](#), [KOC](#))

IX.8.2 Terapie agresivního lymfomu (DLBCL), včetně případů s okrsky difúzního růstu

Principy léčby

- stadium I: imunochemoterapie s rituximabem – 4× [R-CHOP](#)
- stadium II–IV: léčba **odpovídá léčbě nodálních** agresivních lymfomů, intenzita léčby je stratifikována dle [IPI](#)/aaIPI

IX.9 Primární nasální lymfomy

Principy léčby

- Terapie pro všechna stadia i histologické typy je **shodná s léčbou nodálních** lymfomů.
- Při známkách invaze do skeletu, vysoké proliferativní aktivity nebo vysoké hladině LDH doporučujeme **CNS profylaxi**.

IX.10 Primární kožní lymfomy

Obecné poznámky

- Nejčastější forma extranodálních nehodgkinských lymfomů.
- Roční incidence je 1:100 000, častější u mužů (1,72:1)
- Současné klasifikace WHO/EORTC, WHO 2008 rozděluje primární kožní lymfomy na dvě samostatné skupiny:
 - **primární kožní T-buněčné lymfomy (CTCL)**
 - **primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)**
- V západním světě zastupují CTCL 75–80 % a CBCL tvoří 20–25 % s rozdílnou distribucí ve světě.
- Problémem těchto onemocnění je často obtížné a pozdní stanovení diagnózy a klinického stádia, prognostikace, přiměřenost léčby, hodnocení odpovědi a sledování
- Vhodná je spolupráce dermatologa, hematologa, radičního onkologa a a dermato-hematopatology.
- Vzhledem k vzácnosti, velké heterogenitě, chybění evidence-based léčebných postupů primárně kožních lymfomů je vhodné péči centralizovat.

Primární kožní T-buněčné lymfomy se podle **WHO/EORTC klasifikace** se rozděluje do třech skupin:

- skupina **klasických primárních kožních T-buněčných lymfomů**: **mycosis fungoides (MF)** a její varianty a **Sézaryho syndrom (SS)**
- skupina **primárních kožních CD30-pozitivních lymfoproliferativních onemocnění (CD30+ LPD)**
- skupina **vzácných často agresivních kožních T/NK-buněčných lymfomů** jako T-buněčný lymfom typu subkutánní panikulitidy (SPTCL), mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom, nasální typ a primární kožní periferní T-buněčný lymfom, nespecifikovaný

Primární kožní B-buněčné lymfomy podle WHO-EORTC klasifikace představují jednotlivé podtypy CBCL

IX.10.1 Mycosis fungoides

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- MF a její varianty představují 55 % všech primárních kožních lymfomů (44 % primárních kožních T-buněčných lymfomů).
- WHO/EORTC a WHO 2008 klasifikace 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 (III.4.4)
- Onemocnění je v současné době nevyléčitelné.
- Prognóza pacientů závisí na klinickém stadiu.

Stádium	5leté přežití (%)	Medián přežití (měsíce)
IA	98	36
IB	56	4,7
IIIB	48	3,4
IVA	23	2,1
IVB	18	1,7

Diagnostický algoritmus časných stádií MF (hodnocená kritéria):

- **klinická** (perzistující a/nebo progredující patch/plaky; na neosluněných místech, variace ve velikosti a tvaru, poikiloderma)
- **histopatologická** (superficiální lymfoidní infiltrát; epidermotropismus bez spongiosy, lymfoidní atypie)
- **molekulární** (klonální TCR přestavba)
- **imunopatologická** (< 50% CD2+, CD3+ a/nebo CD5+; < 10% CD7+; epidermální/dermální diskordance CD2, CD3, CD5 a CD7)

Hodnocení léčebné odpovědi

se provádí podle mSWAT (modified Severity Weighted Assessment Tool)

Principy léčby

- léčba MF se řídí prognostickými faktory, tj. klinickým stádiem a variantou/podtypem MF (folikulotropní MF, LCT – large cell transformation):
 - pro časná stadia MF I–IIA je indikovaná terapie cílená na kůži
 - pro pokročilá stadia MF IIB–IVA je indikovaná systémová terapie, event. v kombinaci s terapií cílenou na kůži

Léčebné schéma: Indukční (cytoredukční) léčba → udržovací léčba → indukční léčba → atd.

Léčebné cíle:

- navození dlouhotrvající kompletní remise onemocnění, zlepšení kvality života, prodloužení celkového přežití
- paliativní léčba s cílem zlepšení kvality života

Léčebné možnosti:

- terapie cílená na kůži
 - topické podání kortikosteroidů III. a IV. třídy
 - topická chemoterapie (mechloretoamin nebo karmustin ve formě roztoku nebo krému)
 - topická aplikace retinoidu nebo rexinoidu
 - fototerapie:
 - PUVA
 - NB UVB
 - radioterapie:
 - povrchová nízkovoltážní radioterapie
 - lokalizované nebo celotělové ozáření elektrony (TSEB)
 - fotodynamická terapie
- systémová terapie
 - imunoterapie: interferon alfa, retinoidy (acitretin), rexinoidy (bexaroten*), alemtuzumab, denileukin diftotox, zanolizumab
 - chemoterapie:
 - monoterapie: nízkodávkový methotrexát, gemcitabine, romidepsin, vorinostat, liposomální doxorubicin, pralatrexát, bortezomib, cladribin
 - polychemoterapie: CHOP, [GD](#), aj.
 - extrakorporální fotochemoterapie (ECP)

IX.10.1.1 Mycosis fungoides – časná stádia IA–IIA

První linie léčby

- „watch and wait“
- fototerapie PUVA
- fototerapie NB UVB
- topické kortikosteroidy III. a IV. třídy
- radioterapie (lokální povrchová nízkovoltážní RT, lokální ozáření elektrony)
- topické podání cytostatik (mechloretoamin nebo karmustin)

Druhá linie léčby

- interferon alfa ± PUVA
- bexaroten* ± PUVA
- fototerapie rePUVA
- fototerapie NB UVB
- topické kortikosteroidy III. a IV. třídy
- radioterapie (lokální nízkovoltážní povrchová RT, ozáření elektrony)
- topické podání cytostatik (mechloretoamin nebo karmustin)

IX.10.1.2 Mycosis fungoides – pokročilá stádia IIB–IVA

Péče o nemocné s pokročilým stádiem MF patří do rukou zkušeného hematologa či dermatologa

První linie léčby

- PUVA + interferon alfa + radioterapie tumorů
- celotělové ozáření elektrony + interferon alfa
- povrchová nízkovoltážní radioterapie nebo celotělové ozáření elektrony
- nízkodávkovaný methotrexát
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát
- extrakorporální fotochemoterapie ± interferon alfa nebo nízkodávkovaný methotrexát

Druhá linie léčby

- bexaroten*
- nízkodávkovaný methotrexát
- celotělové ozáření elektrony
- chlorambucil ± kortikosteroidy
- gemcitabin
- romidepsin
- alemtuzumab
- cladribin
- U mladších nemocných (do 60 let) je možné zvážit indikaci **alogenní transplantace** krvetvorných buněk s režimem s redukovanou intenzitou.

* v ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra (viz XVIII.4).

IX.10.2 Sézaryho syndrom

Obecná poznámky

- SS představuje 3 % všech primárních kožních lymfomů.
- Příznaky: exfoliativní erythrodermie, pruritus, alopecie, palmoplantární keratodermie, ektropion.
- Staging SS se provádí podle platné TNMB klasifikace a ISCL/EORTC stážovacího systému (III.4.4).
- Onemocnění je v současné době nevyléčitelné.
- Prognóza: medián přežití 32 měsíců od stanovení diagnózy, 5leté přežití 24 měsíců.
- Problémem je často pozdní stanovení diagnózy, tato patří do rukou zkušeného hematologa, dermatologa a dermato-hematopatologa, 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

První linie léčby

- extrakorporální fotochemoterapie (ECP)
- interferon alfa ± ECP nebo ± PUVA
- nízkodávkovaný methotrexát
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát (≤ 100 mg/týden)

Druhá linie léčby

- bexaroten* ± ECP nebo ± PUVA
- bexaroten* + interferon alfa
- ECP + bexaroten* nebo interferon alfa nebo nízkodávkovaný methotrexát (možné v kombinaci)
- interferon alfa + nízkodávkovaný methotrexát
- alemtuzumab
- chlorambucil ± kortikosteroidy
- romidepsin
- gemcitabin
- cladribin
- vysokodávkovaný methotrexát (> 100 mg/týden)
- fludarabin ± cyklofosfamid
- U mladších nemocných (do 60 let) je vhodné po selhání dvou linií terapie (vždy však po kombinované terapii IFN-a + bexaroten* + ECP) zvážit indikaci **alogenní transplantace** krvetvorných buněk s režimem s redukovanou intenzitou.

* V ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra (viz XVIII.5).

Literatura

1. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, Vonderheid E, Haeffner AC, Stevens S, Burg G, Cerroni L, Dreno B, Glusac E, Guitart J, Heald PW, Kempf W, Knobler R, Lessin S, Sander C, Smoller BS, Telang G, Whittaker S, Iwatsuki K, Obitz E, Takigawa M, Turner ML, Wood GS; International Society for Cutaneous Lymphoma. Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Dec;53(6):1053-63.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Belloni B, Johansen N, Glass L, et al. Recent advances in the management of cutaneous lymphomas. *Seminars in Oncology* 2012; 39(2):150-162.
6. 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.
7. 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.
8. 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. Kim Y, Tavallae M, Rozati S, et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides or Sézary syndrome: Final results show significant clinical activity and suggest correlation with CD30 expression [abstract]. *Blood* 2014;124:Abstract 804.
9. 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.

IX.10.3 Primární kožní CD30+ lymfoproliferativní onemocnění

Charakteristika skupiny a obecné poznámky

- Představují 25 % primárních kožních lymfomů.
- Zahrnují:
 - Lymfoidní papulóza (typ A, B, C)
 - Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom
- Staging CD30+ LPD se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz III.4.5).

IX.10.3.1 Lymfomatoidní papulóza (LyP)

Obecné poznámky

- Nepovažuje se za maligní onemocnění.
- Staging se provádí pouze při podezření na systémové postižení související s lymfoproliferativním onemocněním.
- Nutné celoživotní sledování pro 20–40% riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění.
- Prognóza: 5leté přežití 100 %.

Principy léčby

- vyvarovat se agresivní terapii
- solitární/limitované postižení nebo asymptomatické onemocnění:
 - sledování, topické kortikosteroidy, fototerapie,
- multifokální/difuzní postižení nebo symptomatické onemocnění:
 - sledování, nízkodávkovaný metotrexát fototerapie, bexaroten, topické kortikosteroidy, brentuximab vedotin (intervence nesnižují riziko sekundárního lymfoproliferativního onemocnění)

IX.10.3.2 Primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (PCALCL)

Obecné poznámky

- příznaky: velké ulcerující tumory
- dif. dg. pyoderma gangrenosum
- prognóza: 5leté přežití 95 %

Principy léčby

- solitární léze: lokální radioterapie nebo chirurgická excize + lokální radioterapie
- multifokální postižení: nízkodávkovaný methotrexát (≤ 100 mg/tý), bexaroten, pralatrexate, brentuximab vedotin, interferon alfa
- postižení lokoregionálních uzlin (při vyloučeném systémovém ALCL):
 - metotrexát, pralatrexate, brentuximab vedotin
 - CHOP/CHOEP, gemcitabin, HDAC (vorinostat, romidepsin)

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, Sanches 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 CD-30-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.

IX.10.4 Vzácné primární kožní T-buněčné lymfomy a jiné

- Představují přibližně 20 % primárních kožních lymfomů.
- Staging těchto onemocnění se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz III.4.5).
- Péči o tato onemocnění je vhodné centralizovat.

IX.10.4.1 T-buněčný lymfom typu subkutánní panikulitidy (SPTCL)

- < 1 % primárních kožních lymfomů
- rozdělují se podle fenotypu:
 - α/β + SPTCL (představují 75 %, prognóza: 5leté přežití 80 %, léčba: kortikosteroidy, bexaroten, sledování)
 - γ/δ + SPTCL (prognóza: špatná, léčba: polychemoterapie, alogenní transplantace krevetvorných buněk)

IX.10.4.2 Primární kožní periferní T buněčné lymfomy, nespecifikované (PCPTCL, NOS)

- 2 % primárních kožních lymfomů
- prognóza: 5leté přežití 16 %
- léčba: jako u systémové formy PTCL-NOS chemoterapie s antracykliny $\pm$ autologní transplantace, gemcitabin, romidepsin

IX.10.4.3 Kožní γ/δ T buněčný lymfom (CGD-TCL)

- příznaky: skvrny – plaky s tendencí k ulceracím na dolních končetinách, trupu a pažích
- prognóza: medián přežití 31 měsíců

IX.10.4.4 Primární kožní agresivní CD8+ T buněčný lymfom (CD8+ AECL)

- < 1 % primárních kožních lymfomů
- prognóza: 5leté přežití 18 měsíců

IX.10.4.5 Primární kožní lymfom s CD4+ malými/středně velkými pleomorfními T buňkami (CD4+ SMPTL)

- 2 % primárních kožních lymfomů
- dif. dg.: pseudolymfom
- prognóza: 5leté přežití 75 %

IX.10.4.6 Neoplasie z blastických plazmacytoidních dendritických bb. (BPDCN)

- dříve „CD4+/CD56+ haematodermic neoplasm“
- příznaky: kontuziformní plaky, leukemizace
- prognóza: špatná

IX.10.5. Primární kožní B-buněčné lymfomy (CBCL)

- roční incidence: 3:1 000 000
- S výjimkou PCLBCL-TL a PCILBCL mají velmi dobrou prognózu.
- Staging CBCL se provádí podle platné TNM klasifikace pro primární kožní lymfomy jiné než MF/SS dle ISCL/EORTC (viz III.4.5).
- Péči o tato onemocnění je vhodné centralizovat.

IX.10.5.1 Primární kožní velkobuněčný B lymfom (PCLBCL)

Charakteristika skupiny

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

IX.10.5.1.1 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 rituximabem**, **radioterapie IF** dle lokality.
- U pacientů mladších 65 let je možné indikovat **vysokodávkovanou léčbu** s autologní transplantací krvetvorných buněk, u velmi mladých pacientů i alogenní transplantaci.

IX.10.5.1.2 Primární kožní velkobuněčný B lymfom, leg type (PCLBCL – LT)

Charakteristika skupiny

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

Vícečetná ložiska u pacienta schopného absolvovat léčbu s antracykliny	• 6–8× R-CHOP ± radioterapie IF
Solitární ložisko u pacienta s významnou komorbiditou	• radioterapie

IX.10.5.1.3 Primární kožní B lymfom z buněk marginální zóny (PCMZL)

Charakteristika skupiny

- Příznaky: 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*.
- Cytogenetika: nálezy t(3;14)(p14.1;q32) nebo t(14;18)(q32;q21) mohou podporovat diagnózu PCMZL.
- Prognóza: 5leté přežití 98 %.

Principy léčby

- ***Borrelia*-pozitivní** případy PCMZL jsou indikovány k přeléčení **1. linií ATB** před podáním jiné agresivní terapie.
- Léčba se řídí klinickým stádiem onemocnění.
- Léčbu vyžadují svědící, bolestivé, množící se kožní tumory.

Solitární ložisko nebo několik málo ložisek	• sledování • radioterapie <i>nebo</i> • chirurgická excize <i>nebo</i> • lokální léčba kortikosteroidy
Mnohočetná kožní ložiska <i>nebo</i> event. systémová diseminace	• interferon-a • rituximab • chlorambucil • u rozsáhlejších lézí R-COP • Kombinace s chirurgickou léčbou a radioterapií možná.
Opakované relapsy	• sledování • při časných relapsech střídat nebo kombinovat léčebné modality • pozdní relapsy: možno i opakovat původní přístup

IX.10.5.1.4 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, neznamenaí horší prognózu.
- Ložní relapsy jsou relativně časté (> 40 %), systémová diseminace je velmi vzácná.
- Obvykle jsou Bcl-6+, Bcl-2-; chybí t(14;18).
- Prognóza: 5leté přežití 95 %.

Principy léčby

- Léčba se řídí klinickým stádiem onemocnění.
- Léčbu vyžadují svědící, bolestivé, množící se kožní tumory.

Solitární nebo méně četná ložiska	• sledování • chirurgická excize a radioterapie • monoterapie rituximabem
Extensivní postižení a hluboké infiltráty	• 6–8× R-CHOP
Opakované relapsy s extensivním postižením	

X. Hodgkinův lymfom

X.1 Nodulární lymfocytární predominance Hodgkinova lymfomu (NLPHL)

Charakteristika skupiny

- Tvoří cca 3–8 % ze všech Hodgkinových lymfomů.
- Onemocnění je diagnostikováno většinou (asi v 80 %) **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** (CD 15, 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 DLBCL).

X.1.1 NLPHL – léčba 1. linie

Časná stadia

Stádium IA/IIA	1. Samostatná radioterapie – Involved field, t.j. IFRT (30Gy) 2. Observace (stádium IA – pokud byla lymfatická uzlina úplně odstraněna)
Stádium IB/IIIB	1. Samostatná radioterapie – Involved field, t.j. IFRT (30Gy) 2. Rituximab* + chemoterapie s následnou IFRT (u stádia IIB nebo u časného stádia, pokud byla nádorová masa ≥ 5cm) R-CHOP + IFRT R-ABVD + IFRT R-COP + IFRT

Pokročilá stadia

Stádium III/IV A nebo B	Rituximab* + chemoterapie (6 cyklů) R-CHOP R-ABVD R-COP
-------------------------	--

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

X.1.2 NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

- **rituximab*** s následnou udržovací léčbou rituximabem
- vysokodávkovaná chemoterapie + autologní transplantace hemopoetických kmenových buněk = ASCT (při opakovaném relapsu)

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

X.1.3 NLPHL – transformace do DLBCL

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

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

X.2 Klasický Hodgkinův lymfom

X.2.1 Hodgkinův lymfom – primární léčba

X.2.1.1 Počáteční stádia HL

Charakteristika skupiny

- stádium I, II bez rizikových faktorů

Léčba

- 2× [ABVD](#) + radioterapie (RT) IF 20-30 Gy

X.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)

Léčba

- Standardem GHSG pro mladší pacienty (do 60 let věku) je 2× [BEACOPP](#) eskalovaný + 2× [ABVD](#) + radioterapie (RT) IF 30 Gy.
- Pokud nelze podat intenzivní terapii ([BEACOPP](#) eskalovaný), pak je standardem 4× [ABVD](#) + RT IF 30 Gy.

X.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).

X.2.1.3.1 Pokročilá stádia – mladší pacienti (do 55–60 let věku – dle biologického stavu)

- Standardem GHSG je dle recentních výsledků studií intenzifikovaná terapie 6× **BEACOPP** eskalovaný (případně 6× **ABVD**).
- 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× **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.

X.2.1.3.2 Pokročilá stádia HL – starší pacienti > 55–60 let věku (dle biologického stavu)

Pacienti s kurativním cílem

- Chemoterapie 6–8× **ABVD** s provedením **PET** po ukončené chemoterapii.
- **Indikace RT je fakultativní** dle léčebné odpovědi po skončení CHT.
 - Indikace RT rezidua 30 Gy/15 frakcí/3 týdny se řídí dle doporučení v kap. XII.3.1.4.1
 - zahájení RT doporučeno s odstupem 4–6 týdnů po posledním cyklu chemoterapie, resp. po úpravě počtu leukocytů a trombocytů v krevním obrazu.
 - event. v rámci studií (GHSG a EORTC studie 6–8× PVAG + RT 30 Gy jen na PET pozitivní reziduální tumor >2,5 cm).

Pacienti s primárně paliativním cílem

- U pacientů > 60 let se závažnou komorbiditou (zejména kardiální) je indikována chemoterapie 6–8× **COPP** s následnou **RT rezidua** 30 Gy/15 frakcí/3 týdny dle doporučení v kap. XII.3.1.4.1.
- Podle stavu pacienta, u pacientů kontraindikovaných k systémové terapii, eventuálně **jen RT IF či EF 30–36Gy/3–3,5 týdne** (preferována EF technika).

X.2.1.4 Úprava 1. linie léčby Hodgkinova lymfomu podle PET

Změna léčby ve všech stádiích HL na základě interim PET je zatím indikována pouze v rámci [klinických studií](#).

X.2.2 Klasický Hodgkinův lymfom – léčba relapsu

- nutná vždy **histologická verifikace** (vzhledem k možné dg. NHL)

Relaps po terapii časných stadií HL	
Časný relaps (do 12 měsíců)	• Vysokodávkovaná léčba s ASCT
Pozdní relaps (déle než 12 měsíců) <i>nebo</i> relaps po samotné radioterapii	• 6× BEACOPP eskalovaný ± RT

Relaps po terapii intermediárních a pokročilých stadií	
Časný relaps (do 12 měsíců) <i>i</i> pozdní relaps (déle než 12 měsíců)	• Záchranná léčba platinovým režimem (DHAP, ESHAP, GDP) + vysokodávkovaná léčba s ASCT (u pacientů do 60–65 let věku) • Radioterapie na reziduální tumor
Další relaps	• při HLA shodném dárci: nemyeloablativní alogenní transplantace

Postup léčby u mladších pacientů vhodných k ASCT			
	Léčebná odpověď	Další postup	
2× DHAP (ICE)	CR (PET Deauville 1–3)	HDT + ASCT ± ISRT ↓ dle rizikových faktorů možno zvážit konsolidaci brentuximab vedotinem*	
	PR, SD (PET Deauville 4)	± chemoterapie 2. linie (IGE V, GVD) ↓ HDT + ASCT ± ISRT ↓ dle rizikových faktorů možno zvážit konsolidaci brentuximab vedotinem* <i>nebo</i> tandemovou ASCT**	
	PD (PET Deauville 5)	chemoterapie 2. linie (IGE V, GVD)	
		CR, PR, SD ↓ HDT + ASCT ± RT	PD ↓ brentuximab vedotin

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

** Experimentální postup.

- **ASCT jako záchranná léčba** zlepšuje přežití bez relapsu ([PFS](#) a [EFS](#)) ve srovnání s netransplantačním postupem léčby v relapsu HL. 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
- 2–3 cykly [ICE](#)
- režimy na bázi gemcitabinu, např. 2–3 cykly [IGEV](#), [GDP](#)

po záchranné léčbě: vysokodávkovaná chemoterapie [BEAM](#) + ASCT

- U pacientů s vysokým rizikem relapsu po ASCT (refrakterní na 1. linii léčby, pacienti s relapsem do 12 měsíců od předchozí léčby, pacienti s relapsem nad 12 měsíců od předchozí léčby s extranodálním postižením) je indikována **konsolidační léčba brentuximab vedotinem*** do maximálního celkového počtu 16 cyklů.
- U pacientů v relapsu po ASCT je indikována léčba **brentuximab vedotinem** do maximálního celkového počtu 16 cyklů. 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 je možné zvážit **nové léky či lékové kombinace** (nivolumab, pembrolizumab).*
- U pacientů nevhodných k ASCT po 2 liniích léčby je indikován **brentuximab vedotin***.
- U pacientů s opakovaným relapsem HL, u kterých není alogenní transplantace vhodnou alternativou léčby, je indikován **brentuximab vedotin** případně je vhodné zvážit zařazení pacienta do studie s novými léky. Existují také data o úspěšném **opakovaní léčby brentuximab vedotinem***.
- Pokud je indikována paliativní léčba, je možné podat samostatně gemcitabin nebo bendamustin*.

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

** *Experimentální postup.*

X.3 Sledování dlouhodobých následků po léčbě Hodgkinova lymfomu

Kardiotoxicita

EKG a echokardiografické vyšetření: po skončení terapie, **1 rok, 5 a 10 let** po terapii (při patologických nálezech dle ordinace kardiologa)

Plicní toxicita

funkční vyšetření plic s difúzí CO: **1 rok, 5 a 10 let** po terapii (častěji při patologickém nálezů a klinických potížích).

Vyšetření štítné žlázy

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

Sekundární malignity

např. riziko Ca prsu po RT (**mammografie**) – kontroly **1 × za 2 roky** (zahájit vyšetřování za 6–8 let po skončení léčby)

Gonadální toxicita

muži: spermiogram, hormonální hladiny,

ženy: amenorhea – hormonální hladiny a event. HRT

X.4 Probíhající studie pro nemocné s Hodgkinovým lymfomem

CA 209-205

studie fáze II studie – **nivolumab v monoterapii** pro nemocné s relapsem HL po léčbě brentuximab vedotinem a/nebo po ASCT.

Stav studie: nábor pokračuje

Literatura

1. Eichenauer DA, Engert A, André M. et al.: Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5. doi: 10.1093/annonc/mdu181. Epub 2014 Jul 25.
2. Dědečková K, Móciková H, Belada D, et al.: Postavení radioterapie v léčbě maligních lymfomů – doporučení Kooperativní lymfomové skupiny. *Klin Onkol.* 2013;26(2):99-109.
3. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640-652.
4. Engert A, Schiller P, Josting A, et al.: Involved field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended- field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3601- 3608.
5. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, 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.
6. Raemaekers JM, André MP, Federico M 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.
7. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, 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.
8. Specht L, Yahalom J, Illidge T, 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.
9. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al.: Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(4):607-614.
10. Horning SJ, Hoppe RT, Breslin S, et al.: Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20(3):630-637.
11. Gordon L, Hong F, Fisher RI, et al.: Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol.* 2013; 31(6): 684-691.
12. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, 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.
13. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 2390-2391.
14. Engert A, Diehl V, Franklin J, 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.
15. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, 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.
16. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, 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.

17. Mounier N, Brice P, Bologna S, 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.
18. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, 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.
19. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C 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.
20. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database System Rev.* 2013;CD009411.
21. Perales MA, Ceberio I, Armand P, et al.: Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Mar 12. pii: S1083-8791(15)00152-4. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.02.022. [Epub ahead of print] Review.
22. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al.: Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993;341:1051-1054.
23. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al.: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359:2065-2071.
24. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al.: Time-intensified dexamethasone/ cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2002;13:1628-1635.
25. Josting A, Rudolph C, Mapara M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol.* 2005;16:116-123.
26. Josting A, Müller H, Borchmann P, et al.: Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 5074-5080
27. Mociková H, Pytlík R, Raida L, et al.: Léčba pacientů s relabovaným/refraktérním Hodgkinovým lymfomem. *Klin Onkol.* 2011;24(2):121-125.
28. Mocikova H, Pytlík R, Markova J, et al.: Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymph.* 2011;52:1668-1674.
29. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, 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.
30. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al.: A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001;97:616-623.
31. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al.: Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92:35-41.
32. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, 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.
33. Moskowitz CH, Nadamanee A, Masszi T, 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.
34. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al.: Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2010;116:4934-4937.

35. Devillier R, Coso D, Castagna L, et al.: Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012;97: 1073-1079.
36. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010; 363:1812-1821.
37. Younes A, Gopal AK, Smith SE, 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.
38. Gopal AK, Chen R, Smith SE, 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.
39. Onishi M, Graf SA, Holmberg L, 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]
40. Sureda A, Canals C, Arranz R, 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.
41. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L et al.: Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2615–2619.
42. Móciková H, Sýkorová A, Stěpánková P, et al.: Léčba a prognóza pacientů s relabovaným nebo refraktérním Hodgkinovým lymfomem nevhodných k transplantaci kmenových buněk *Klin Onkol*. 2014;27(6):424-428.
43. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Jr, Perales MA et al.: Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31: 456–460.
44. Fanale M. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: what is the optimal treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:406-413.
45. Nogová L, Reineke T, Eich HT 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.
46. Nogová L, Reineke T, Brillant C et al.: Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 434–439.
47. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V 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.
48. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD et al. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 793–799.
49. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F 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.
50. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, 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. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2069. Epub 2014 Feb 10.
51. Bartlett et al. - Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *Journal of Hematology & Oncology* 2014, 7:24.

XI. Postavení transplantací v léčbě lymfomů

X.1 Autologní transplantace v léčbě lymfomů

X.1.1 Standardní indikace

Standardní indikace – neindikovat nemocného bez kontraindikací je chybou

- konsolidace indukční terapie u **periferního T-lymfomu, mantle cell lymfomu**
- konsolidace indukční terapie u **DLBCL, kteří dosáhli pouze PR** po indukční chemoterapii
- chemosenzitivní **relapsy u „agresivních“ lymfomů** (DLBCL, anaplastický velkobuněčný lymfom, periferní T-lymfom, Burkittův lymfom) a u Hodgkina lymfomu.

X.1.2 Individuální indikace

Individuální indikace – při indikaci nutno zvážit rizikové faktory i další možnosti léčby

- konsolidace indukční terapie u „**agresivních**“ nebo nepříznivě probíhajících lymfomů s **vysokým klinickým či biologickým rizikem** (DLBCL s [AA IPI](#) 2–3, “double-hit DLBCL“, anaplastický velkobuněčný lymfom, periferní T-lymfom, Burkittův lymfom, lymfoblastický lymfom, mantle cell lymfom)
- chemosenzitivní relapsy u **indolentních lymfomů** (FL, SLL/B-CLL, MCL) – přístup prodlužující dobu do další progrese, možnost vyléčení u menšího procenta nemocných
- konsolidace indukční terapie u **nemocných s vysokým rizikem** u FL

X.1.3 Podmínky pro autologní transplantaci

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

XI.2 Alogenní transplantace v léčbě lymfomů

Vzhledem k narůstajícím dokladům o existenci „**graft versus lymphoma**“ efektu u indolentních lymfomů je vhodné uvažovat o indikaci následujících nemocných k alogenní transplantaci.

Indikace k alogenní transplantaci u lymfomů je **vždy individuální** a záleží na řadě faktorů. Je nutné ji **zvážit** v následujících situacích.

- nemocní se **selháním primární indukční léčby** (u 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 (ASCT) nedává naději na dlouhodobou remisi
- nemocní s LBL bez dosažení kompletní remise, nebo s pozitivní reziudální chorobou
- relaps HL, DLBCL při **selhání předchozí autologní** transplantace.

XI.2.1 Podmínky pro alogenní transplantaci

- přítomnost HLA vhodného sourozeneckého, rodinného (event. haploidentických) nebo nepříbuzného dárce

Pozn.: Za dobrou shodu u nepříbuzeneckého 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

XI.2.2 Způsob provedení

- alogenní transplantace s ablativním režimem
- alogenní transplantace s redukováným přípravným režimem
- autologní transplantace s následnou alogenní transplantací s redukováným přípravným režimem

XI.3 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk u dospělých dle doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP a České onkologické společnosti ČLS JEP

Dg	Stav choroby	Allo/ dobře shodný sourozenec	Nepříbuzná HLA dobrá shoda	Nepříbuzná HLA neshoda	auto
ALL	nízké riziko CR1	N	N	N	N
	vysoké riziko CR1	S	S	I	N
	CR2	S	S	I	N
	relabující/refrakterní	I	K	N	N
CLL	vysoké riziko	S	S	K	I
B-NHL					
DLBCL	CR1	N	N	N	I
	chemosenzitivní relaps CR 2 a více	K	K	N	S
	Refrakterní	K	K	N	K
MCL	CR1	I	I	K	S
	chemosenzitivní relaps CR2	S	S	K	S
LB	CR1	I	K	N	I
	chemosenzitivní relaps CR2	S	S	K	S
	Refrakterní	I	I	K	I
FL	CR1	N	N	N	I
	chemosenzitivní relaps CR2 a více	I	I	N	S
T-NHL	CR1	I	I	N	I
	chemosenzitivní relaps CR2 a více	I	I	K	I
	Refrakterní	K	K	N	K
HL	CR1	N	N	N	N
	chemosenzitivní relaps CR2 a více	I	I	N	S
	Refrakterní	I	I	K	I

*S – standardní indikace; I – individuální indikace; K – klinický protokol; N – není indikována
CR 1 – první kompletní remise, CR 2 – druhá kompletní remise*

X.4 Indikace k transplantaci krvetvorných buněk u dospělých dle doporučení Evropské skupiny pro transplantaci krvetvorných buněk (EBMT)

Choroba	Stav onemocnění	Příbuzný dárce	Allogení		Autologní
			Nepříbuzný dárce Dobrá shoda	Haploidentický dárce	
ALL	CR1 (nízké/střední riziko)	D/II	GNR/II	GNR/III	D/III
	CR1 (vysoké riziko)	S/II	S/II	CO/II	D/II
	CR2, počínající relaps	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	relabující/ refrakterní	CO/II	D/II	D/II	GNR/III
CLL	Vysoké riziko	S/II	S/II	D/III	CO/II
Lymfomy					
DLBCL	CR1 (střední/ vysoké IPI v době diagnózy)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	Chemosensitivní relaps; ≥ CR2	CO/II	CO/II	GNR/III	SOC /I
	Refrakterní	D/II	D/II	GNR/III	GNR/II
MLC	CR1	CO/II	D/III	GNR/III	SOC /II
	Chemosensitivní relaps; ≥ CR2	CO/II	D/II	GNR/III	SOC /II
	Refrakterní	D/II	D/II	GNR/III	GNR/II

Choroba	Stav onemocnění	Příbuzný dárce	Allogení		Autologní
			Nepříbuzný dárce Dobrá shoda	Haploidentický dárce	
Lymfoblastický lymfom Burkittův lymfom	CR1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	Chemosensitivní relaps; ≥ CR2	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	Refrakterní	D/III	D/III	GNR/III	GNR/II
Folikulární lymfom	CR1 (střední/ vysoké IPI v době diagnózy)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
	Chemosensitivní relaps; ≥ CR2	CO/II	CO/II	D/III	SOC/I
	Refrakterní	CO/II	CO/II	D/II	GNR/II
T-NHL	CR1	CO/II	D/II	GNR/III	CO/II
	Chemosensitivní relaps; ≥ CR2	CO/II	CO/II	GNR/III	D/II
	Refrakterní	D/II	D/II	GNR/III	GNR/II
Hodgkinův lymfom	CR1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Chemosensitivní relaps; ≥ CR2	CO/II	CO/II	CO/II	SOC/I
	Refrakterní	D/II	D/II	GNR/II	CO/II

Choroba	Stav onemocnění	Příbuzný dárce	Allogení		Autologní
			Nepříbuzný dárce Dobrá shoda	Haploidentický dárce	
NLPHL	CR1 Chemosensitivní relaps; ≥ CR2	GNR/III GNR/III	GNR/III GNR/III	GNR/III GNR/III	GNR/III CO/III
	Refrakterní	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III

Zkratky

CO	clinical option	Léčebná možnost = může být provedena po pečlivém zhodnocení rizika a přínosu
CR 1, 2, 3		Kompletní léčebná odpověď 1, 2, 3
D	developmental	Ve stádiu vývoje = jsou potřebné další klinické studie
GNR	generally not recommended	Není doporučeno
IPI		Mezinárodní prognostický index
SOC	standard of care	Standard péče = u vhodných pacientů indikována

Literatura

1. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA et al: Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft versus – host disease, and treatment related mortality. *Blood* 2001; 98; 3595-3599.
2. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S et al.: Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100,: 4310-4316.
3. Corradini P, Doderio A, Zilio F et al.: Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T- cell non Hodgkin´s lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol* 2004; 22:2172-2176.
4. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al.: Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin´s disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-2071.
5. Finke J in: Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice: Treleaven J, Barrett, Churchill Livingstone Elsevier 2009: 97-104.
6. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin´s lymphoma. *N Engl J Med* 2013;**369**(18):1681-1690.
7. Robinson S, Dreger P, Caballero D et al. The EBMT/EMCL consensus project on the role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Leukemia* 2015;29:464-473.
8. Koza V et al. Indikace k alogenním a autologním transplantacím krvinečných buněk. Doporučení České Hematologické společnosti ČLS JEP a České Onkologické společnosti ČLS JEP. *Klinická Onkologie*, 19, 6/2006 ss. 310-316.
9. Ljungman P, Bregni M, Brune M et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and imine disorders. *Current practice in Europe* 2009. *Bone Marrow Transplantation* 2010;45:219-234.
10. Raiola A, Dominietto A, Varaldo R et al: Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin´s lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Feb;49(2):190-4.
11. Castagna L, Bramanti S, Furst S et al: Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Dec;49(12):1475-80.
12. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM et al: Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Nov;14(11):1279-87.

XII. Radioterapie u maligních lymfomů

XII.1 Obecný úvod

- Teoretický předpoklad užití radioterapie v léčbě **časných a intermediate stadií HL+ nízké rizikových lokalizovaných agresivních NHL**: klinicky zjevné onemocnění je lokalizované a dobře „ozářitelné“ – tedy postižitelné RT s akceptovatelným rizikem toxicity, díky méně rozsáhlému, klinicky zjevnému rozsahu onemocnění může léčba kombinovat méně intenzivní (kratší) CHT (2–4 cykly) s následnou RT IF všech původně postižených regionů (RT involved field = oblast makroskopicky postižených uzlin + přilehlé LU v rámci regionu, v nichž je předpokládáno vyšší riziko subklinického postižení).
- Teoretický předpoklad užití radioterapie v léčbě **stadií I+II nízké rizikových indolentních NHL**: indolentní lymfomy jsou chronické recidivující, nevyléčitelné onemocnění, samostatná RT IF může zajistit dlouhodobou remisi.
- Teoretický předpoklad užití radioterapie v léčbě **pokročilých stadií HL+NHL**: klinicky zjevné onemocnění je rozsáhlé, ozářitelné jen za cenu extrémní toxicity (TLI, TNI atd.) či neozářitelné vůbec (diseminované onemocnění) → RT jen omezeného rozsahu původního postižení – tedy cílená jen na nejrizikovější oblasti (primární bulk, reziduum po CHT). Tímto přístupem se výrazně zmenší rozsah ozáření okolních zdravých tkání a sníží se riziko obávané akutní i pozdní postradiační toxicity.

XII.2 Provedení radioterapie

- V současné době se mění definice cílových objemů. Potřeba nových definic cílových objemů vychází z faktu, že u velké části pacientů s lymfomem bychom měli klást důraz na možná rizika spojená s pozdní toxicitou léčby. Většina pacientů po léčbě dlouhodobě přežívá. S odstupem 10 a více let od ukončení léčby se již prakticky neobjevují relapsy onemocnění. V morbiditě a mortalitě však po 10 a více letech od léčby začínají dominovat následky onkologické léčby, především sekundární malignity a kardiovaskulární onemocnění. Jednou z cest, jak snížit riziko vzniku pozdních a velmi pozdních následků RT, je ozáření menšího objemu tkáně, ovšem za předpokladu udržení optimálních léčebných výsledků.
- Dosavadním standardem v definici cílových objemů u časných a intermediate stadií nodálních lymfomů byla technika **involved-field (IF-RT)**. IF-RT vychází z předpokladu nutnosti ozáření nejen uzlin makroskopicky postižených, ale i sousedních uzlin v rámci regionu, kde předpokládáme subklinické postižení. Ozáření rozsahu IF-RT stále znamená poměrně velký objem ozáření tkáně. Nyní pozorujeme odklon od IF přístupu k redukovánějším objemům. Nový koncept pro definici **redukováného cílového objemu IN-RT (involved-node RT)** pro časná stadia HL byl publikován již v roce 2006 skupinou EORTC-GELA (Girinski et al.). IN-RT pak byla použita v následující studii EORTC H10 pro léčbu časných a intermediate stadií Hodgkinova lymfomu jako standardní definice cílového objemu pro RT a při užití IN-RT nebyly zaznamenány horší léčebné výsledky.
- Problematika heterogenity definic cílových objemů i dávek pro RT lymfomů byla dlouhodobě řešena v rámci úzké komunity radiačních onkologů (Yahalom, Mauch, Hoppe, Specht a další). K dalšímu zlepšování kvality RT lymfomů by měla přispět mezinárodní skupina **International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)** prezentována výše uvedenými autoritami v oboru, dále sdružující radiační onkology zabývající se touto problematikou z celého světa. Vzhledem

k předpokladu velmi precizního vstupního stagingu v ozařovací poloze při užití [IN-RT](#) přístupu (umožňující přesnou fúzi vstupního a plánovacího zobrazení), který není velmi často v klinické praxi naplněn, koncipoval ILROG strategii, která vychází z koncepce IN-RT. Tato koncepce se nazývá **involved site RT (IS-RT)** a nabízí větší benevolenci při definování cílového objemu v oblastech, kde nemáme přesná vstupní data o rozsahu postižení. Nejčastěji se jedná o situaci, kdy máme předléčebné PET/CT, ovšem v jiné poloze než je poloha ozařovací, což velmi ztěžuje následnou přesnou lokalizaci původně postižených mízních uzlin. Týká se to především oblasti krčních, nadklíčkových a axilárních uzlin. V této situaci se pak CTV stanovuje velkoryseji, např. zavzetím celé původně postižené etáže krčních uzlin. Do CTV by neměly být zahrnuty struktury, které nebyly původně postižené (svaly, kosti, plicní tkáň apod). Zde pak vycházíme z podobných pravidel jako při stanovování CTV u solidních nádorů (doporučení ICRU). K dispozici máme dobře propracované guidelines ILROG (publikované v International Journal of Radiation Oncology Biology Physics), se kterými by se měl seznámit každý radiační onkolog, který praktikuje ozáření pacientů s lymfomy. V průběhu roku 2013–2015 postupně vyšly 4 guidelines týkající se moderní RT Hodgkinova lymfomu, non Hodgkinových lymfomů, extranodálních lymfomů a primárních kožních lymfomů.

- Definice cílového objemu rozsahu [IF-RT](#) je stále žádoucí v situacích, kde je RT samostatnou léčebnou metodou, tedy bez užití systémové terapie, která by zajistila ošetření předpokládané subklinické postižení (například st.IA NHLPL, samostatná RT v léčbě lokalizovaného relapsu HL nebo NHL, indolentní NHL st.I-II, kde je RT samostatnou kurativní léčbou). Zde je potřeba zářením zajistit i předpokládané subklinické postižení v rámci postiženého regionu. Další teoretickou možností užití [IF-RT](#) je situace, kdy nemáme dostatečně přesná data o iniciálním rozsahu onemocnění. Zde bychom měli také zvážit velkorysejší definici cílového objemu pro RT. Proto stále ponecháváme definice IF jako součást kapitoly o RT lymfomů.



XII.2.1 Obecné definice rozsahu RT (extended-field, involved-field, involved-node)

XII.2.1.1 Extended-field (EFRT)

Velkoobjemové ozáření, zahrnuta celá oblast původního postižení + sousední oblasti s rizikem subklinického postižení. Jako součást kombinované léčby dospělých ve většině případů obsolentní (toxicita), stále užívané např. v samostatné indikaci RT u HL v případě kontraindikace chemoterapie nebo v indikaci samostatné RT v léčbě relapsu indolentních lymfomů st.III (viz příslušné kapitoly).

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) – jako TNI bez pánevních, inguinálních a femorálních uzlin; tj.pouze mantle + paraaortální LU

XII.2.1.2 Involved-field RT (IFRT)

- Ozáření původně (před podáním systémové léčby) postižených oblastí mizních uzlin. Dle doporučení International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) se však od roku 2014–2015 nově upouští od této definice cílového objemu při kombinaci systémové léčby+ RT a cílový objem se redukuje na rozsah involved-site [IS-RT](#).
- Definice cílového objemu rozsahu IF-RT je stále žádoucí v situacích, kde je RT samostatnou léčebnou metodou, tedy bez užití systémové terapie, která by zajistila ošetření předpokládaného subklinického postižení (například st. IA NHLPL, samostatná RT v léčbě lokalizovaného relapsu HL nebo NHL, indolentní NHL st. I-II, kde je RT samostatnou kurativní léčbou, při nedosatetčných informacích ohledně vstupního postižení). Zde je potřeba zářením zajistit i předpokládané subklinické postižení v rámci postiženého regionu.
- I v koncepci IFRT se upravuje cílový objem v rizikových regionech dle stavu po CHT (např. mediastinum, plicní hily, paraaortální oblast-úprava laterolaterálního rozměru dle stavu po systémové léčbě s cílem minimalizovat toxicitu RT).

Definice IF RT:

existuje několik druhů definic, které se více či méně liší dle různých studijních lymfomových skupin nebo radioterapeutických pracovišť (např. studijní skupiny EORTC/GELA, GHSG, MSKCC (Yahalom, Mauch) pro CALGB, Nordic Lymphoma Group, BCCA University British Columbia atd.). Pro užití v ČR je doporučeno užití definic nodálního IF dle jedné ze 2 mezinárodních studijních skupin (dle konsenzu z workshopu hematologů + radičních onkologů z 21. 3. 2012), specifikace použité definice by měla být zmíněna ve zprávě o průběhu RT.

- **GHSG MSKCC pro CALGB** (autoři: Yahalom, Mauch)

XII.2.1.2.1 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. sternokleidomastopideus 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 jazyčky – 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 jazyčky – 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.,–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

XII.2.1.2.2 Nodální postižení-definice IFRT dle MSKCC pro CALGB (Yahalom, Mauch)

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 vbok 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. neozařuje se oblast horního krku
- horní okraj: 1–2 cm nad dolní okraj proc. mastoideus a polovinou brady
- dolní okraj: 2 cm pod spodní část klavikuly
- laterálně: mediální 2/3 klíční kosti
- mediálně:
 - pokud iniciálně postiženy supraklavikulární LU: ipsilaterální proc. transversus obratlových těl kromě situace, kdy je iniciálně přítomno postižení mediálních krčních LU – zde 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 zavzata do objemu, pokud původně postižena)

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

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

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

XII.2.1.3 Involved-site RT (IS-RT) a involved-node (IN-RT) pro nodální formy lymfomů

- Nový koncept pro definici redukováného cílového objemu **IN-RT** (involved-node RT) pro časná stadia HL publikován již v roce **2006** skupinou EORTC-GELA (Girinski et al.), definice IN-RT standardem pro rameno s RT ve studii EORTC H10
- V roce **2012 publikován koncept involved site RT pro nodální lymfomy** (Hoskins et al.)
- **NCCN guidelines od roku 2013:** koncepce IS-RT je alternativou k [IF-RT](#) pro HL i NHL
- **ASTRO doporučení 2014:** časná a intermediate stadia lymfomů: IS RT

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

- Jednotlivé cílové objemy se definují dle ICRU. V situaci, kdy nemáme k dispozici přesnou informaci o lokalizaci původně postižených uzlin (např. nelze spolehlivě interpretovat fúzi předCHT PET/CT a plánovacího CT nebo není vstupní PET/CT vůbec k dispozici) se doporučuje cílový objem (CTV) definovat velkoryseji – tedy involved-site definice (na rozdíl od involved-node, kdy je obligatorní vstupní PET/CT v plánované ozařovací poloze). V praxi to znamená 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, dále většinou s vynecháním trachey a jícnu z CTV (pokud nebyla vstupně přítomna jejich infiltrace).
- Definice IS je doporučovaným standardem dle ILROG a měla by nahradit dosavadní přístup [IF-RT](#). Radiační onkolog praktikující IS-RT by měl být obsírně seznámen s principy definice IS RT.

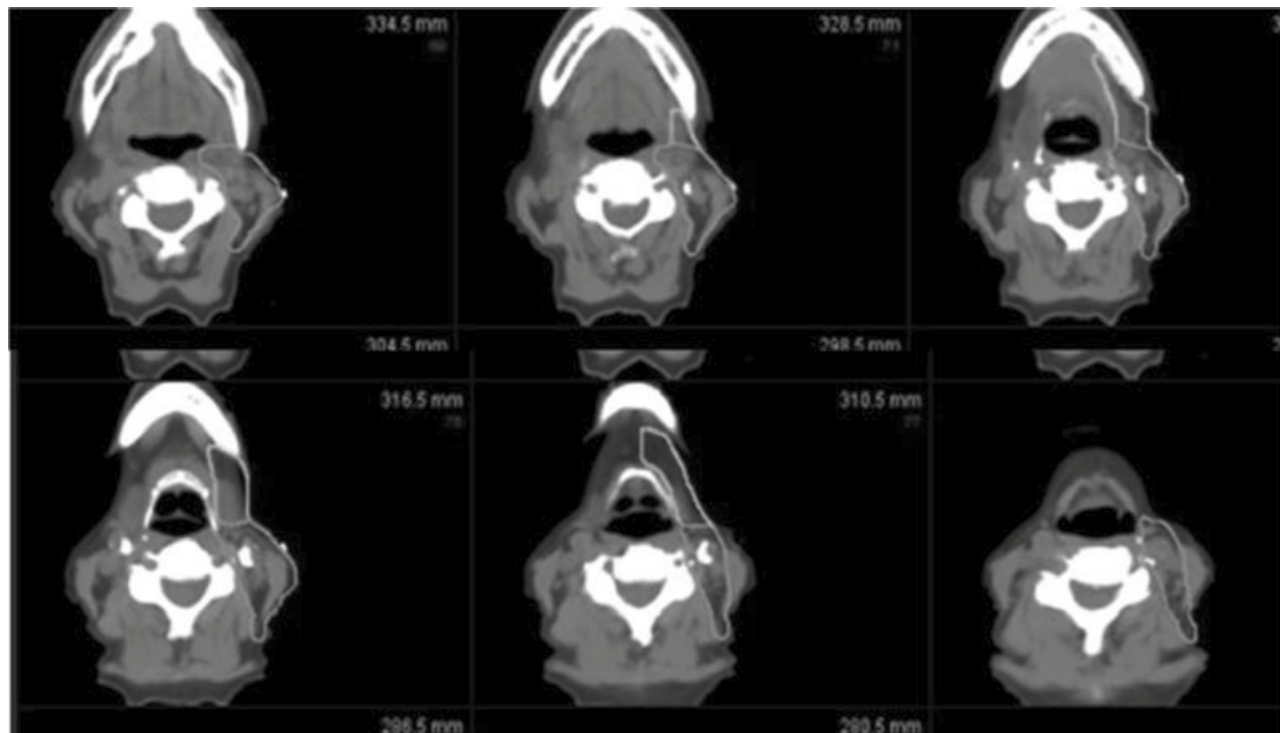
XII.2.1.3.1 Definice jednotlivých cílových objemů

- **Pre-CHT** či **předoperační GTV** = GTV před léčbou
- **Post-CHT GTV** = residuum 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, v oblasti krku se ITV většinou nestanovuje**

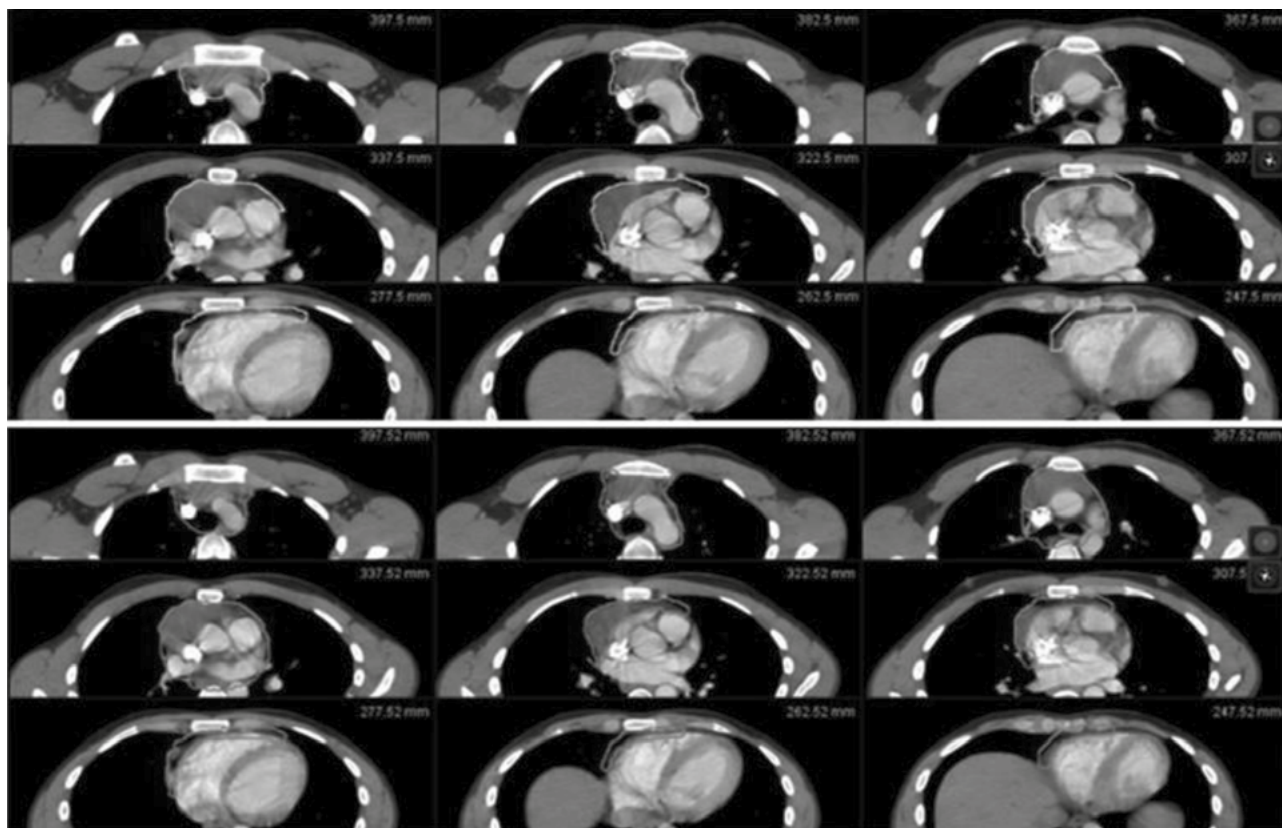
XII.2.1.3.2 Optimální provedení vstupního PET/CT pro aplikaci přístupu IS RT a IN RT

- PET/CT diagnostické provést dle zvyklostí, dále **osnímkovat jen nadbraniční oblast v ozařovací poloze ve fixaci, HK podél těla, plochý stůl**
- Užití **identického podhlavníku jako při RT** popř. užití fixační masky
- Pokud **se plánuje ozáření v deep inspiration breath hold (DIBH)** – provedení 1 serie vstupního PET/CT v DIBH
- Úzká **spolupráce s pracovištěm nukleární medicíny + zavzetí radiačního onkologa do vstupního vyšetřovacího procesu**

Příklad č. 1: Definice IS-RT u Hodgkina lymfomu st. IA, stp. 2× [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 (+/- IB = etáž sousedící s postiženými etážemi krčních LU viz zeleně+hnědě zakreslený objem)



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. 6× [ABVD](#), restaging po CHT dle PET/CT – dosaženo metabolické CR, morfologické PR.



XII.2.1.4 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, RT potenciálně kurativní popř. schopna zajistit dlouhodobou kontrolu onemocnění, RT bývá užívána jako samostatná léčebná modalita. Při kombinaci RT se systémovou léčbou se většinou nemění definice cílového ozařovaného objemu. 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. Možno dosáhnout velmi dobré paliace nízkými dávkami RT u st.III/IV (2×2 Gy).
- **Agresivní NHL:** hlavní léčebnou modalitou je systémová léčba, RT často užita jako konsolidace s potenciálem snížení rizika lokoregionálního relapsu s možným ovlivněním [PFS](#) a OS.

XII.2.1.5 Involved node RT (INRT)

- Ve velikosti ozařovacích objemů lymfomů je patrný posun od involved field k involved node RT pro časná a intermediate stadia. Důvodem redukce cílového objemu je snaha o minimalizaci toxicity (inspirováno dětskými HL protokoly).
- V amerických guideline NCCN nebo britských guideline (Hoskin et al.) též používán výraz involved site radiotherapy (ISRT). Involved node RT (INRT) = původně postižené uzliny + lem. Jedná se o jasně definovanou koncepci propagovanou např. EORTC/GELA.
- Tento přístup klade vysoké nároky na plánujícího radiačního onkologa. Předpokladem užití INRT je PRECIZNÍ STAGING obligatorně s PET/CT ideálně v ozařovací poloze.
- V Evropě se jedná o EXPERIMENTÁLNÍ PŘÍSTUP použitelný jen v rámci [klinických studií](#) (HD-17, EORTC-GELA H10), v USA protokoly NCCN připouštějí obě definice cílového objemu u časných a intermediate stadií lymfomů.

XII.2.1.5.1 Definice rozsahu RT u pokročilých stadií-návrh

RT rezidua s lemem, možnosti

- IF regionu rezidua (tento přístup použit např. v rámci studie GHSG HD15).
- modifikovaný INRT přístup (není jednoznačný konsenzus, zda-li definovat cílový objem v kraniokaudálním rozměru dle postCHT stavu (přístup užívaný v recentní studii GHSG HD18) či před-CHT stavu).
- RT oblasti původního bulk (pokud záříme pacienta v CR, pak cílový objem zahrnuje původní kraniokaudální rozsah nálezu, laterolaterální rozměr přizpůsoben stavu postCHT).

XII.2.2 Doporučení pro jednotlivé ENL

XII.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 frakcích

XII.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

XII.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

XII.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: dop. ozáření celé orbity, CTV k hranici kostěné orbity. V případě prokázaného nebo suspektního postižení kostěných struktur či extraorbitálního šíření (u MZL vzácně) je nutno zavřít 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 dop. 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

XII.2.2.5 Lymfomy oblasti hlavy a krku

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

XII.2.2.5.1 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, často je 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 následující příslušná podkapitola.

XII.2.2.5.2 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 [IS-RT](#). Pro indolentní lymfomy je kurativní metodou samostatná IS-RT.

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.

XII.2.2.5.3 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.

XII.2.2.5.4 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.

XII.2.2.5.5 Lymfom štítné žlázy

Nejčastější podtyp DLBCL nebo MZL. Pro MZL je samostatná RT léčbou volby, DLBCL léčen kombinovaným přístupem systémová léčba + RT.

CTV: celá štítná žláza + předCHT či před-resekcí 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.

XII.2.2.5.6 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 v rámci léčebného postupu. 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 tkáň popř. postižené krční LU. Profylaktická RT krčních LU není u nasálního NKTCL nutná.

NKTCL postihující Waldeyerův mizní okruh (WMO):

- bez užití systémové léčby: CTV zahrnuje celý WMO, přilehlé tkáň 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

XII.2.2.6 Primární mammární 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 zavřaty 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.

XII.2.2.7 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).

XII.2.2.8 Lymfomy v oblasti dutiny břišní a pánve

XII.2.2.8.1 Lymfom žaludku

Histologicky časté zastoupení MZL (gastric MALT) i DLBCL. Pro MZL je RT jednou z potenciálně kurativních léčebných metod, často je RT indikována po selhání eradikace *H. pylori* u HP+ nebo jako primoléčba u HP-MZL. U DLBCL může být RT užita jako konsolidační léčba po systémové léčbě (např. [R-CHOP](#)).

CTV: MZL je multifokální onemocnění, proto by měl být do CTV zavzat celý žaludek, i když je zjevné postižení limitováno pouze na jednu oblast žaludku. Postižené nebo suspektní perigastrické uzliny by měly být zavzaty do CTV, stejně jako poměrně vzácně postižené či suspektní uzliny při porta hepatitis nebo v paraaortální lokalizaci. Definice ITV se stanovuje dle 4D-CT nebo fluoroskopie (lem k CTV bývá stanoven kolem 1–2 cm).

Optimální podmínky lokalizace a vlastní RT: simulace i léčba by měla být prováděna s prázdným žaludkem po minimálně 4hodinovém půstu či půstu přes noc.

Plánovací poloha: na zádech, ruce za hlavou, indiv. fixace, optimální užití malého množství kontrastní látky p.o., i.v. kontrast by měl být použit v případě susp. uzlinového postižení (**CAVE:** kontrast a plánovací software!)

Cílové objemy:

GTV-makroskopické postižení (dle PET, CT či PET/CT) včetně patologicky zvětšených LU

CTV- GTV+žaludek (konturace od gastroesofageální junkce za oblast duodenál. 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

XII.2.2.8.2 Lymfom duodena a tenkého střeva

Zvyšuje se počet časně detekce případů primárního duodenálního folikulárního lymfomu. Často bývá 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 zahrnuty do cílového objemu, pokud je možné jejich ozáření bez významného rizika navýšení toxicity.

XII.2.2.8.3 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

XII.2.2.9 Testikulární lymfom

Nejčastějším 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.

XII.2.2.10 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

XII.2.2.11 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 zóny, 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 dop 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 infiltrující lymfom nebo bulk postižení či postižení circumferencie končetiny) je nutné užití vyšších energií fotonového záření nebo 2 protilehlých polí s bo- lusem.

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 2×2 Gy – dosažení CR v 72% případů, 30% případů vyžaduje opakování RT s mediánem odstupu 6 měsíců

XII.2.2.11.1 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-CH a následnou RT. Pokud pacient netoleruje CHT, je užita samotná RT popř. v kombinaci s rituximabem.

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

Celková dávka:

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

XII.2.2.11.2 Mycosis fungoides

RT je vysoce efektivní léčebná metoda, lokální léčba je efektivní v eradikaci solitárního postižení nebo v paliaci mnohočetného postižení. Celotělové elektronové ozáření (TSEBT) často zajistí dlouhotrvající disease free interval.

CTV:

- Lokální paliace: léze + lem 1–2 cm
- Solitární léze mycosis fungoides: léze + lem ≥ 2 cm
- TSEBT: různé techniky (velkoobjemová statická elektronová pole, rotační techniky), často nutno dozářit stíněné oblasti (vrchol skalpu, lýtka, perineum, oblast pod prsy, pod břišní řasou) + dozáření bývá nutné na oblast tumorozního postižení. Tato léčba bývá dostupná pouze na několika specializovaných pracovištích radiační onkologie (ORO České Budějovice, MOÚ Brno)

Celková dávka:

- Lokální paliace: dávka 2×2 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.

XII.2.3 Definice rozsahu RT u pokročilých stadií

XII.2.3.1 Pokročilá stadia HL

Po aplikaci plné dávky CHT: ve většině center je indikována RT pouze v případě nedosažení CR po systémové léčbě.

CTV: residuální masa po CHT (postCHT) GTV, nutné stanovení ITV v případě ozáření v oblasti mediastina nebo horního břicha

Celková dávka: 30 Gy/15 frakcí

XII.2.3.2 Pokročilá stadia agresivních NHL

RT bývá zvažována jako součást kombinované léčby pokročilých stadií nodálních NHL s primárním bulk postižením nebo extranodálním postižením nebo v případě PET+ izolovaného rezidua.

CTV:

- při RT u onemocnění s primárním bulk postižením nebo extranodálním postižením by měl být vzat do CTV původní rozsah onemocnění-tj. předléčebný rozsah postižení (preCHT GTV) v místě původního bulku či E-postižení.
- v případě izolovaného nebo solitárního PET+ rezidua po systémové léčbě bývá CTV definováno jako reziduální PET+ oblast.

Celková dávka: 30–40 Gy na oblast reziduálního postižení, 30 Gy při CR na oblast původního bulku (konsolidace)

XII.2.3.3 Pokročilá stadia indolentních NHL

Pacienti s pokročilým nebo recidivujícím indolentním lymfomem mohou být paliativně léčeni velmi nízkou dávkou RT (2×2 Gy) s velkou šancí na dosažení velmi dobré léčebné odpovědi a dosažení efektivní paliace pro lokalizované symptomatické onemocnění. Rozdíly v počtu dosažených lokálních kontrol při srovnání 4 Gy vs. 24 Gy jsou relativně malé, ale u pacientů s původním bulk postižením v místech, kde by progresi onemocnění mohla být spojena s rizikem orgánového selhání (např. retroperitoneum) se doporučuje užít vyšší CLD (24–30 Gy) s cílem zajistit vyšší šanci na dlouhodobou lokální kontrolu.

XII.2.3.4 Refrakterní a recidivující lymfomy

XII.2.3.4.1 Refrakterní a recidivující HL

Salvage RT hraje důležitou roli v kombinované léčbě relabujících HL (v kombinaci se salvage CHT a vysokodávkovanou CHT s ASCT). Samostatná RT může být úspěšně indikována pro pacienty s lokalizovaným onemocněním bez systémových příznaků.

RT může být zvažována jako záchranná léčba po selhání ASCT (po relapsu či při progresi po ASCT), kdy velká část pacientů může dosáhnout léčebné odpovědi (RT s dop. celkovou dávkou až 40 Gy). RT může být užitá jako cytoredukční nebo konsolidační terapie v rámci peritransplantačního programu. RT může být indikována před či po ASCT. Zahájení RT je doporučeno časně po ASCT (po zhojení následků ASCT) – ideálně do 6 týdnů po převodu periferních kmenových buněk.

CTV zahrnuje místa známého postižení, nejsou profylakticky ozařovány přilehlé nepostižené oblasti LU. U pacientů v CR či v téměř úplné CR po salvage CHT je doporučena celková dávka 30–36 Gy.

XII.2.3.4.2 Refrakterní a recidivující agresivní NHL

Primárně refrakterní či relabující onemocnění po dosažení CR-indikována salvage CHT s vysokodávkovanou CHT a ASCT. Po ASCT je RT indikována po zhojení akutních vedlejších následků ASCT – ideálně 6–8 týdnů po převodu periferních kmenových buněk.

CTV: zavzetí známého rozsahu recidivy (perzistence) onemocnění, bez profylaktického ozařování okolních nepostižených LU

Celková dávka:

- pacienti v CR po salvage CHT: doporučená celková dávka 30–40 Gy (před či po ASCT)
- pacienti s primárně refrakterním onemocněním nevhodní k transplantaci mohou profitovat z vyšších dávek RT (až 55 Gy).

XII.2.4 Dávky RT pro jednotlivé typy a stadia maligních 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. Celková ložisková dávka – dále jen CLD.

XII.2.4.1 Hodgkinův lymfom

- 20 Gy/10 fr/2 týdny, 2 Gy/fr/den (NF) – na základě požadavku hematologa u prognosticky příznivého onemocnění, tj. KS I a II bez rizikových faktorů
- 30 Gy/15 fr/3 týdny, NF- v ostatních případech

XII.2.4.2 B-Nehodgkinské lymfomy

XII.2.4.2.1 Indolentní NHL

- Samostatná kurativní RT stadia I+II: 24–30 Gy/2,5–3 týdny, NF, v případě bulk postižení možno 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, gl. parotis...)
- Minipaliativní dávka pro low-grade lymfomy (reiradiace, celk. špatný stav): 2 frakce po 2 Gy, CLD 4 Gy/2dnech

XII.2.4.2.2 Agresivní NHL

- CR po CHT 30–36 Gy/3–3,5 týdne, NF (pokud původní tumor nebyl větší než 10 cm)
- Nejistá CR či PR, oblast původního bulk postižení (> 10 cm) 36–40 Gy/3,5–4 týdny, vyšší dávku doporučujeme zvážit u NK/T-NHL
- Primární lymfom CNS: dávka na celý mozek (včetně lamina cribiformis, zadní oční segment, dolní hranice C3/C4): 24–36 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)
- Časná stadia mantle-cell lymfomu: 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 zvážit minimální CD 50 Gy/5 týdnů, NF při perzistenci infiltrace doporučujeme zvážit boost do CLD 55–60 Gy/5,5–6 týdnů

XII.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.

XII.3.1 Plánování RT

XII.3.1.1 Poloha pacienta

- RT v oblasti **CNS** – na zádech, ruce podél těla, fixační maska 3bodová
- **Krk, mediastinum, axily** – na zádech, ruce podél těla, fixační maska 3bodová, hlava v maximálním záklonu (podložka + obrácený klín), ruce mírně od těla
- **Retroperitoneum, třísla** – na zádech, ruce za hlavou spojené za lokty

XII.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 residuálních tumorů
- rozsah: dle lokality

XII.3.1.3 Cílové objemy

Viz XII.2.1

XII.3.1.4 Užití jednotlivých typů cílových objemů dle stadií lymfomů

XII.3.1.4.1 Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- involved-field (při užití samostatné RT bez systémové léčby, popř. při nedokončení plánované systémové léčby)
- involved site (KS I a II, mimo st.IIB s MMT či E-postižením)
- RT residuální nádorové masy (vyšší stadia po dokončení kompletní systémové léčby), popř. oblast původního bulku RT pro extranodální postižení

XII.3.1.4.2 Non-Hodgkinův lymfom

Obvykle používanými objemy jsou:

- involved-field (při užití samostatné RT bez systémové léčby, popř. při nedokončení plánované systémové léčby)
- involved site (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 dle vstupních vyš. (CT, PET/CT)
- RT pro extranodální postižení

XII.3.2 Rizikové orgány

Konturují se 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 mammy), velmi vhodné konturovat (dle individuálního zvážení přínosu) tyto rizikové orgány (dle ozařované oblasti):

mícha, parotidy, ústní dutina, polykací cesty, event. oční trakt, mozkové struktury, plíce: levá a pravá samostatně + bilaterálně, 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	Dmean < 13 Gy
Plíce bilat.	V5 < 55%
Mícha	Dmax < 44 Gy
Mamma	Dmean < 4 Gy
Srdeční oddíly	Dmean < 10–15 Gy
Chlopně	Dmean < 10–15 Gy
Parotidy	Dmean < 20 Gy
Ledviny	Dmean < 15 Gy

XII.3.3 Ozařovací techniky

V souvislosti s progresivním rozvojem fotonových a protonových technik RT je třeba lépe definovat indikace těchto technik u lymfomových onemocnění.

Vysoce konformní fotonové techniky a jejich užití při RT lymfomů (dle závěru ILROG)

- IMRT a ostatní (VMAT, tomoterapie) = méně přínosné techniky při srovnání s jejich přínosem u ostatních malignit, tyto vysoce konformní techniky stále nejsou standardně doporučovanými technikami při RT lymfomů, vždy je třeba vážit rizika vzniklá z low-dose bath a teoretické riziko poddávkování cílového objemu (IMRT mediastina bez gatingu či DIBH s rizikem minutí části cílového objemu)
- U lymfomů nelze užívat klasické constraints jako pro solidní tumory – vzhledem k nízké CLD jsou limitní constraints většinou splněny, což ale nemusí znamenat, že plán je vyhovující. Pro lymfomy je třeba definovat nové constraints (objem/dávka) – vždy je nutné dbát na objem tkáně ozářený nízkými a středně vysokými dávkami (sledování 5% izodozy-dop.MDA)

U **mediastinálních lymfomů** vede užití vysoce konformních technik často ke snížení Dmean na srdce, ale současně může být navýšena dávka na plíce a prsní žlázy

Plíce: predikce vývoje postRT pneumonitis Dmean pod 13.5Gy, V20 pod 30 %, V15 pod 35 % V10 pod 40 %, V5 pod 55 % (nejsilnější prediktor vývoje postRT pneumonitis), největší vliv na vývoj RP mají malé dávky záření aplikované na velký objem plic (CAVE: pacienti s relabujícími a refrakterními lymfomy po salvage CHT a ASCT – mají vyšší riziko vývoje RP)

Srdce (ICHs, chlopenní vady a arytmie): riziko vývoje kardiální toxicity narůstá o 0,7 % s každou jednotkou navýšení V30

- 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 běžně užívané technice 3D – konformní radioterapie.
- Je možné zvážit užití **protonové RT** jako léčebné alternativy k výše uvedeným fotonovým technikám. Při výběru optimální ozařovací techniky RT lymfomů by mělo hrát roli nejen dodržení jednotlivých tolerančních limitů na rizikové orgány, ale i posouzení rizik z ozáření velkého objemu tkáně nízkými a středně vysokými dávkami záření (dávka 4 Gy a více, dávka spojena s nárůstem rizika sekundárních malignit, funkčního poškození KV aparátu).

U pacientů s předpokládanou dlouhou dobou přežití (více než 5–10 let) by měla být vždy zvážena **rizika vývoje pozdní postradiační toxicity** (především sekundárních malignit a kardiovaskulárních onemocnění), při jejichž vývoji hraje podstatnou roli i ozáření velkého objemu tkáně nízkými a středně vysokými dávkami záření a integrální dávka. Z tohoto pohledu musí být vždy pečlivě zváženo ozáření vysoce konformními fotonovými technikami, které mohou dle některých údajů tato rizika navyšovat.

Z pohledu šetření rizikových orgánů (jak z pohledu limitních dávek, tak z pohledu nízkých a středně vysokých dávek) se jeví u části pacientů jako možná technika protonová RT. Rozhodnutí o technice RT by mělo být pečlivě zváženo radiačním onkologem ve spolupráci s ošetřujícím hematonekologem. 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).

Literatura

1. Specht, Lena et al., *Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG)*. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, Vol. 89, Issue 4.
2. Illidge, Tim et al., *Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group*. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, Volume 89, Issue 1, 49–58.
3. Yahalom, Joachim et al. *Modern Radiation Therapy for Extranodal Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group*. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, Volume 92, Issue 1, 11–31.
4. Specht, Lena et al. *Modern Radiation Therapy for Primary Cutaneous Lymphomas: Field and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group*. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, Volume 92, Issue 1, 32–39.

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

XIII.1 Nehodgkinovy 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 meningy, centrální nervový systém a jiné extralymfatické tkáně.
- Často se manifestují pod obrazem **život ohrožující příhody** (obstrukcí dýchacích cest, syndromem horní duté žíly, akutním renálním selháním).
- Celkové přežití dětských pacientů s NHL bez ohledu na histologický typ a stadium onemocnění kolísá mezi 70–90 %.
- Vyšetření před zahájením léčby jsou **shodná jako u dospělých** pacientů s NHL (viz III.3).

XIII.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	• prednizon, vinkristin, daunorubicin, asparagináza • intratékální aplikace metotrexátu
Protokol I/2	• prednizon, cyklofosamid, cytarabin, 6-merkaptopurin • intratékální aplikace metotrexátu
Protokol M	• metotrexát 5g/m², leukovorin, 6-merkaptopurin • intratékální aplikace metotrexátu
Stratifikace dle stadia choroby	
Rameno A stadium I + II	Rameno B stadium III + IV
Udržovací léčba 6-MP/MTX	Protokol II • dexametazon, vinkristin, doxorubicin, asparagináza, cyklofosamid, 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.

XIII.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	• dexametazon, cyklofosfamid							
A⁴	• dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid • intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
AA²⁴	• dexametazon, vinkristin, cytarabin, etoposid, metotrexát, ifosfamid • intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
B⁴	• dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosfamid • intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
BB²⁴	• dexametazon, vinkristin, doxorubicin, metotrexát, cyklofosfamid • intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							
CC	• dexametazon, vindesin, cytarabin, etoposid • intratékální aplikace metotrexátu, cytosinarabinosidu a prednizolonu							

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.

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

- Vysoce maligní lymfom, tvoří max. 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 + 6× 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.

XIII.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 prolongovaného 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	
low risk group pacienti 1. klinického stadia po kompletním odstranění lymfomu	• 3 bloky intenzivní chemoterapie (V-A-B-A) • metotrexát je podáván v dávce 3g/m²/3 hodiny
standard risk group nemocní 2. až 4. stadia, bez postižení rizikových orgánů + high risk group pacienti s infiltrací výše uvedených rizikových orgánů	• 6 bloků chemoterapie (V-A-B-A-B-A-B) • 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.

XIII.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.

XIII.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 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 EB virózou, HIV infekcí.

XIII.1.7 Folikulární lymfom u dětí

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 resekovaným onemocněním – „wait and watch“ strategie, chemoterapie až při relapsu onemocnění.

XIII.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**.

XIII.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/rok, 1 % z nich je diagnostikováno u dětí a mladistvých.
- 85 % PCNSL zůstává omezeno na centrální nervový systém.
- histologicky:
 - 90 % 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) koreponduje **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.



XIII.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 s **nízkým, středním** či **vysokým rizikem** nepříznivého průběhu onemocnění (v evropské studii označované jako TG 1, TG 2 a TG 3).
- Samostatně jsou léčeny děti s **HD 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 (konceptce 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.

XIII.2.1 Severoamerický systém léčby (COG schéma)

COG systém léčby Hodgkina 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.

XIII.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 dávkách na 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

XIII.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**, 21 Gy.
- 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

XIII.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.

XIII.2.2 Evropský systém léčby (Studie EuroNet-PHL-C1)

- Inkorporuje **FDG-PET** do stagingu a restagingu.
- Pacienti jsou rozděleni do **3 léčebných skupin (TG 1, TG 2, TG 3)** podle rozsahu onemocnění, přítomnosti B symptomů a extranodálních infiltrátů.
- Indukční chemoterapie je shodná pro všechny pacienty (2 cykly [OEPA](#)).
- V postindukční fázi chemoterapie **randomizuje dakarbazin vs. Prokarbazin**.
- **Radioterapie se indikuje při nedostatečné odpovědi** na úvodní 2 cykly [OEPA](#).

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	
2× OEPA		2× OEPA		2× OEPA	
Časné zhodnocení léčebné odpovědi zahrnující PET					
Rozhodnutí o radioterapii					
Randomizace		Randomizace		Žádná další chemoterapie	
COPDAC 4×	COPP 4×	COPDAC 2×	COPP 2×		
Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď	Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď	Dobrá odpověď	Nedostačující odpověď
Bez RT	RT	Bez RT	RT	Bez RT	RT

XIII.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 – vyhrazena pouze pro pacienty s reziduem onemocnění i po skončení chemoterapie.
- Podmínkou úspěchu je **pečlivé hodnocení histologií**.

XIII.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 progresu, podaná iniciální léčba, event. pořadí relapsu)
- **Transplantační léčba** – 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 vysoko dávkované 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, event. s použitím novějších preparátů jako je bortezomib, či anti CD 30 monoklonální protilátka.

XIII.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.

XIII.3 Perspektivy v oblasti léčby lymfomů dětí

- Důraz je kladen jak **biologii vlastního nádoru**, tak i na **faktory hostitele**.
- V oblasti studia biologie nádoru se jeví perspektivní především NFkB, dále oblast CLIP na RS buňkách jako cílová struktura pro výše uváděnou imunomodulaci, pracuje se dále na korelaci proteomických nálezů s klinickým stadiem, prognózou apod.
- Z farmakogenomiky hostitele se jeví jako perspektivní především GSTM1, GSTT1 a XCRCC1.
- Dětem s Hodgkinovou nemocí nejvyššího rizika (IV–B) je snaha nabízet cílenou léčbu (např. borte-zomib, anti CD30) 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.

XIV. Léčebné režimy

XIV.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/m²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-COP (R-CVP) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	40	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1.den	
COPP				
cyklofosfamid	650	i.v.	1. a 8. den	à 4 týdny
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. a 8. den	
prokarbazin	100	p.o.	1.–14. den	
prednison	40	p.o.	1.–14. den	
Pozn.: prokarbazin (Natulan) je dostupný pouze na mimořádný dovoz				
R-CHO(E)P 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-CHOP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 21, pouze interval podávání je 14 dní +				à 2 týdny
G-CSF obligatorně – filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10 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	i.v.	1. den	à 3 týdny
Adriamycin	50	i.v.	1. den	
Vincristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
Dexamethason	10 absolutně	i.v.	1.–8. den	
L-asparagináza	6000 U	i.v.	2.–8. den	
Pozn.: při pozitivním intradermálním testu na E. coli asparaginázu dop. peg-asparagináza 2500 U/m ² i.m. den 2				
Pozn.: 6–8 cyklů, lokální radioterapie 50–56 Gy po 4.–6. cyklu				
DA-EPOCH-R při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny
Etoposid	50	i.v.	1.–4. den	
Doxorubicin	10	i.v.	1.–4. den	
Vincristin	0,4	i.v.	1.–4. den	
Cyklofosfamid	750	i.v.	5. den	
Prednison	60	p.o.	1.–5. den, 2× denně	
Pozn.: Etoposid, doxorubicin a vinkristin smíchat do jedné infuze, kontinuální podání 96 hod. Dávky jsou uvedeny vždy na jeden den (tj. celková dávka etoposidu je 200 mg/m ² , atd.				
Pozn.: Výše uvedenou infuzi nutno podávat do centrální kanyly				
Pozn.: Cyklofosfamid v 1-hodinové infuzi				
Pozn.: filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5× 10 ⁹ /l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6				
Pozn.: kontrola KO+diff 2× týdně				
Pozn.: 6–8 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise).				
U HIV-pozitivních pacientů: Rituximab 375 mg/m ² den 1+5, Methotrexát 12 mg intrathekálně den 1+5 od 3. cyklu (6 dávek), 3–6 cyklů (2 cykly nad dosažení kompletní remise)				
Úpravy dávkování:				
Nadir ANC nepoklesne pod 0,5× 10 ⁹ /l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamid a doxorubicinu o 20%				
Nadir ANC <0,5× 10 ⁹ /l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu				
Nadir ANC <0,5× 10 ⁹ /l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25× 10 ⁹ /l alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamid a doxorubicinu o 20 %				
Úpravy dávkování u HIV-pozitivních pacientů:				
Nadir ANC <0,5× 10 ⁹ /l nebo nadir trombocytů <25× 10 ⁹ /l po 2–4 dny: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamid o 25%				
Nadir ANC <0,5× 10 ⁹ /l nebo nadir trombocytů <25× 10 ⁹ /l po ≥5 dní: v následujícím cyklu snížení dávky cyklofosfamid o 50 %				

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-megaCHOP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	1. cyklus 2000, 2. a 3. cyklus 3000	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	75	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	60	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den (první dva cykly i 14. den)	
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 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10 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	
RCD pro WM (Dimopoulos 2007)				
rituximab	375	i.v.	1. den	à 3 týdny 6–8 cyklů
cyklofosfamid	100 2× 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 (bendamustin)				
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				
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 bazální				
cyklofosfamid	650	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	25	i.v.	1. den	
etoposid	100	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	
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 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 2× 10 ⁹ /l				
nebo				
Pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den cyklu. (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15× 10 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	4× 15 mg	i.v. nebo p.o.	24 h po ukončení MTX do jeho vyloučení	
ifosfamid	1500	i.v.	den 2.–4.	
mesna	3× 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. onebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5× 10 ⁹ /l 4–6 cyklů, lokální radioterapie 50 Gy po 2.–4. cyklu				

XIV.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
ifosamid	5000	i.v. 24 hod	2. den	
karboplatina	AUC=5 (max 800)	i.v.	2. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
uroprotekce: mesna (100 % dávky ifosfamidů) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidů, podávat po celou dobu infuze ifosfamidů				
Výpočet dávky karboplatiny: 1) výpočet glomerulní filtrace (GFR) (140 – věk v letech) × hmotnost v kg/72× sérový kreatinin v mg/dl (u žen: vypočtená × 0,85) 2) výpočet dávky karboplatiny v mg 5 mg/ml/min x (GFR + 25) ml/min				
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10 ⁹ /l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 4. den jednorázově s.c.				
R-DHAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cisplatina	100	i.v. 24 hod	1. den	à 3 týdny
cytosin-arabinosid	2000 2× 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 > 4× 10 ⁹ /l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 5. den jednorázově s.c.				
R-ESAP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
etoposid	60	i.v.	1.–4. den	à 3 týdny
cisplatina	25	i.v.	1.–4. den	
cytosin-arabinosid	2000	i.v.	5. den	
methylprednisolon	500 mg/den	i.v.	1.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4× 10 ⁹ /l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s.c.				

Léčivo	Dávka (mg/m²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
R-HAM při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cytosin-arabinosid	2000 2× 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				
PVAG				
prednison	40	p.o.	1.–5. den	à 3 týdny
vinblastin	6	i.v.	1. den	
doxorubicin	50	i.v.	1. den	
gemcitabin	1000	i.v.	1. den	

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání	Opakování cyklu
Ara-C + dexametason				
cytosin-arabinosid	2000* 2× denně	i.v.	1. a 2. den	à 4 týdny
dexametason	20 mg fixní dávka*	p.o.	1.–4. den	
*) redukce dávek u nemocných > 65 let: ara-C 1000 mg/m ² dexametazon 10 mg/den				
Etoposid + Dexametazon				
etoposid	100	p.o.	1.–5. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka	p.o.	1.–5. den	
IGEV				
ifosfamid	2000 mg/m ²	i.v.	1.–4. den	à 3 týdny
mesna	2600 mg/m ²	i.v.	1.–4. den	
gemcitabin	800 mg/m ²	i.v.	1.–4. den	
vinorelbin	20 mg/m ²	i.v.	1. den	
prednison	100 mg	p.o.	1.–4. den	
IVE				
ifosfamid	3 g/m ² /24 hod	i.v.	1.–3. den	à 3 týdny
mesna	1,8 g/m ²	i.v.	Před 1. infuzí ifosfamidu	
	3 g/m ² /d	i.v.	1.–3. den	
	5,4 g/m ²	i.v.	12 hodin po ifosfamidu	
etoposid	200 mg/m ² / /2 hod	i.v.	1.–3. den	
epirubicin	50 mg/m ²	i.v.	1. den	
Profylaxe phenytoin 300 mg/den den – 1 až den 8 Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu neu 1,0× 10 ⁹ /l Nemobilizační cykly: G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7 Mobilizační cykly: G-CSF 300 µg denně s.c. ode dne 5				

VACOP-B		
1. týden	doxorubicin 50 mg/m ² i.v.	cyklofosfamid 350 mg/m ² i.v.
2. týden	vinkristin 1,2 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	bleomycin 10 mg/m ² i.v.
3. týden	doxorubicin 50 mg/m ² i.v.	etoposid 50 mg/m ² i.v. 1. den etoposid 100 mg/m ² p.o. 2. a 3. den
4. týden	vinkristin 1,2 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	bleomycin 10 mg/m ² i.v.
5. týden	doxorubicin 50 mg/m ² i.v.	cyklofosfamid 350 mg/m ² i.v.
6. týden	vinkristin 1,2 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	bleomycin 10 mg/m ² i.v.
7. týden	doxorubicin 50 mg/m ² i.v.	etoposid 50 mg/m ² i.v. 1. den etoposid 100 mg/m ² p.o. 2. a 3. den
8. týden	vinkristin 1,2 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	bleomycin 10 mg/m ² i.v.
9. týden	doxorubicin 50 mg/m ² i.v.	cyklofosfamid 350 mg/m ² i.v.
10. týden	vinkristin 1,2 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	bleomycin 10 mg/m ² i.v.
11. týden	doxorubicin 50 mg/m ² i.v.	etoposid 50 mg/m ² i.v. 1. den etoposid 100 mg/m ² p.o. 2. a 3. den
12. týden	vinkristin 1,2 mg/m ² i.v. (max. 2 mg)	bleomycin 10 mg/m ² i.v.
prednison 45 mg/m ² denně 1 týden, 2.–12. týden ob den		
cotrimoxazol 2× 480 mg denně		

XIV.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
cyklofosamid	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 mg	i.v. kontinuálně/24 hod.	10. den
leukovorin	200 mg	i.v.	po skončení aplikace MTX
leukovorin	15	i.v. každých 6 hodin do poklesu hladiny MTX <0,05 µmol/l	
G-CSF obligatorně: filgrastim 5µg/kg od 3. do 8. dne <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. 2× denně (á12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky)
G-CSF obligatorně: filgrastim 5µg/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× 10 ⁹ /l a trombocytů >100× 10 ⁹ /l. Redukce dávek nejsou přípustné! Pacienti s CNS infiltrací při diagnóze dostávají další dávky intratékální terapie v prvním cyklu: – v R-CODOX-M: ARA C 50 mg i.t. den 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 10 – v cyklu R-IVAC: ARA C 50 mg i.t. den 3 a 5 a Metotrexát 12 mg i.t. den 5			

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
R-maxiCHOP/R-HD araC (Nordický MCL2 protokol) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny Oba režimy se podávají střídavě à 21 dní (každý režim 3×, celkem tedy 6 cyklů)			
a) R-maxiCHOP			
rituximab	375	i.v.	1. den
cyklofosfamid	1200	i.v. ve 2hodinové infuzi	1. den
doxorubicin	75	i.v.	1. den
vinkristin	1,4 (max.2 mg)	i.v.	1. den
prednison	100 mg fixní dávka	i.v.	1.–5.
G-CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO) Mesna – 1200 mg/m ² v bolusech při podávání cyklofosfamidu (CFA): 400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA Hydratace při CFA: p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)			
b) R-HD araC			
rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000 <i>nebo</i> 2000 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (celkem 4 dávky)	1. a 2.den
G-CSF obligatorně filgrastim 5µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)			

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Způsob podání	Den podání
HyperCVAD-HD MTX/Ara-C (+ rituximab u CD20 pozitivních lymfomů) při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny			
a) 1. část (cyklus 1,3,5,7)			
rituximab	375	i.v.	1. a 11. den v cyklu 1 a 3
cyklofosamid uromitexan	300 mg 600 mg	i.v. 2× denně po 12 hodinách i.v. kontinuálně v průběhu aplikace cyklofosfamidů	1.–3. den 1.–3. den
doxorubicin	50 mg	i.v. kontinuálně 24 hod	4. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v. 12 hodin po cyklofosfamidů	4. a 11. den
dexametazon	40 mg fixní dávka	i.v.	1.–4. den + 11.–14. den
G-CSF obligatorně: filgrastim 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 mg 50 mg	i.v. kontinuálně 24 hod. i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v. à 6 hod. celkem 8× nebo do poklesu hladiny MTX < 0,1 µmol/L	1. den
cytosin-arabinosid	3000 mg	i.v. 2× 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

- 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 $\geq 14\%$)	Počet aplikací
Vysoké riziko (elevace LDH a/nebo S+G2M)	8
Intermediární riziko (1 RF neznámý)	8
Nízké riziko (bez rizikových faktorů)	6

- další cyklus zahájit při leuko > 3000 a trombo > 50 tis.
- další cyklus ≤ 21 dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech > 3000 a trombocytech > 50 tis.
- redukce AraC na 1 g/m^2 u pacientů > 60 let, při kreatininu $> 132 \text{ } \mu\text{mol/l}$ či hladině metotrexátu $> 20 \text{ } \mu\text{mol/l}$ na konci 24hodinové infúze
- redukce vincristinu na 1 mg i.v. při hladině bilirubinu $> 2 \text{ mg/dl}$, nebo při perif. neuropatii gr.2+
- redukce doxorubicinu na 50% při bilirubinu $> 2-3 \text{ mg/dl}$, redukce doxorubicinu o 75% při bilirubinu $> 5 \text{ mg/dl}$
- redukce MTX na 50% při clearance kreatininu $10-50 \text{ ml/min.}$ a při pleurálních výpotcích nebo ascitu
- profylakticky se RT neaplikuje, pouze z indikace intrakraniální masy (odstup od i.t. a systémového MTX minimálně 2 týdny).
- profylaxe: Biseptol $2 \times 1 \text{ tbl}$ $3 \times$ týdně **od začátku terapie**, acyklovir, zvážít ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů, flukonazol

Poznámky k léčbě lymfoblastového lymfomu

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

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1–5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát $20 \text{ mg/m}^2 \text{ p.o.}$ nebo i.v. **v jediné dávce $1 \times$ týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg $3 \times$ denně, cykly ≤ 28 dní, podání v měsících 1–5, 8–17, 20–30. **S 6-MP se nesmí podávat Milurit.**
- úprava dávek udržovací medikace: granulocyty kolem $1 \times 10^9/\text{l}$, trombocyty $> 40 \times 10^9/\text{l}$, bilirubin $< 30 \text{ } \mu\text{mol/l}$, ALT, AST < 4 násobek normy.
- profylaxe: Biseptol $2 \times 1 \text{ tbl}$ $3 \times$ týdně **od začátku terapie do skončení udržovací léčby**, acyklovir, zvážít ciprofloxacin v průběhu prvních dvou cyklů.

Intenzifikace

- **HyperCVAD** v měsících 6 a 18
- **Rituximab** $375 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ dny 1 a 11 (pokud CD20 $\geq 20\%$)
- **Metotrexát** $100 \text{ mg/m}^2 \text{ i.v.}$ den 1 $1 \times$ týdně $4 \times$ v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** $20\,000 \text{ IU i.v.}$ den 1 $1 \times$ týdně $4 \times$ v měsících 7 a 19

XIV.4 Přípravné režimy pro transplantace

Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Den podání
Slavinův režim		
fludarabin	30	-10 až -5
busulfan	4 mg/kg	-9 až -8
ATG	5–10 mg/kg	-4 až -1
Imunosuprese: CyA/MTX		
Flu/Cy		
fludarabin	25	-5 až -3
cyklofosfamid	400	-5 až -3
Imunosuprese: CyA/ (MTX)		
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 (2× denně, tedy 8 dávek)	-5 až -2
melphalan	140	-1
BCNU - thiotepa pro CNS lymfomy		
BCNU	400	-6
Thiotepa	5 mg/kg (2× denně, tedy 4 dávky)	-5 a -4

XIV.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 2 hod 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 5µg/kg/den: • 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) <i>nebo</i> • 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX < 1×10^{-8} mg/dL (sudé cykly)		
Restaging		
CR	PR	
	2× R-MPV	
	Restaging	
	CR	PR
RT mozku 23,4 Gy		RT mozku 45 Gy
vysokodávkované Ara-C	3000 mg /m ² (maxim.dávka 6000 mg) 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 ozáření 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.) à 12h. den 2 a 3 (tj. celkem 4 dávky)			
celkem 4 cykly à 3 týdny			
Restaging			
CR, PR, SD			PD
2× HD MTX/HD ARA C			
Restaging			
CR	PR	SD	
36Gy (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 2×2 g/m ² /d (d2–3) Thiotepa 30 mg/m ² (d4) celkem 2 cykly à 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 2×2 g/m ² /d (d2–3) Thiotepa 30 mg/m ² (d4) celkem 2 cykly à 3 týdny	
zhodnocení odpovědi	
CR / PR	SD / PD
Konsolidace ASCT HDT-ASCT BCNU 400 mg/m ² (d–6) Thiotepa 2×5 mg/kg/d (d–5(–4)) + ASCT (d0)	Radioterapie

Režim MARIETTA			
Léčivo	Dávka (mg/m ²)	Podání	
2× R-CHOP-21 (u nově diagnostikových pacientů – není povinný)			
2× MATRIX			
rituximab	500	den 0	
metotrexát	3500: – 500 v 15min. infúzi – 3000 ve 3 hod. 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 à 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	
1× MATRIX		2× R-ICE	
1× R-ICE (rozpis viz výše)			
Restaging		Restaging	
CR, PR	SD, PD	CR, PR	SD, PD
2× R-ICE	RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost	1× R-ICE	RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost
Restaging po 2–3× MATRIX a 3× 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

à 28 dní

Pozn.: Rozpis [R-ICE](#) viz Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy, **karboplatina však do maximální dávky 700 mg**

Pozn.: Při podání lipozomálního cytarabinu k prevenci chemické arachnoiditidy podat dexamethason 4 mg po à 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.:

- progresse na [MATRIX](#) v jakékoli době: switch na [R-ICE](#) (celkem 3×)
- progresse 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 à 12 hod (celkem 4 dávky)

Infuse PBPC den 0

Modifikace režimu MARIETTA dle toxicity:

1. Hematologická toxicita: pouze v případě grade IV (neutrofily <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 ifosfamid
Gastrointestinální	Beze změny	Beze změny	25% redukce metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik
Renální	25% redukce methotrexát	25% redukce všech cytostatik	25% redukce methotrexát 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 methotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik

Protokol pro relapsy CNS lymfomů dle Korfela		
Léčivo	Dávka	Den podání
2× MTX/IFO/DEP		
metotrexát	4 g/m ² i.v.	den 1
ifosfamid	2 g/m ² i.v.	den 3–5
lipozomální cytarabin	50 mg intrathekálně	den 6
dexametason	2× 4 mg p.o.	den 6–10
Podpurná terapie: • intenzivní hydratace • alkalizace moči, • Leukovorin 30mg/m² à 6 hod po 24 hod.od zahájení HD MTX		
HD AraC/TT/DEP (u pacientů v progresi hned po 1. cyklu)		
cytarabin	3 g/m ² i.v.	den 1–2
thiotepa	40 mg/m ² i.v.	den 2
lipozomální cytarabin	50 mg intrathekálně	den 3
dexametason	2× 4 mg 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		

XIV.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

XV. Připravované nebo probíhající klinické studie pro nemocné s lymfomy

Poznámka: uvedený přehled studií vyjadřuje aktuální situaci v době vydání doporučení, která se může průběžně měnit. Jednotlivé studie se nemusí provádět v rámci všech klinických center! Při zvažování účasti pacienta v klinické studii proto prosím vždy kontaktujte nejbližší centrum s domluvou o aktuální situaci. Přehled studií k náboru je i na www.lymphoma.cz.

XV.I Studie pro nemocné s indolentními lymfomy

DYNAMO – pro pacienty s rituximab- a chemorefrakterním FL

Léčba: duvelisib

Aktuální stav studie: nábor pokračuje

NHL 007 – AUGMENT – pro pacienty s rituximab senzitivním relabovaným FL a MZL;

Léčba: rituximab ± lenalidomid

Aktuální stav studie: nábor pokračuje



XV.2 Studie pro nemocné s agresivními lymfomy

XV.2.1 Studie pro nemocné s DLBCL

XV.2.1.1 Klinické studie pro 1. linii léčby nemocných s DLBCL

PCI 32765 DLBCL3001 (PHOENIX): pro pacienty s nově diagnostikovaným DLBCL nonGC subtypu

Léčba: R-CHOP + ibrutinib vs. R-CHOP + placebo.

Stav studie: nábor pokračuje

CC-5013-DLC-002 (ROBUST): Studie fáze III pro pacienty s nově diagnostikovaným DLBCL non-GC subtypu

Léčba: R2-CHOP (R-CHOP + lenalidomid) v. R-CHOP + placebo

Stav studie: nábor pokračuje

GO 27878 (CAVALLI): Studie fáze Ib/II pro pacienty s nově diagnostikovaným DLBCL (všechny podtypy):

Léčba: R-CHOP + GDC-199 v. G-CHOP + GDC-199

Stav studie: nábor pokračuje

CLSG-CNS-01: Studie sledující relapsy v centrálním nervovém systému u pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem léčených chemoterapií s nebo bez CNS profylaxe.

Stav studie: nábor pokračuje

XV.2.1.2 Klinické studie pro nemocné s relapsem DLBCL

PIX 306 - randomizovaná studie pro pacienty s relabovaným/refrakterním DLBCL nevhodným k intenzivní léčbě

Léčba: R-pixantron v. R-gemcitabin

Stav studie: nábor pokračuje

MEDI 204 - pro pacienty s relabovaným/refrakterním DLBCL nevhodným k intenzivní léčbě

Léčba: monoterapie antiCD19 protilátkou

Stav studie: nábor pokračuje

XV.2.1.3 Klinická studie pro nemocné se systémovým DLBCL s primárním či sekundárním CNS postižením

MARIETTA

Léčba: intenzivní protokol (1–2 cykly R-CHOP, 3× [MATRIX](#), 3× [R-ICE](#)) s autologní transplantací

Stav studie: v přípravě

XV.2.2 Studie pro nemocné s T-NHL

XV.2.2.1 Studie pro nemocné v 1.linii

SGN35-014 – randomizovaná, multicentrická, open-label studie fáze III pro pacienty s nově dg. CD30+T-NHL

Léčba: CHOP vs CHP + brentuximab-vedotin

Stav studie: probíhá nábor, v současné době otevřená již jen pro pacienty s ALCL (ALK pozitivním nebo ALK negativním)

XV.2.2.2 Studie pro relabované pacienty s T-NHL

Studie C14012 – randomizovaná, multicentrická, open-label studie fáze 3 pro pacienty s relabovaným či refrakterním PTCL. PTCL v této studii zahrnuje: PTCL-NOS, AITL, ALCL (nezávisle na statutu ALK), EATL, SPTCL, HSTCL, NK/T-NHL, transformace mycosis fungoides

Léčba: inhibitor aurora kinázy A alisertib (MLN8237) vs. výběr zkoušejícího (pralatrexát nebo gemcitabin)

Stav studie: nábor pokračuje

MILLENIUM C25006: pro pacienty s relapsem anaplastického velkobuněčného lymfomu

Léčba: monoterapie brentuximab vedotinem

Stav studie: nábor pokračuje

AB 10004: randomizovaná fáze II studie pro pacienty s relabovaným/refrakterním PTCL

Léčba: masitinib + gemcitabin vs. masitinib + dexamethason vs. masitinib + gemcitabin + dexamethason

Stav studie: nábor pokračuje

XV.2.3 Studie pro nemocné s MCL

3066K1-4438-WW

randomizovaná studie fáze IV porovnávající dva intravenózní režimy temsirolimu u pacientů s relabovaným refrakterním MCL (2–7 předchozích linií terapie).

Stav studie: probíhá nábor

XV.2.4 Studie pro nemocné s Hodgkinovým lymfomem

CA 209-205

studie fáze II studie – **nivolumab v monoterapii** pro nemocné s relapsem HL po léčbě brentuximab vedotinem a/nebo po ASCT.

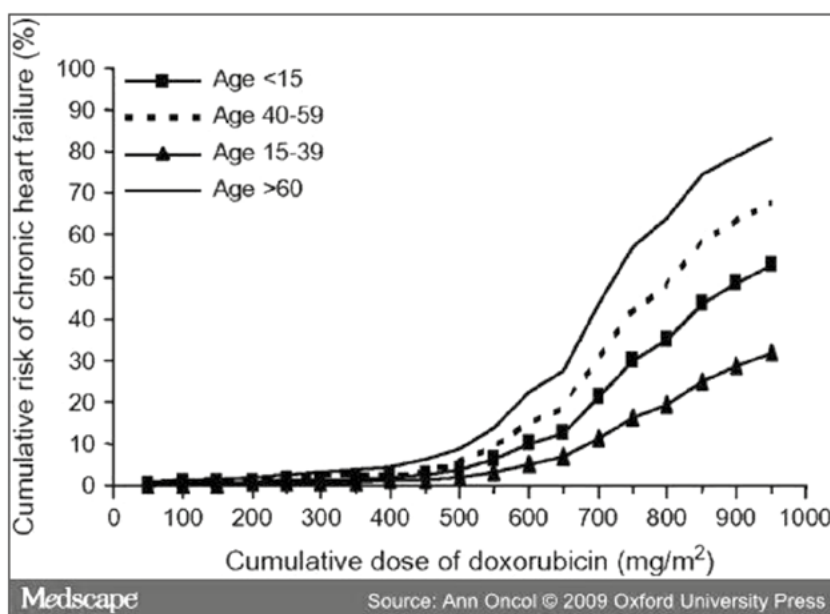
Stav studie: nábor pokračuje

XVI. Podpůrná léčba, profylaxe a řešení vybraných komplikací léčby

XVI.1 Cytostatika a specifické možné nežádoucí účinky

Antracykliny

kardiotoxicita (kumulativní) – srdeční selhávání a poruchy rytmu především u pacientů starších nebo se srdečním onemocněním po opakované léčbě



Bleomycin

horečky; pulmotoxicitu v incidenci do 18% ve spojitosti s deficitem nebo dysfunkcí bleomycin-hydrolázy v plicích a oxidačně toxickým poškozením plicní tkáně podoba 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, v podobě stop jako po bičování)

Carboplatina

ototoxicita, parestezie

Cis-platina

nefrotoxicita při nezajištěné hyperhydrataci

Cyklofosfamid

hematurie, dysurie, hemoragická cystitida po aplikaci vyšších gramových dávek a především při nezajištěné hydrataci a uromitexanu, kardiotoxicita

Cytarabin

horečky, neurotoxicita centrální (mozečková symptomatologie, dysartrie), toxoalergický exantém svědivý

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
Vinblastin	parestezie (periferní polyneuropatie)
Vincristin	parestezie (periferní polyneuropatie), obstipace, paralytický ileus



XVI.2 Hydratace, nefroprotekce a uroprotekce

Hydratace	dostatečně při každé chemoterapii, hyperhydratace pak při aplikaci cisplatinu a vyšších dávek metotrexatu, cyklofosfamidu a ifosfamidu
Alkalizace moč	(bikarbonát p.o., infuzně): prevence krystalizace vyšších dávek metotrexatu v močových cestách (pH moči 7 a výše)
Allopurinol	profylaxe a léčba hyperurikémie a souvisejícího poškození ledvin a krystalizace v močových cestách
Uromitexan	profylaxe hemoragické cystitidy při léčbě ifosfamidem a s vyšší dávkou cyklofosfamidu ($> 1 \text{ g/m}^2$)

XVI.3 Profylaxe trombembolie

U pacientů s lymfomem se v některých případech kumuluje více rizikových faktorů pro rozvoj trombembolie 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.

XVI.4 Iritální flebitidy a extravazace cytostatik

Iritální flebitida je zánětlivé poškození žíly vznikající dráždivým působením léku aplikovaného i.v. aplikovaného léku.

Extravazace znamená únik léku z lumen žíly do okolní tkáně.

Riziková cytostatika:

adriamycin, carmustine (BiCNU), cis-platina, daunorubicin, dacarbazin, etoposid, fluoro-uracil, idarubicin, mitomycin C, mitoxantron, melphalan, teniposid, vincristin, vinblastin

Neriziková cytostatika:

asparaginase, bleomycin, carboplatina, cladribin, cyklofosfamid, cytosinarabinosid, docetaxelum, fludarabin, ifosfamid, metotrexat

Prevence a léčba

- dodržování veškerých ošetrovatelských doporučení pro bezpečnou nitrožilní aplikaci cytostatik
- další specifické postupy

Flebitida

- ukončete aplikaci cytostatika, odstraňte jehlu, flexilu
- na postižené místo netlačte, přikládejte studené obklady (vaky) 24 hodin
- není-li porušen povrch kůže, potírejte oblast krémem s obsahem kortikoidu, či antiflogistika.

Extravazace

- ihned ukončete aplikaci cytostatika, pokuste se o zpětné nasátí zbytků léčiva z postižené oblasti, odstranit jehlu, flexilu a na postižené místo netlačit.
- Došlo-li k extravazaci rizikového cytostatika (viz přehled výše), připravit k aplikaci kortikoidy Hydrocortison 50 mg nebo Dexamethason 8 mg (Dexona 2 ml), případně antidota, jsou-li známa (viz níže).
- Kortikoidy nebo antidota aplikovat s.c. nebo i.d. do místa původního žilního vstupu a dále okolo extravazace.
- Doporučeno držet končetinu ve zvýšené poloze.
- Do místa a okolí přikládat studené obklady 24 hodin – výjimkou je extravazace vincristinu, vinblastinu a etoposidu, kde přikládat obklady teplé.
- Není-li porušen povrch kůže potírat krémem s obsahem kortikoidu nebo antiflogistika. V případě vzniku puchýřů, kožních defektů a nekrózy nutno kontaktovat plastického chirurga.

Cytostatikum	Antidotum
Vincristin Viblastin	Hyaluronidaza (Hyasa-Sevac) 1 ml inj. + 5 ml 8,4% NaHCO ₃
Etoposid Daunorubicin Adriamycin (Doxorubicin)	Hyaluronidaza (Hyasa-Sevac) inj.
Melphalan	vit. C inj. 50 mg

XVI.5 Zácpa (obstipace) a ileus

Zácpa je stav, při kterém dochází jednou za více než 3 dny k obtížnému vyprazdňování tuhé stolice.

Ileus je střevní neprůchodnost.

Rizikové stavy

hospitalizace, omezená fyzická aktivita, imobilita, malignita střeva nebo útlak paketem uzlin

Rizikové léky

opiáty, neurotoxická cytostatika (vincristin, vinblastin, arabinosid), kodein, antacida, léky s obsahem železa

Prevence a léčba

- Režimová opatření – dostatek tekutin, vlažná voda nebo káva nalačno ráno, kompoty.
- Osmotická šetrná laxativa – např. Lactulosa sirup
- Dráždivá laxancia (méně vhodná) – Gotalax gtt., Laxygal gtt., list Senny, ricinový olej
- Klyzmata – výrobek Yal sol., FR nebo AQ (500–1000 ml), komerční oleje (100 ml)

XVI.6 Transfuze erytrocytů a trombokoncentrátů

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

XVI.6.1 Deleukotizace transfuze erytrocytů a trombocytů

zajišťuje se již při výrobě nebo aplikaci přes set s deleukotizačním filtrem, snižuje výskyt potransfúzních horeček, aloimunizaci a přenos Cytomegaloviru

má být **požadována** pro pacienty s předpokladem dlouhodobější a opakované potřeby transfúzí nebo při intenzivnější chemoterapii, při předpokladu možné transplantace v budoucnu, obzvláště jedná-li se o pacienty CMV-negativní.

je **naprosto nutná** v rámci alogenní transplantace krvinek.

XVI.6.2 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 krvinek, při jiné intenzivní chemoterapii nebo léčbě s fludarabinem a cladribinem do doby reparace krvetvorby a imunity.

XVI.6.3 CMV negativní přípravek

pro CMV-negativní pacienty po alogenní transplantaci kostní dřeně (i pro čekatele na ni) nebo při jiné intenzivní chemoterapii včetně autologní transplantace do obnovení plné obranyschopnosti je vhodné přednostně objednávat CMV negativní koncentráty erytrocytů a trombocytů.

XVI.7 Neutropenie a růstové faktory granulopoey (G-CSF)

Využití G-CSF v profylaxi neutropenie po chemoterapii je všeobecně doporučována (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**.

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)
- komorbidita
- 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 granulopoey. Biosimilar G-CSF prokazuje stejnou účinnost a bezpečnostní profily G-CSF bez ohledu na molekulu jsou prakticky shodné.

XVI.8 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 a 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
- Pamatovat na riziko TEN
- Není jednoznačná přednost kteréhokoliv z přípravků EPO, včetně biosimilars, v otázce účinnosti a bezpečnosti

XVI.9 Horečka

- U pacientů s rozvojem horeček po chemoterapii je vždy vhodné **vyšetření krevního obrazu** s cílem ověřit počet neutrofilů a v případě neutropénie adekvátně posílit nebo doplnit **ATB léčbu** a doplnit aplikaci **růstového faktoru granulopoezy**.

Příčinou horeček jsou především:

infekce, vlastní malignita, polékové reakce – transfuze, cytosar, bleomycin, interferon, rituximab, aj.

Léčba

řešení příčiny horečky a podávání antipyretik, která musí být individuálně zvážena s ohledem na charakteristiky pacienta a potenciální svá rizika

Antipyretikum	Nežádoucí účinky
paracetamol → <i>Paralen, Panadol, Ataralgin atd.</i>	hepatotoxicita
kys. acetylsalicylová → <i>Acylpyrin, Anopyrin, Aspirin</i> , indomethacin → <i>Indomethacin, Indobene</i> ibuprofen → <i>Ibuprofen, Brufen, Ibalgin, Nurofen</i>	porucha funkce trombocytů, krvácivost eroze GIT zažívací obtíže
Algifen	oslabení peristaltiky močová retence, hypotenze

XVI.10 Mukositida dutiny ústní (MDÚ)

- Nejčastěji vzniká jako **toxicko-zánětlivé postižení po vysokodávkované chemoterapii** (např. [BEAM](#)) a po aplikaci **rizikových cytostatik**: adriamycin, bleomycin, cyklofosfamid, cytosinarabinosid, daunorubicin, fluorouracil, idarubicin, ifosfamid, melphalan, metotrexat.
- Bývá také následkem **aktinoterapie v oblasti hlavy a krku**.
- Odlišit je nutné případně probíhající aktivní infekce bakteriální, mykotické (Candida), virové (Herpes, Coxackie).

Prevence a léčba

Výskyt a rozsah mukositidy lze do jisté míry omezit vhodným přístupem, který zahrnuje několik modalit:

- **Edukace pacienta**: upozornit na rizika poškození sliznic při stravě příliš horké, slané, kyselé, tvrdé a ostré.
- **Stomatologická příprava**: před rizikovou chemoterapií a radioterapií v oblasti hlavy a krku je doporučena konzultace a péče dentálního hygienisty a vyšetření u stomatologa s ošetřením defektního chrupu, ostrých hran, protéz, zubního kamene, výplní.
- **Péče o chrup a hygiena sliznic**: k čištění chrupu používat měkký zubní kartáček, pečovat o zubní protézy, odkládat je na noc a při mukozitidě i během dne, provádět pravidelné (minimálně po jídle) výplachy dutiny ústní.
- **Roztoky a gely**: dle tolerance pacienta lze volit vodu (ideálně – balená, převařená nebo sterilní), fyziologický roztok, přípravky s výtažky šalvěje, komerční přípravky ústní péče. Po středně intenzivní radioterapii v oblasti hlavy a krku je doporučován benzydamin (např. Tantum Verde, Tantum Rosa) a využít lze i po chemoterapii. V případě těžké mukozitidy, u nesamostatných pacientů a zcela jistě při infekčním postižení v dutině ústní jsou vhodné roztoky s antimikrobiálním účinkem – chlorhexidin 0,1–0,3% nebo komerční Corsodyl ústní voda (0,1% chlorhexidin), Oral-flux Chlorhexidin PRO (0,12% chlorhexidin), dále roztoky s povidon-iodinem, z antimykotik pak například itraconazol a nystatin. Při suchosti nebo citlivosti sliznic jsou vhodné viskózní produkty především s kyselinou hyaluronovou a dalšími složkami (např. Radioxar-Mucospray, Bioextra-Gel, GUM-Aftamed, Protefix).
- Roztok s vysokým obsahem kalciových a fosfátových iontů (Caphosol) přispívá k redukci mukozitidy po vysokodávkované chemoterapii s transplantací krvetvorných buněk nebo po radioterapii pro nádory hlavy a krku.
- Pozor – peroxid vodíku narušuje hojení ran a při nedostatečném ředění alteruje i jinak intaktní sliznice dutiny ústní, a rizikový je z tohoto pohledu i bikarbonát, který jinak v roztoku přispívá ke snížení vazkosti slin.
- **Kryoterapie a chlazení**: v případě aplikace fluorouracilu, edatrexatu a melfalanu v bolusu nebo rychlé infuzi do 15 minut je pro ochranu sliznic zásadní zajištění chlazení dutiny ústní pomocí ledové vody, tříště nebo ledovými lízátky a nanuky 5 minut před aplikací cytostatika, během jeho maximálně 15 minutové aplikace a pokračovat pak ještě 15 až 30 minut maximálně. Chlazení studenou vodou nebo tříští lze s ohledem na individuální toleranci a pocit efektu použít k omezení bolestivosti a zánětu při již rozvinuté mukozitidě.

- **Lokální kortikoidy:** roztoky nebo gely s obsahem dexametazonu samostatně, nebo v kombinaci s lokálním anestetikem mohou mít dobrý efekt na potlačení bolesti a hojení aftozních defektů a především stomatitidy u pacientů léčených inhibitory m-TOR (everolimus, temsirolimus, sirolimus). Ideální je jich lokální aplikace vatovou štětičkou přímo do míst aftů

Dexametazon gel na afty

Dexamethasoni acetatis 0,1

Methylcellulosi 5,0

Aq. purif. ad 100,0

M.F.Sol.

Dexametazon s anestetikem na afty

Dexamethasoni acetatis 0,02

Trimecaini hydrochloridum 1,0

Aluminii acetotartratis sol. 5,0

Ethanolum 60% 10,0

Methylrosanilinii chlor. sol. 0,5% gutt. III

Menthae piperine etherol. gutt. I

Methylcellulosum 0,4

Aq. purif. ad 50,0

M.F.Sol.

- **Analgetika:** individuálně a dle intenzity bolesti lze využít pastilky s benzocainem (Septolete), případně s obsahem antimikrobiálního chlorhexidinu navíc (Hexoral), dále přípravky s benzydaminem (Tantum), roztoky s obsahem lidocainu nebo trimecainu (pozor na rizika útlumu polykacího reflexu s nebezpečím aspirace, místní znecitlivění sliznic může také zvýšit riziko traumatu při žvýkání a kousání, také pozor na resorpci anestetik s jejich systémovým působením).

Lidokainový roztok 1%

Lidocaini hydrochloridi 2,0

Dexpanthenoli

Glyceroli 85% aa 10,0

Natrii hydrogenophosph. dodecahydr. 0,1

Aq. conservans ad 200,0

- Lokálně lze provádět výplachy dutiny ústní s roztokem 1% nebo 2% morfinu u pacientů po chemoradioterapii pro karcinom hlavy a krku, při výrazných bolestech jsou nutná systémová analgetika – především tramadol p.o. nebo i.v., morfin s.c. nebo i.v., transdermální formy opioidů (fentanyl, buprenorfin).

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.

XVII. 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 také omezeny možnosti stážování lymfomů s ohledem na absolutní kontraindikaci PET-CT a kontrastních látek v době těhotenství, možnost indikace CT jen z vitální indikace ze strany matky a možnost využití MR v době mimo první trimestr.

Rozhodnutí o zahájení nebo odložení vhodné onkologické léčby s ohledem na agresivitu lymfomu musí být v rovnováze ve smyslu dopadu na život a zdraví matky a na zdraví a život plodu. Nutná je koordinace a domluva minimálně s odborníky v oboru gynekologie-porodnictví a neonatologie. Do úvahy musí být zahrnuto nejen působení samotné onkologické léčby, ale také dalších podpůrných léků a prostředků, přičemž nesmí být opomenuta otázka případného přestupu molekul léků do mateřského mléka a tedy i bezpečnost případného kojení. Koncentrace různých cytostatik v mateřském mléce se liší a přesto, že 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 krvetvorby matky a plodu přímo v době porodu, respektive porod odložit do fáze reparace, je-li útlum krvetvorby předpokládán. Volbou podle okolností a délky těhotenství je také možnost realizovat předčasný porod a teprve následně zajistit chemoterapii. Nebo naopak zajistit dostatečné období mezi aplikací chemoterapie a porodem dítěte z důvodu, že tento postup přispívá k snazší eliminaci toxických metabolitů v rámci fetomaternálního oběhu a tím napomáhá k ulehčení zátěže při nezralosti jater a ledvin narozeného dítěte. V každém případě musí být plánována nutná podpůrná péče pro období po porodu dítěte vystaveného chemoterapii matky v období před porodem.

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 hlášené 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, aminoglycosidy a metronidazol. Naopak sulfonamidy, tetracykliny a především azolová antimykotika nemají být používány. Pro podporu reparace granulopoeze lze využít G-CSF.

Plod je výrazně citlivý na ionizační záření. V období prvního trimestru a v případě CNS do 15. týdne je výrazné riziko závažných postižení plodu, nedojde-li přímo rovnou k odúmrtí. V pozdějších obdobích těhotenství bývá následkem působení radiačního záření růstové neprospívání plodu, mentální retardace, mikrocefalie. V případě nutnosti radioterapie v období těhotenství, lze ale přísně individuálně zvažovat možnosti léčby v oblastech mimo dutinu břišní při řádném clonění, plánování a cílení (např. hlava, krk, horní polovina hrudníku, končetiny).

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

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.

XVIII. Kontaktní adresy

XVIII.1 Datacentrum Kooperativní lymfomové skupiny

Datacentrum KLS I. interní klinika VFN Praha, U Nemocnice 2 128 00 Praha 2 Fax: 224 963 117		
<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

XVIII.2 Centra intenzivní hematologické péče (CIHP) pro dospělé

Interní hematoonkologická klinika Fakultní nemocnice Brno

Jihlavská 20
625 00 Brno

Kontaktní osoba	Telefon	E-mail
prof. MUDr. J. Mayer, CSc.	532 233 642	jmayer@fnbrno.cz
MUDr. Zdeněk Král, CSc.	532 233 642	zkral@fnbrno.cz
MUDr. D. Šálek, Ph.D.	532 233 515	dsalek@seznam.cz
doc. MUDr. A. Janíková, Ph.D.	532 233 877, 554	ajanikova@fnbrno.cz
MUDr. L. Šmardová	532 233 559, 515, 513	lsmardova@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.	495 832 886	david.belada@seznam.cz
doc. MUDr. P. Žák, Ph.D.	495 832 886	zakpavelHK@seznam.cz
doc. MUDr. L. Smolej, Ph.D.	495 834 688	smolej@seznam.cz
MUDr. M. Motyčková	495 834 613	motyckova.monika@seznam.cz
MUDr. A. Sýkorová, Ph.D.	495 834 613	ali.sykorova@seznam.cz
MUDr. M. Šimkovič	495 834 851	simkovicm@gmail.com

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. R. Pytlík, Ph.D.	224 962 675	pytlirk@seznam.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. Pavel Klener	224 966 398	pavel.klener@gmail.com
prim. MUDr. Jan 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	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

XVIII.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. Kubáčková	224 434 750	kkubackova@seznam.cz

Ústav klinické hematologie 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.januskova@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

KOC 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
MUDr. Marta Holíková	485 312 332	marta.holikova@nemlib.cz

XVIII.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

XVIII.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 Šterba, Ph.D.	532 234 600 532 234 614	jsterb@fnbrno.cz

XVIII.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	doc. 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@tiscali.cz
	MUDr. M. Nová	495 832 461	nova.marketa@seznam.cz
	MUDr. K. Kamarádová	495 832 461	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
	MUDr. L. Kučerová	585 639 558	patologie@fnol.cz
FNKV	doc. MUDr. Z. Vernerová, CSc.	267 162 502	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

Tato publikace byla vytištěna za finanční podpory společností:

Roche s.r.o., Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., Janssen-Cilag s.r.o., Gilead Sciences s.r.o. a Celgene s.r.o.



