

27. ZHOUBNÉ NOVOTVARY LYMFATICKÝCH TKÁNÍ (C81-86)

Zde uvedená velmi stručná doporučení jsou výtahem z doporučení „Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy“, která vypracovala a průběžně aktualizuje Kooperativní lymfomová skupina – nejnovější aktualizovaná verze je k dispozici z ledna 2023. Je doporučeno orientovat se zejména podle nich. Dostupná jsou v elektronické podobě na www stránkách: www.lymphoma.cz.

Péče o nemocné s lymfomy probíhá na řadě pracovišť, ale ve své komplexnosti je soustředěna do center intenzivní hematologické péče – CIHP (viz tabulka níže). Vzhledem k tomu, že některé postupy a léčebné prostředky jsou dostupné jen v těchto centrech a současně probíhá řada klinických studií, z nichž mohou mít nemocní významný prospěch, je doporučeno každého nemocného konzultovat v některém z CIHP. Stručný přehled studií je rovněž uveden na www.lymphoma.cz. U každého nemocného musí být diagnóza stanovena na základě histologického vyšetření reprezentativního vzorku tkáně na specializovaném patologickém pracovišti a je naléhavě doporučeno histologicky ověřit i relaps onemocnění tam, kde je to možné. U každého pacienta je nutné určit klinické stádium (dle CT, CT/PET, trepanobiopsie a další), další rizikové faktory (zejména LDH, beta2 mikroglobulin, stav zdatnosti pacienta dle WHO a další) a stanovit prognostické riziko. V případě stanovování rozsahu onemocnění se postupuje podle platných mezinárodních doporučení, která jsou upravena konsensem Kooperativní lymfomové skupiny (viz www.lymphoma.cz).

Vzhledem k tomu, že systém úhrady celé řady léků je poměrně dynamický a některé indikace jsou mimo SPC indikace nebo některé léky zatím nemají stanovenou úhradu, vyjadřuje toto doporučení vždy aktuální stav. Nutno ale hlídat aktuální způsob úhrady u každého léku. Tyto léky jsou v textu označeny (*), ale aktuální stav úhrady je vždy k dispozici na www.sukl.cz. V červnu 2022 byl časopisecky publikován návrh změn pro novou, 5. edici klasifikace WHO (WHO 5) s předpokladem vydání knižní verze na přelomu roků 2022 a 2023. Současně však skupina autorů pod hlavičkou Clinical Advisory Committee (CAC) vydala svůj návrh nové klasifikace pod poněkud sporným názvem International Consensus Classification (ICC), která se od WHO 5 v řadě případů liší. Výbor Kooperativní lymfomové skupiny se dohodl, že nádory budou přednostně klasifikovány podle WHO 5. Pro zatím blíže neurčené přechodné období však výbor patologům silně doporučuje, aby v případě diskrepance mezi označením nádoru dle WHO 5 a dle původní 4. revidované verze klasifikace WHO (WHO 4R) uváděli v poznámce i starší název. V jednotlivých případech může být výhodou i případné znění podle ICC. Detaily jsou uvedeny v nových guidelines KLS 2023.

27.1 Hodgkinův lymfom – C81

Všichni pacienti mají být léčeni podle léčebných protokolů nebo v klinických studiích (konzultace s CIHP). Do léčby nově vstupuje PET řízená terapie – hodnocení dle Deauville skóre (DS) dle interim PET vyšetření. Za PET negativní se považuje DS 1-3, PET pozitivní pak DS 4+5.

RF – rizikové faktory pro časná, intermediární a pokročilá stádia (dle DHSG – Německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom):

- masivní mediastinální tumor (MMT) $\geq 1/3$ maximálního rozměru hrudníku
- extranodální postižení (E)
- sedimentace erytrocytů ≥ 50 /hod. (bez přítomnosti B symptomů), ≥ 30 /hod. (pokud přítomen některý z B – symptomů)
- ≥ 3 skupiny postižených uzlinových oblastí

27.1.1 Principy léčby 1. linie

Časná stádia: stádium IA, IB, IIA, IIB bez rizikových faktorů

Klinické stádium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60 let
I-II A/B bez RF	2x ABVD + 20 Gy IS* RT	2x ABVD + 20 Gy IS* RT nebo 2x AVD + 20 Gy IS* RT

*Involved site, RF – rizikové faktory

- Protonová vs fotonová radioterapie: dle doporučení radioterapeuta, resp. KOC s ohledem na riziko kardiotoxicity a plicní toxicity.
- U PET2 pozit. pacientů po 2 cyklech ABVD je možné zvážit eskalaci na 2 cykly BEACOPP eskal + 30 Gy ISRT (viz EORTC studie).

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

Klinické stadium + RF	Léčba 18–59 let	Léčba ≥ 60let
I-II A/B s RF: a. MMT ≥ 1/3 šířky hrudníku b. Postižení 3 a více LU skupin c. FW nad 50(A), nad 30 (B tj. s B symptomy) d. Extranodální postižení Pozn.: IIB s MMT a/nebo s EN postižením léčba jako pokročilá stádia	2× BEACOPPesk. (BEACOPDesk) + 2×ABVD: další postup dle PET4: PET4 negat. (DS 1–2): bez RT PET4 pozit. (DS 3–5): 30 Gy ISRT pozn.: PET2 se neprovádí Alternativa: 2× ABVD: další postup dle PET2: PET2 negat.: 2× ABVD + RT IS 30 Gy PET2 pozit.: 2× BEACOPP esk. (BEACOPDesk.) + RT IS 30 Gy	2×ABVD + 2×AVD +30Gy IS* RT nebo 4×AVD** + 30Gy IS* RT

*Involved site, **u preexistujícího plicního onemocnění, RF – rizikové faktory

Pokročilá stádia (stádium III, IV a stádium IIB s rizikovými faktory a nebo b):

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

*Involved site, RF – rizikové faktory

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

27.1.2 Principy léčby relapsů:

Přístup k nemocným s 1. relapsem/progresí HL

Nemocní s relapsem/progresí HL indikovaní k salvage chemoterapii a auto SCT (≤65 let)	
Záchranná („salvage“) chemoterapie: 2× DHAP (nebo 2× ESAP, ICE, GDP), dle PET/CT další postup	
Při dosažení CR (Deauville skóre 1–3)	BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem
Při dosažení PR + SD (Deauville skóre 4 a 5)	možno podat chemoterapii 2. linie (např. 2–3× BEGEV nebo GVD) - při dosažení CR/PR + BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem - při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
Při progresi (PD)	2. linie salvage chemoterapie (2–3× BEGEV nebo GVD), - při dosažení CR/PR: BEAM/TEAM + autoSCT ± ISRT ± konsolidace brentuximab vedotinem - při dosažení SD/progrese je indikována 3. linie léčby
po autoSCT zvážit konsolidaci brentuximab vedotinem – max.16 cyklů dle přítomnosti RF	

Nemocní s 1. relapsem/progresí HL (> 65 let) – nevhodní/neindikovaní k salvage chemoterapii a autoSCT
<ul style="list-style-type: none"> - Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení - Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin* atd.) <p>Možnosti léčby u nemocných nevhodných k chemoterapii (dle abecedního pořadí):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brentuximab vedotin* (hrazen jen v případě nemožnosti podat nivolumab nebo po jeho podání) – podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) - Nivolumab* - Pembrolizumab* <p>Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)</p>
Nemocní s 2. relapsem/progresí (> 65 let) – nevhodní k salvage chemoterapii a autoSCT (3. linie léčby)
<ul style="list-style-type: none"> - Kontaktovat CIHP stran vhodnosti zařazení do klinického hodnocení <p>Možnosti léčby (dle abecedního pořadí):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Brentuximab vedotin – podání do maximálního počtu 16 cyklů (přibližně 1 rok) - Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*) – dle předchozí linie - Nivolumab* - Pembrolizumab* <p>Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, radioterapie)</p>
<i>* nutné schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.</i>

Rizikové faktory pro konsolidaci brentuximab vedotinem:

- Nemocní s časným relapsem < 12 měsíců nebo refrakterní vůči první linii léčby **nebo**
- Nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET **nebo**
- Extranodální onemocnění u relapsu před ASCT **nebo**
- B symptomy u relapsu před ASCT **nebo**
- Dvě nebo více předchozích záchranných terapií

Léčba relapsu/progrese HL po ASCT

Přístup k nemocným s relapsem HL po autologní SCT

Možnosti léčby u nemocných s relapsem /progresí HL po autoSCT (dle abecedního pořadí)	
<ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab vedotin – monoterapie max. 16 cyklů nebo v kombinaci s chemoterapií např. s bendmustinem; brentuximab vedotin je hrazen ZP pouze při nemožnosti podat nivolumab, při alergii na nivolumab, event. po selhání léčby nivolumabem); podávat pouze u nemocných nepředléčených brentuximab vedotinem • Nivolumab • event. nivolumab* s brentuximab vedotinem * • Pembrolizumab* 	
Při dosažení CR/PR	<ul style="list-style-type: none"> - zvážit alogenní SCT - možno zvážit pouze observaci při dosažení CR po brentuximab vedotinu - možno zvážit pokračování léčby nivolumabem při dosažení CR do progrese/toxicity
Při dosažení SD či při progresi + následná progrese	<ul style="list-style-type: none"> - zvážení zařazení do klinického hodnocení Možnosti léčby: - Brentuximab vedotin (pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) - Chemoterapie (CEOP, GDP, MINE, BEGEV, GVD, bendamustin*, bendamustin* s brentuximabem*,) – dle předchozích linií ± alogenní SCT - Nivolumab (pokud již nepoužit v relapsu po autoSCT) - Pembrolizumab* (dle předchozí léčby) Paliativní terapie (gemcitabin+dexamethason, COPP, radioterapie)

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

27.1.3. Hodgkinův lymfom s lymfocytární predominancí – léčba

Stádium IA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Observace (pokud postižená uzlina odstraněna) 2. Radioterapie involved field (RT IF), nebo involved site (IS) 30 Gy
Stádium IIA bez rizikových faktorů	<p>Obecně záleží na konkrétním případě a lokalizaci postižení</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IF RT 30 Gy 2. 2× R*-ABVD + IF RT / IS RT 20 Gy 3. 4× rituximab* po týdnu + RT 30 Gy (pro pac. nevhodné k chemoterapii) 4. 4–6× R*-COP (pro lokalizace nevhodné k RT)
Stádium IIA s rizik. faktory, a stádia IB/IIB	<p>Obecně kombinovaná léčba (CMT) obsahující rituximab (4–6 cyklů)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. R*-COP +/- IF/IS RT 30 Gy 2. R*-CHOP +/- IF/IS RT 30 Gy 3. R*-ABVD +/- IF/IS RT 30 Gy
Stádium III/IV A / B	<p>Obecně rituximab* + chemoterapie (6 cyklů)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. R*-CHOP 2. R*-COP 3. R*-ABVD

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

NLPHL – léčba relapsu/refrakterního onemocnění

Principy léčby: volba léčby závisí na rozsahu a časnosti relapsu

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

NLPHL – transformace do DLBCL

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

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

27.2 Folikulární lymfomy – C82

Vzhledem k možnosti léčit některé nemocné novými metodami je doporučeno každého nemocného v období diagnózy nebo relapsu konzultovat v CIHP.

27.2.1 Základní diagnostické a prognostické principy

Nutné přesné histologické vyšetření; folikulární lymfom grade 3b je léčen již jako difúzní B-velkobuněčný lymfom. Určení klinických stádií dle Ann-Arbor klasifikace.

Určení rizika dle FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfomy)

Rizikové faktory:

- věk > 60 let
- stádium III–IV
- LDH > normu
- 5 a více postižených oblastí uzlin
- hemoglobin < 120 g/l

Počet rizikových faktorů

- 0–1 nízké riziko
- 2 střední riziko
- 3–5 vysoké riziko

FLIPI 2 index:

- věk > 60 let
- beta-2 mikroglobulin > normu
- postižení kostní dřeně
- masa lymfomu > 6 cm
- hemoglobin < 120 g/l

Počet rizikových faktorů

- 0 nízké riziko
- 1–2 střední riziko
- 3–5 vysoké riziko

PRIMA – PI prognostický index

- nízké riziko: **bez postižení kostní dřeně a** B-2 mikroglobulin ≤ 3 mg/l,
- střední riziko: **postižení kostní dřeně ale** B-2 mikroglobulin ≤ 3 mg/l,
- vysoké riziko: B-2 mikroglobulin > 3 mg/l.

GELF kritéria pro zahájení léčby imunochemoterapií

- B – příznaky (teploty neinfekčního původu nebo profuzní noční pocení nebo výrazné hubnutí)
- cytopenie z útlaku kostní dřeně
- bulky masa lymfomu > 7 cm
- symptomatická splenomegalie
- postižení 3 a více oblastí uzlin > 3 cm
- lymfomem indukované výpotky
- poškození orgánu nebo systému při útlaku lymfomem

27.2.2 Léčebný přístup k nově diagnostikovanému onemocnění

Pokročilé onemocnění dle GELF kritérií s <u>malou nádorovou masou</u> bez indikace k systémové imunochemoterapii	přístup „watch and wait“ event monoterapie rituximabem* 4–8 dávek
Lokalizované onemocnění – stádia I, II	radioterapie IF 24–30 Gy nebo 4–8 dávek rituximabu* v monoterapii, event. rituximab* v kombinaci s radioterapií, event. rituximab* v kombinaci s chemoterapií; v indikovaných případech možno zvážit „watch and wait“ přístup
Lokalizované či pokročilé onemocnění splňující některé z GELF kritérií pro zahájení léčby	6–8 cyklů obinutuzumabu***/rituximabu + chemoterapie (CHOP, bendamustine, COP) + udržovací léčba obinutuzumabem***/rituximabem po 2–3M po 2 roky**

* *jedná se o off label indikaci, o rituximab nutno požádat pojišťovnu dle par. 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb*

** *udržovací léčba obinutuzumabem/rituximabem je indikována jen u nemocných, kde indukční terapií dosaženo PR nebo CR*

*** *úhrada obinutuzumabu je jen pro pacienty s FLIPI 1 skóre 2-5*

U mladších pacientů s nepříznivými prognostickými faktory nebo při dosažení pouze parciální remise po imunochemoterapii je kromě udržovací léčby rituximabem na zvážení pokračování léčby (další imunochemoterapie, rituximab + lenalidomid*, vysokodávkovaná léčba a autologní transplantace kmenových buněk).

27.2.3 Léčba relapsu nebo léčba při nedosažení odpovědi v 1. linii

V případě relapsu je doporučený nový odběr uzliny a **histologická verifikace** z důvodu možnosti transformace do agresivnějšího typu lymfomu. Zvážit zařazení pacienta do klinické studie, kontaktovat CIHP. Při výběru léčby je nutné zohlednit stav nemocného, rozsah relapsu, dobu trvání předchozí léčebné odpovědi, věk a cíle a přání pacienta.

Možné přístupy:

- rituximab + chemoterapie (CHOP, bendamustine*, COP) – dle volby chemoterapie v 1. linii
- rituximab + ICE, ESAP, DHAP, chlorambucil a další
- bendamustin + obinutuzumab (u rituximab refrakterních nemocných) s následnou udržovací léčbou obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let
- CAR-T terapie tisacelem* (pro 3+ linii) nebo axicelem* (pro 4+ linii)
- Mosunetuzumab* (pro 3+ linii)

- u mladších nemocných s časným relapsem nebo rozsáhlým postižením zvážit záchrannou terapii (platinový režim) s následnou vysokodávkovanou léčbou a autologní transplantací
- lenalidomid* + rituximab – režim R²
- idelalisib* (u refrakterních nemocných s relapsem po minimálně 2 liniích léčby)
- u mladších nemocných s relapsem po autologní transplantaci nebo chemorezistentním onemocněním zvážit alogenní transplantaci
- radioterapie

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

Udržovací léčba: u pacientů s částečnou (PR) nebo kompletní (CR) léčebnou odpovědí na léčbu relapsu je indikována následná udržovací léčba rituximabem (1× po 3 měsících) do progrese onemocnění nebo maximálně po dobu 2 let.

27.3 Difúzní ne Hodgkinův lymfom – C83

Tato skupina zahrnuje biologicky odlišné jednotky, vyžadující specifický přístup:

- difúzní B-velkobuněčný lymfom (nejčastější typ lymfomu) – DLBCL
- lymfom z pláštěvých buněk (MCL)
- lymfoblastický lymfom (LBL)
- Burkittův lymfom (BL)
- lymfom z malých lymfocytů (SLL)
- B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

27.3.1 Difúzní B-velkobuněčný lymfom DLBCL – C83.3, C83.4

Zahrnuje tyto podjednotky dle WHO klasifikace:

- DLBCL, NOS (jinak nespecifikovaný):
 - DLBCL subtypy podle anatomického místa (primární CNS lymfom, primární kožní DLBCL -leg type, intravaskulární velkobuněčný B lymfom)
 - T/HRLBCL (T-buněčný/bohatý na histiocyty velkobuněčný B lymfom)
 - EBV pozitivní DLBCL
- DLBCL spojený s chronickým zánětem
- Primární mediastinální velkobuněčný B lymfom
- Intravaskulární velkobuněčný B lymfom
- ALK pozitivní velkobuněčný B lymfom
- Plasmablastový B lymfom
- Primární lymfom s výpotky
- Velkobuněčný B lymfom rostoucí v HHV-8 multicentrické Castlemanově nemoci
- High-grade B-lymfom s přestavbami MYC a BCL2 anebo BCL6

Určení rizika dle **IPI** (mezinárodní prognostický index) nebo aalPI (věkově upravený mezinárodní prognostický index pro pacienty do 60 let), existují ještě další prognostické indexy (revised IPI, elderly IPI, atd.), ale v praxi se stále nejčastěji uvádí IPI.

	IPI Mezinárodní prognostický index	aaIPI věkově upravený (pod 60 let) Mezinárodní prognostický index
	věk nad 60 let	–
	Ann Arbor stádium III/IV	Ann Arbor stádium III/IV
	extranodální postižení 2 a více oblastí	–
	zvýšená hladina LDH	zvýšená hladina LDH
	špatný celkový stav (ECOG \geq 2)	špatný celkový stav (ECOG \geq 2)
Riziko	IPI skóre	aaIPI skóre
nízké	0–1	0
nižší střední	2	1
vyšší střední	3	2
vysoké	4–5	3

27.3.1.1 Principy léčby 1. linie

Zvážit zařazení pacienta do klinických studií – kontaktovat CIHP.

Základem léčby 8 dávek rituximabu a 6-8 cyklů chemoterapie s antracykliny CHOP 21 (nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, např. DA-EPOCH-R, CHOEP, MegaCHOP atd.).

U nemocných s IPI 3-5 je standardní terapie Pola-R-CHP.

U mladších nemocných s vyšším rizikem (aaIPI 2–3) je možné zvážit intenzifikaci léčby a konsolidaci vysokodávkovanou terapií.

Mladší pacienti (do 65 let – vždy nutno zvážit biologický věk)

- u pacientů s IPI 0, bez bulk tumoru: 4× R-CHOP + 2×R
- u ostatních pacientů s nízkým rizikem (aaIPI 0-1): 8 dávek rituximabu a 6 cyklů CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin
- u pacientů s vyšším středním a vysokým rizikem (aaIPI 2–3) – vždy kontaktovat CIHP ohledně intenzifikace léčby s ASCT; mimo studii je standardem 8 dávek rituximabu + 6 cyklů chemoterapie CHOP 21 nebo jiný podobný režim obsahující antracyklin, (R-CHOEP, DA-EPOCH-R, PACEBO/IVAM nebo R-MegaCHOP – ten je doporučován jen u mladších pacientů do věku 45 let)
- 6× Pola*- R-CHP (u pacientů s DLBCL a IPI 3-5)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I,II) možno zvážit: 3× R-CHOP + RT IF
- v případě nedosažení CR s přítomností PET pozitivního rezidua zvážit konsolidační RT nebo konsolidační léčbu 2. linie.
- Ve vybraných případech s lokální reziduální PET pozitivitou je možná jen RT na oblast rezidua.
- Ozáření na iniciační bulk nutno zvážit v případě se spornou PET negativitou a omezenými možnostmi následné léčby event. relapsu.
- Při jakékoli odpovědi horší než CR a u pacientů nevhodných k radioterapii je indikováno podání CAR-T terapie nebo záchranná terapie s HDT a ASCT (indikace dle biologického věku nemocného).
- Axixel je určen k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.

Starší pacienti (nad 65 let)

- 8 dávek rituximabu a 6–8 cyklů chemoterapie s antracykliny (např. CHOP 21); při zhodnocení klinického stavu
- 6× Pola*- R-CHP (u pacientů s DLBCL a IPI 3-5)
- nad 80 let možné podat R-miniCHOP (redukovaná varianta R-CHOP)
- při kontraindikaci antracyklinů zvážit podání etoposidu (R-CEOP) nebo režim bez antracyklinů (R-COP)
- u pacientů s lokalizovaným onemocněním (st.I,II) možno zvážit: 3×R-CHOP + RT IF
- doplňující radioterapii vždy zvážit v případě iniciačního bulky onemocnění nebo PET pozitivního nebo PET sporného rezidua

Obecné:

- V případě vysokého rizika CNS relapsu (CNS IPI skóre 4 a více) je na zvážení podání vysokodávkovaného metotrexátu v rámci indukční terapie (2x) nebo po jejím skončení. V současné době není zcela evidentní, že jakákoliv forma CNS profylaxe (IV nebo i.th.) přináší jednoznačný benefit. Rozhodnutí je na individuální bázi.

Primární mediastinální B lymfom – léčba 1. linie: 6x DA-EPOCH-R, event. 6x R-CHOP nebo R-CHOEP + RT v případě PET pozitivního rezidua; zvážít vždy RT v případě PET nejasného rezidua.

Primární CNS lymfom – DLBCL: základem léčby je vysokodávkovaný methotrexát s rituximabem, v kombinaci s cytosin-arabinosidem, event. v kombinaci s thiotepou +- radioterapie (protokol MATRIX) +- ASCT; event. MTX v kombinaci s prokarbazinem a vincristinem (protokol R-MPV) +- radioterapie. U mladších pacientů možno zvážít konsolidaci autologní transplantací; nutno vždy kontaktovat CIHP.

27.3.1.2 Principy léčby relapsů

Nutno kontaktovat CIHP a zvážít zařazení pacienta do klinických studií.

Léčba relapsu u nemocných schopných podstoupit CAR-T/HD terapii

Relaps DLBCL u pacientů schopných podstoupit CAR-T/ HD terapii nebo refrakterní DLBCL Zvážít účast ve studii (kontaktovat CIHP)	
Vždy zvážít CAR-T terapii axicelem (časná progresse/relaps < 12M od dokončení terapie 1. linie) V případě relapsu >12M od skončení léčby 1. linie: záchranná „salvage“ chemoterapie: R-ICE nebo R-ESHAP nebo R-DHAP nebo R-GDP	
Při dosažení CR, PR	• Standardně HD terapie (nejčastěji BEAM nebo TEAM) + ASCT; v případě PR lze zvážít i podání axicelu
Při dosažení SD, PD	• Po selhání 2 a více linií léčby: zvážít CAR-T terapii axicelem nebo tisacelem (pokud již nebyla podána v rámci léčby 2. linie) • Po selhání 2 a více linií – epcoritamab*, glofitamab*, loncastuximab tesirine* • Po selhání minimálně 1 linie terapie u nemocných nevhodných ke CAR-T nebo HD terapii: tafasitamab* + lenalidomid* • Pola-BR nebo jiná léčba 3. linie režimem s nezkříženou rezistencí (R-GEMOX), při dosažení alespoň PR lze zvážít BEAM/TEAM + ASCT (pokud již nebyla provedena) • Vždy zvážít účast v klinické studii

- Axicel je určen k léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní.
- V dalších liniích je možné použít režim polatuzumab vedotin+BR, gemcitabinové režimy (např. R-GEMOX), event. lenalidomid*.
- U nemocných s chemosenzitivním relapsem po CAR-T nebo po autoSCT lze zvážít alogenní transplantaci.
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu po min.2 liniích léčby je možné zvážení terapie pembrolizumabem*, event. CAR-T terapie axicelem (pokud již nebyla použita ve 2. linii).

Léčba relapsu u nemocných neschopných podstoupit HD terapii

Relaps DLBCL u pacientů neschopných HD terapie (obvykle nad 65 let věku)

Zvážit účast v klinické studii (kontaktovat CIHP)

- Pola-BR, R-GEMOx, redukovaný režim R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP, R-GDP
- Po selhání min. 2 linií léčby u vhodných pacientů možno uvažovat o CAR-T terapii
- V případě špatného celkového stavu a nemožnosti indikace ke CAR-T terapii: R-gemcitabin, případně v kombinaci s dexamethasonem (R-GD), R-CEOP, event. paliativní terapie
- Po selhání 2 a více linií – epcoritamab*, glofitamab*, loncastuximab tesirine*
- Po selhání minimálně 1 linie terapie u nemocných nevhodných ke CAR-T nebo HD terapii: tafasitamab* + lenalidomid*
- Vždy zvážit účast v klinické studii

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

- V případě relapsu po CAR-T terapii lze zvážit použití glofitamabu*, epcoritamabu*, loncastuximab tesirinu*, tafasitamabu + lenalidomidu*, event. imunochemoterapie (Pola-BR, R-GEMOx atd.)
- V případě relabovaného/refrakterního primárního mediastinálního B-lymfomu je možné zvážení terapie pembrolizumabem nebo CAR-T terapie axicelem.

27.3.2 Lymfom z plášťových buněk (MCL)

27.3.2.1 Lymfom z plášťových buněk (MCL) – léčba 1.linie

Pacienti schopní vysokodávkované terapie

Indukce + udržovací terapie

- intenzifikované režimy založené na anthracyklinech s implementací vysokodávkovaného cytarabinu (v některých případech i methotrexátu či platinových derivátů), vždy v kombinaci s rituximabem
- udržovací léčba rituximabem po 2–3M po dobu 3 let je standardní po všech indukčních režimech při dosažení CR/PR

Možnosti léčby intenzivní chemoterapie

- R-maxi-CHOP/R-HD-Ara-C = Nordický protokol
- R-maxi-CHOP/R-DHAOX
- R-CHOP / R-DHAP = protokol European MCL Network
- R-CHOP + ibrutinib*/R-DHAP + rituximab maintenance + ibrutinib* maintenance
- R-hyper-CVAD/R-HD-MTX-Ara-C = MD Anderson Cancer Centre protokol

Konsolidace

Pouze v případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi – CR, PR

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

Pacienti schopní jen středně intenzivní chemoterapie (R-CHOP-like)

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

Indukce + udržovací léčba

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

Režimy:

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

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

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

Indukce + udržovací léčba

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

Režimy:

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

Pacienti neschopní žádné chemoterapie

Z důvodu vysokého věku či závažných komorbidit

Režimy:

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

27.3.2.1 Lymfom z pláštových buněk (MCL) – relaps onemocnění

Vždy kontaktovat CIHP; u mladších pacientů zvážit možnost záchranné chemoterapie s konsolidací autologní nebo alogenní transplantací. Z dalších režimů: ibrutinib**, bendamustin* + rituximab, R-B*AC, cytosin-arabinosid +/- rituximab, bortezomibové režimy atd.; Zvážit klinické studie, event. venetoclax*, lenalidomide*. U starších pacientů volíme obdobnou léčbu dle tolerability. V případě selhání 2 linií terapie včetně BTKi a při odpovídajícím stavu nemocného je na indikována terapie CAR-T (viz níže).

* *podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).*

** *Aktuálně je ibrutinib hrazen u všech pacientů, kteří absolvují alespoň jednu linii terapie a zrelabují do 2 let od dosažení léčebné odpovědi a zároveň nejsou kandidáty vysokodávkované léčby a alogenní transplantace kostní dřeně (u nemocných s pozdním relapsem MCL > 24M tedy hrazen není).*

Brexucel (brexucaptogene autoleucel)

Přípravek brexucel (Tecartus) je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštových buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitorem Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

27.3.3 Lymfoblastový lymfom

Léčba jako u akutní lymfoblastové leukémie (ALL), pacienta nutno předat do péče CIHP.

27.3.4 Burkittův lymfom

Pacienta nutno předat do péče CIHP.

Základem léčby je rituximab + intenzivní chemoterapie (R – CODOX-M/IVAC, R- HyperCVAD, R - DA–EPOCH, protokol dle GMALL s rituximabem).

27.3.5 Lymfom z malých lymfocytů (SLL/CLL)

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

Charakteristika jednotky^{1,2}

- Dle WHO klasifikace lymfoidních malignit tvoří SLL **společnou jednotku s chronickou lymfocytární leukémií (CLL)**. SLL se liší od CLL pouze kritériem B-lymfocytózy $> 5 \times 10^9/l$ v periferní krvi u CLL.³
- Pokud je v rámci SLL přítomna cytopenie způsobená infiltrací kostní dřeně, mělo by onemocnění být podle posledních doporučení IWCLL 2018 považováno za CLL bez ohledu na počet lymfocytů v periferní krvi.⁴
- SLL představuje **3 až 10 % NHL**. Věkový medián je kolem 65 let. Zhruba 75 % nemocných má postiženou kostní dřeň v době diagnózy. Častá bývá také generalizovaná lymfadenopatie a splenomegalie.⁵
- Diagnóza je stanovena na základě **typické histologie a imunohistochemie v mízní uzlině či imunofenotypu v kostní dřeni**, ev. periferní krvi. Nádorové lymfocyty exprimují typickou kombinaci antigenů CD5, CD19 a CD23.⁶
- Vzhledem k poměrně častému výskytu **autoimunitní hemolytické anémie** u SLL/CLL je vhodné během úvodních vyšetření provést Coombsův test a stanovit ukazatele hemolýzy (bilirubin, haptoglobin, LDH).
- Před každou linií léčby je doporučováno provést vyšetření chromozomálních abnormalit pomocí FISH, zejména delecí 17p a analýzu mutací *TP53*. V případě, že není přítomen cirkulující klon v periferní krvi, lze toto vyšetření provést z aspirátu kostní dřeně, případně z biopsie lymfatické uzliny.

SLL/CLL – terapie

Nejprve je nutno zvážit, zda je vůbec léčba indikována. Významnou část nemocných se SLL lze sledovat bez léčby (postup „watch & wait“). Principy léčby jsou shodné pro SLL i CLL.

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

- **progredující či masivní lymfadenopatie**
- **progredující či masivní splenomegalie**
- **rozvoj či zhoršení anémie/trombocytopenie**
- **autoimunitní hemolytická anémie či trombocytopenie nereagující na kortikoterapii či jinou standardní léčbu**
- **systémové příznaky:**
 - neinfekční horečky $> 38\text{ °C}$ 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

Při rozhodování o výběru 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).⁷ 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).

Léčba 1. linie

• Pacienti bez delece/mutace TP53.

- V současné době je pouze na základě omezených úhradových kritérií v ČR považována za hlavní léčebnou možnost u nemocných v dobrém stavu, bez závažných komorbidit a s normální funkcí ledvin **chemoimunoterapie FCR** (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab). Dlouhodobé remise lze ale očekávat jen u nemocných s mutovaným stavem IGHV. Dávka rituximabu v režimu FCR je od 2. cyklu 500 mg/m².⁸
- U nemocných s významnými komorbiditami (např. skóre komorbidit CIRS >6) či clearance kreatininu <70 ml/min., kteří tedy nejsou vhodní k léčbě plnodávkovaným protokolem FCR, je hlavní hrazenou léčebnou možností **venetoklax + obinutuzumab**.⁹ Tento režim lze použít i pro pacienty bez významných komorbidit, kde ale t. č. není stanovena úhrada.
- Další možnosti léčby:
 - **obinutuzumab + chlorambucil** u pacientů s výraznými komorbiditami a horším výkonnostním stavem (ECOG >1), u kterých nejsou t.č. hrazené cílené léky, a to především v případě mutovaného stavu IGHV
 - **ibrutinib + venetoklax**^{10,11}
 - **akalabrutinib+obinutuzumab, ibrutinib a zanubrutinib**^{12,13,14,15}
 - **RCD** (rituximab, cyklofosfamid, dexametazon) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy (zejména pokud je progresa CLL spojena s autoimunitní hemolytickou anémií či imunitní trombocytopenií)
 - bendamustin + rituximab lze u některých pacientů zvážit jako alternativu FCR (≥ 65 let věku), ale jeho využití je v současné době u CLL již velmi limitované
 - u těžce komorbidních nemocných, u kterých lze očekávat krátké přežití z důvodu přidružených onemocnění, je cílem léčby ovlivnění symptomů CLL s minimem nežádoucích účinků, lze využít např. rituximab + chlorambucil, nízkodávkovaný chlorambucil v monoterapii, nízkodávkovaný cyklofosfamid v monoterapii či nízkodávkovanou kortikoterapii

• Pacienti s delecí 17p a/nebo mutací TP53

- Preferována je kontinuální léčba inhibitory Brutonovy tyrozinokinázy (BTK), tj. **akalabrutinib, ibrutinib nebo zanubrutinib**. Zejména u pacientů s vyšším kardiovaskulárním rizikem by měly být preferovány BTK inhibitory 2. generace (akalabrutinib, zanubrutinib).
- Další možnosti léčby:
 - **venetoklax + obinutuzumab**¹⁶
 - **ibrutinib + venetoklax**¹⁷

Léčba relapsu SLL/CLL

Hlavní léčebné možnosti (dle abecedy):

- **Akalabrutinib**^{18,19}
- **Ibrutinib**^{20,21}
- **Idelalisib + rituximab**²²
- **Venetoklax + rituximab**^{23,24}
- **Zanubrutinib**²⁵

- Volba vhodného léčebného režimu je opět dána celkovým stavem, komorbiditami, věkem pacienta a přítomností delece 17p/mutace TP53. Kromě toho je zásadní, jakou pacient dostal předchozí terapii, jaká byla odpověď a délka jejího trvání.
- V případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53 je stejně jako v první linii preferována kontinuální léčba kovalentním inhibitory BTK (akalabrutinib, ibrutinib, zanubrutinib), pokud pacient nebyl některým z těchto inhibitorů již předléčen.

- V případě časově omezené cílené terapie, tj. u režimů s venetoklaxem, není v současné době jednoznačně stanovena minimální délka trvání odpovědi, po které lze režim s venetoklaxem zopakovat. Lze předpokládat, že by trvání odpovědi mělo být alespoň 1–2 roky. Při kratší odpovědi či refrakterní chorobě jsou hlavní možností léčby kovalentní BTK inhibitory.
- V případě ukončení předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem z důvodu nežádoucích účinků, lze zvážit terapii alternativním kovalentním BTK inhibitorem.
- V případě ukončení předchozí terapie kovalentním BTK inhibitorem z důvodu progresu, je hlavní léčebnou možností venetoklax + rituximab.
- Kontinuální terapii venetoklaxem v monoterapii lze zvážit u pacientů po selhání léčby BCR inhibitory, a to zejména v případě přítomnosti delece 17p a/nebo mutace TP53.²⁶
- Kombinaci idelalisib + rituximab lze využít při nevhodnosti terapie BTK inhibitory či venetoklaxem, případně při předléčení těmito preparáty.
- Mezi další možnosti léčby patří v některých případech režim RCD (zejména při současné autoimunitní cytopenii), případně výjimečně alemtuzumab.²⁷
- Nemocní s vysoce rizikovým SLL s nepříznivým klinickým průběhem ve věku do cca 65 let a v dobrém celkovém stavu by měli být zvažováni k provedení alogenní transplantace krvetvorných buněk.
- Autologní transplantace nemá v léčbě SLL opodstatnění. Výjimkou je léčba Richterovy transformace (Richterův syndrom – RS) do DLBCL či Hodgkinova lymfomu, kde je možno autologní transplantaci zvažovat v rámci léčby RS.

Poznámky:

1. Morrison WH, Hoppe RT, Weiss LM et al. Small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 1989;7(5):598-606
2. 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
3. Tsimberidou AM, Wen S, O'Brien S et al. Assessment of chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma by absolute lymphocyte counts in 126 patients: 20 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4648-56
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood.* 2018; 131(25):2745-2760
5. 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
6. RAWSTRON AC, KREUZER K-A, SOOSAPILLA A, et al. Reproducible diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia by flow cytometry: an European Research Initiative on CLL (ERIC); European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) harmonisation project. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jan;94(1):121-128.
7. 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
8. 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
9. EICHHORST B, NIEMANN CU, KATER AP, et al. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(19):1739–1754.
10. TAM CS, ALLAN JN, SIDDIQI T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):3278–3289.
11. Není t.č. stanovena úhrada, nutné schválení revizním lékařem.
12. SHARMAN JP, EGYED M, JURCZAK W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10232):1278–1291.
13. BURGER JA, BARR PM, ROBAK T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787–798.
14. TAM CS, BROWN JR, KAHLI BS, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* 2022;23(8):1031–1043.
15. U pacientů bez delece 17p/mutace TP53 není t.č. stanovena úhrada BTK inhibitorů v první linii, nutné schválení revizním lékařem.
16. T.č. je stanovena úhrada pouze u pacientů s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce.
17. Není t.č. stanovena úhrada, nutné schválení revizním lékařem.
18. Ghia P et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia *J Clin Oncol* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861
19. BYRD JC, HILLMEN P, GHIA P, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J. Clin. Oncol.* 2021;39(31):3441–3452.
20. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-223
21. BYRD JC, HILLMEN P, O'BRIEN S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood.* 2019;133(19):2031–2042.
22. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007
23. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Engl J Med.* 2018;378(12):1107-20
24. KATER AP, WU JQ, KIPPS T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(34):4042–4054.
25. BROWN JR, EICHHORST B, HILLMEN P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(4):319–332.
26. Venetoklax v monoterapii nemá t.č. stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění.
27. Alemtuzumab není pro léčbu CLL registrován, je dostupný v ČR v rámci specifického léčebného programu.

27.3.6 B-lymfomy z buněk marginální zóny typu MALT

Chirurgický zákrok provádět z diagnostické indikace (nikoliv kurativní). Základem je imunochemoterapie (CHOP, COP, bendamustine*, chlorambucil) + rituximab*, event. radioterapie IF.

U *Helicobacter pylori* pozitivního MALT lymfomu žaludku nutná ATB eradikace HP infekce, v časných případech je možné použít jen tuto ATB terapii

** Rituximab má úhradu v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii; v ostatních případech podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou dle §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).*

27.3.7 Lymfoplasmocytární lymfom s IgM monoklonální komponentou (Waldenstromova makroglobulinémie)

U asymptomatických nemocných bez přítomnosti velké nádorové masy (bulky postižení, cytopenie) je indikováno sledování (watch and wait).

V případě indikace je terapie založena na rituximabu a chemoterapii (např. R-CD, R-CP, R-Bendamustine event. další).

V případě relapsu je délky trvání první remise možné terapii buď opakovat případně zvolit jiný režim. V relapsu onemocnění u nemocných s přítomnou somatickou mutací MYD88 265P (90% nemocných) je velmi účinným lékem ibrutinib*.

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).*

27.4 Lymfom ze zralých T/NK buněk C84

- Mycosis fungoides C84.0
- Sézaryho syndrom C84.1
- Lymfoepiteloidní lymfom C84.3
- T-buněčný lymfom, periferní, jinde neklasifikovaný C84.4
- Jiné lymfomy ze zralých T/NK-buněk C84.5
- Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-pozitivní C84.6
- Anaplastický lymfom z velkých buněk, ALK-negativní C84.7
- Kožní T-buněčný lymfom, NS C84.8
- Lymfom ze zralých T/NK-buněk, NS C84.9

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi terapeutickými možnostmi, včetně transplantačních a klinických studií.

27.4.1 Principy léčby systémových periferních T-lymfomů

Vždy nutno zvážit zařazení pacienta do klinické studie – kontaktovat CIHP.

- U CD30+ nemocných s PTCL je indikována chemoterapie s antracyklinem a brentuximab vedotinem: 6–8× CHP+BV (event. u mladších pacientů CHEP+BV)
- u mladších pacientů je možné zvážit jako konsolidaci léčby 1. linie vysokodávkovanou terapii s autologní transplantací krvetvorných buněk
- při selhání léčby (nedosažení kompletní remise nebo relaps onemocnění) vždy zvážit u mladších nemocných alogenní transplantaci
- v relapsu onemocnění: chemoterapie na bázi platinových derivátů v kombinaci s gemcitabinem či vysokodávkovaným cytarabinem (např. GDP, ICE, ESAP, GiFOX, bendamustine* atd.)
- brentuximab vedotin* je současně indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem
- brentuximab vedotin* lze zvážit také v relapsu u CD30+ pacientů s ostatními formami PTCL (2. a další relaps)
- romidepsin*- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním PTCL (2. a další relaps), event. pralatrexate*, lenalidomid*

** podléhá zatím individuálnímu schválení pojišťovnou přes paragraf 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (48/1997 Sb.).*

27.4.2 Primární kožní T lymfomy: Mycosis fungoides, Sézary syndrom

27.4.2.1 Principy léčby mycosis fungoides

Léčba se řídí klinickým stádiem dle TNMB klasifikace ISCL/EORTC 2007 a rizikovými faktory.

Cíle léčby jsou úleva od symptomů, redukce nádorového objemu a oddálení progresu onemocnění.

Vzhledem k vzácnosti výskytu by léčba měla být konzultovaná a vedená pracovištěm se zkušenostmi s léčbou (vybraná dermatologická centra, CIHP).

Systémová protinádorová léčba včetně biologické léčby je poskytována v CIHP.

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

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

Poznámky k terapii:

- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být kombinovaná s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou (nízkodávkovaný metotrexát).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě; v ČR je v současné době preskripce vázaná na dermatologická centra.
- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)** je indikovaná u erythrodermických forem MF, samotná nebo v kombinaci s léčbou cílenou na kůži nebo se systémovou léčbou.
- **Liposomální doxorubicin** v monoterapii.
- **Brentuximab vedotin*** je indikován v léčbě 2. linie u CD30+ primárních kožních lymfomů.
- **Mogamulizumab*** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.
- **Alemtuzumab*** je indikovaný hlavně u krevního postižení (B2: atypické Sézaryho buňky $\geq 1000/\mu\text{l}$).
- **Povrchové ozáření elektrony** (celotělové, lokální): konvenční dávka elektronovým svazkem o energii 6–9 MeV (v závislosti na hloubce kožního postižení) je 30–36 Gy aplikovaná během 8–10 týdnů v režimu cyklů s ozářeními v tzv. nástavách. Na „poddávkované“ oblasti (perineum, plantární povrchy, vnitřní stehna, inframamární oblasti, +/- skalp) se podává boost; nízkodávkované režimy (10–12 Gy) mají lepší toxický profil, kratší délku léčby, možnost opakovaných aplikací u progredujících/relabujících MF.
- **Polychemoterapie** (CHOP, CHOP-like) je indikovaná pouze s paliativním cílem péče.
- **ICE nebo CMED** může být použit také jako „přemosťující“ léčba k navození CR/PR před alogenní transplantací krevetvorých buněk.

• **Autologní transplantace** není u MF indikovaná (je zatížena téměř 100 % rizikem časného relapsu do 6 měs.). U všech nemocných do 65 let věku s pokročilým stádiem MF (s nebo bez rizikových faktorů) je po selhání dvou liniích systémové terapie nutné zvážit indikaci alogenní transplantace krvetvorných buněk s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Pacienta konzultovat s transplantačním centrem.

27.4.2.2 Principy léčby Sézaryho syndromu

Léčba by měla probíhat v CIHP, na pracovišti se zkušenostmi s léčbou. V léčbě je nutné se vyhnout imusupresivním léčivým přípravkům (kortikosteroidy, cyklosporin atd.), tzv. imunitní systém šetřící přístup.

Podpurná léčba (pruritu příp. bolesti, primární antimikrobní profylaxe, péče o kůži) je nedílnou součástí léčby.

	1. linie léčby	2.a další linie léčby
Sézary syndrom	ECP Systémová léčba: <ul style="list-style-type: none"> • Interferon-α-2a • Bexaroten • Nízkodávkovaný metotrexát • Chlorambucil + prednison Kombinovaná léčba (např. ECP + IFNa + Bexa)	Bexaroten Alemtuzumab* Brentuximab vedotin* Mogamulizumab* Pembrolizumab* Alogenní transplantace kostní dřeně Chemoterapie <ul style="list-style-type: none"> • Monochemoterapie (gemcitabin, metotrexát, liposomální doxorubicine) • Polychemoterapie (ICE, ICE, CMED, CHOP)

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

- **Extrakorporální fotoferéza (ECP)**, samostatná nebo kombinovaná se systémovou imunomodulační léčbou (interferon, bexaroten) je léčbou volby 1. linie léčby.
- **Systémová léčba modifikátory imunitní odpovědi** může být samotná nebo kombinovaná mezi sebou (interferon + bexaroten) anebo kombinovaná se systémovou cytotoxickou léčbou (nízkodávkovaný metotrexát).
- **Systémová imunomodulační léčba** může být samotná (v monoterapii) nebo kombinovaná (interferon + bexaroten).
- **Bexaroten** je dle SPC indikovaný pro 2. linii léčby po předchozí jedné systémové léčbě, preskripce je v současné době v ČR vázaná na vybraná dermatologická centra.
- **Mogamulizumab** je podle SPC indikovaný v 2. linii léčby.
- **Alemtuzumab** samostatně nebo v kombinaci s ECP.
- **Polychemoterapie** je indikovaná s paliativním cílem péče a nebo jako „přemostující“ léčba před alogenní transplantací krvetvorných buněk.
- U všech nemocných do 65 let věku je nutné zvážit indikaci **alogenní transplantace krvetvorných buněk** s nemyeloablativním přípravným režimem s redukovanou intenzitou. Případ konzultovat s transplantačním centrem.

27.5 Non-Hodgkinův lymfom, jiných a neurčených typů (C85), lymfom z T/NK buněk, jiné určené typy (C86)

- Mimouzlinový NK/T-buněčný lymfom, nosní typ C86.0
- T-buněčný lymfom jater a sleziny C86.1
- T-buněčný lymfom s enteropatií (střevní) C86.2
- Podkožní T-buněčný lymfom napodobující panikulitidu C86.3
- Blastický NK-buněčný lymfom C86.4
- Angioimunoblastický T-buněčný lymfom C86.5
- Primární kožní T-buněčné proliferace, CD30-pozitivní C86.6

Terapeutické rozhodování by vzhledem k vzácnosti výskytu těchto lymfomů mělo být konzultováno s CIHP disponujícím všemi léčebnými možnostmi.

27.6 Vybrané informace k cílené léčbě

Cílem níže uvedeného přehledu je shrnout aktuální postavení nových molekul v léčbě lymfomů. Přehled odkazuje na aktuální stav z hlediska registrace a schválení léků. Aktuální stav z hlediska registrace a úhrady nutno sledovat na stránkách SÚKL. Uvedené informace představují stav k 1. 1. 2023.

Na tomto místě je nutno podotknout, že ošetřující lékař může, pokud není léčivý přípravek distribuován nebo není v oběhu léčivý přípravek potřebných terapeutických vlastností, použít registrovaný léčivý přípravek způsobem, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku, je-li však takový způsob dostatečně odůvodněn vědeckými poznatky. Za stejných podmínek může použít i neregistrovaný léčivý přípravek. Poskytovatel zdravotních služeb odpovídá podle právních předpisů za škodu na zdraví nebo za usmrcení člověka, ke kterým došlo v důsledku použití neregistrovaného léčivého přípravku nebo použití registrovaného léčivého přípravku způsobem uvedeným výše.

Všechny přípravky jsou rozděleny (a barevně označeny) na 3 skupiny, a to na léky:

	Nutnost schválení revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.
LP s úhradou (trvalou nebo dočasnou)	ne
LP s registrací v dané indikaci v EU, ale bez aktuální úhrady	ano
LP bez registrací v dané indikaci v EU, ale s prokázanou klinickou účinností	ano

Rituximab

Rituximab je indikován:

- v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stadia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie, a to v první linii a v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu: u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce, u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce. Udržovací léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinova maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).
- v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.
- v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- v léčbě lymfomu z plášťových buněk, a to v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu; dále v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2–3 měsíce po dobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve).
- V léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.
- v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- v léčbě 1. linie u nemocných s FL ve stádiu I a II v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií či chemoterapií (maximálně 8 cyklů); v léčbě prvního a dalšího relapsu u nemocných ve stádiu I. a II. v monoterapii (4 cykly) či v kombinaci s radioterapií či chemoterapií (maximálně 8 cyklů)
- k terapii relapsu Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě relapsu lymfoblastového B-buněčného CD20+ lymfomu / lymfoblastové B-buněčné CD20+ leukémie - v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů)
- k léčbě CD20+ Hodgkinova lymfomu typu modulární lymfocytární predominance - v 1. linii léčby v kombinaci s chemoterapií (maximálně 8 cyklů) a k léčbě relapsu v kombinaci s chemoterapií (maximálně 6 cyklů), popřípadě v monoterapii

- u pozdních relapsů s malou nádorovou masou
- k léčbě CD20+ potransplantačních lymfoproliferativních onemocnění

Brentuximab vedotin

Brentuximab vedotin je indikován pro:

- 1. linii léčby dospělých pacientů s CD30-pozitivním periferním T lymfomem v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Brentuximab je hrazen do progrese onemocnění, projevů nepříjemné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 8 cyklů kombinační chemoterapie dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) relabujícím nebo refrakterním po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT). Jedná se o pacienty s relabujícím/refrakterním onemocněním po podání nivolumabu nebo o pacienty, kterým z důvodu profilu toxicity nebo kontraindikace nivolumab nelze podat. Pacienti nesmějí být předlčeni brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena nejdéle do progrese onemocnění, nepříjemné toxicity nebo do vyčerpání maximálního počtu 16 infuzí (cyklů), co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s klasickým (CD30-pozitivním) Hodgkinovým lymfomem s vysokým rizikem relapsu po provedené vysokodávkové chemoterapii s následnou ASCT. Jedná se o nemocné ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1), kteří v minulosti nebyli léčeni anti-CD30 terapií brentuximab vedotinem. Vysoké riziko relapsu je definováno jako přítomnost alespoň dvou z následujících rizikových faktorů: - nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie, nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby, - nejlepší odpověď na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET u nich byla parciální odpověď (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD), - extranodální onemocnění u relapsu před ASCT, - B symptomy u relapsu před ASCT, - dvě nebo více předchozích záchranných terapií. Léčba je hrazena do progrese onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepříjemné toxicity dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD).
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT ani kombinovaná chemoterapie nepředstavují léčebnou možnost. Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0 - 1), kteří nesmějí být předlčeni brentuximab vedotinem. Léčba je hrazena do progrese onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepříjemné toxicity dle toho, co nastane dříve.
- léčbu dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL.
- léčbu dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem po nejméně jedné předchozí systémové terapii .
- Brentuximab vedotin prokázal efektivitu u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním lymfomem, v kombinaci s nivolumabem.

Ibrutinib

Ibrutinib je indikován:

- u pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s CLL/SLL, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: a) jsou refrakterní na poslední léčbu; b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemoimunoterapii; d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p.
- u nemocných s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových při relapsu do 24M od poslední terapie a nemožnosti provést alogenní transplantaci.
- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s Waldenströmovou makroglobulinémií, kteří již podstoupili alespoň jednu předchozí terapii, nebo v první linii u pacientů, u nichž není vhodná chemoimunoterapie. V kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s WM.
- existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo MZL

Lenalidomid

Lenalidomid je indikován:

- v monoterapii k léčbě relapsu dospělých pacientů s lymfomem z plášťových buněk.

- v kombinaci s rituximabem u nemocných s relapsem FL.
- Existují klinická data o jeho účinnosti i u nemocných s jinými typy lymfomů, např. non-GC subtypem DLBCL nebo relabujícím MZL.

Romidepsin

Romidepsin je indikován:

- v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím/refrakterním kožním T-lymfomem a periferním T-lymfomem, kteří obdrželi minimálně 1 systémovou terapii.

Bendamustine

Bendamustine je indikován:

- u pacientů s folikulárním lymfomem v rámci léčby 1. linie u pokročilého onemocnění st. III a IV, v kombinaci s rituximabem.
- u nemocných se SLL/CLL v 1. linii léčby, v kombinaci s rituximabem – při nevhodnosti režimu s fludarabinem.
- v kombinaci s obinutuzumabem u skupiny rituximab refrakterních nemocných s folikulárním lymfomem v relapsu onemocnění.
- u nemocných v relapsu FL nebo SLL/CLL.
- u pacientů s lymfomem z plášťových buněk, marginální zóny nebo lymfomu typu LPL či Waldenströmovy makroglobulinémie.
- u nemocných s relapsem Hodgkinova lymfomu.
- existují data o efektivitě bendamustinu u nemocných s relapsem PTCL.

Obinutuzumab

Obinutuzumab je indikován:

- v kombinaci s chlorambucilem u starších, komorbidních nemocných s lymfomem typu SLL/CLL, kteří mají kontraindikaci podání fludarabinového režimu.
- v kombinaci s bendamustinem u pacientů s rituximab refrakterním folikulárním lymfomem; u pacientů, kde bylo touto léčbou dosaženo CR nebo PR, je indikována udržovací léčba obinutuzumabem po 2M po dobu 2 let.
- v kombinaci s chemoterapií (CHOP, COP, bendamustin) v první linii léčby nemocných s folikulárním lymfomem středního a vysokého rizika dle FLIPI (2-5) s následnou udržovací léčbou při dosažení CR/PR po indukční léčbě.
- v kombinaci s venetoclaxem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- Existují data o efektivitě obinutuzumabu v kombinaci s lenalidomidem u nemocných v relapsu FL.

Venetoclax

Venetoclax je indikován:

- v kombinaci s rituximabem u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní chronickou lymfocytární leukémií (CLL) o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodné na chemoimunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p.
- v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Jedná se o pacienty o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do vyčerpání 12 cyklů terapie nebo do progresu onemocnění či výskytu nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.
- v monoterapii pro léčbu pacientů s CLL/SLL, u kterých selhala léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru.
- Venetoclax prokázal svoji efektivitu i u nemocných s relapsem MCL a FL.

Nivolumab

Nivolumab je indikován:

- k léčbě relabujícího nebo rezistentního klasického Hodgkina 1) po autologní transplantaci kmenových buněk a po ní následující léčbě brentuximab vedotinem, 2) po autologní transplantaci kmenových buněk u pacientů dosud brentuximab vedotinem nepředléčených.
- Existují data o efektivitě nivolumabu v kombinaci s brentuximab vedotinem u nemocných s relabujícím primárním mediastinálním B lymfomem.

Pembrolizumab

Pembrolizumab je indikován:

- pro nemocné s relabujícím/refrakterním Hodgkinským lymfomem, u nichž selhala ASCT a brentuximab vedotin nebo u kterých není ASCT vhodná a brentuximab vedotin selhal.
- U nemocných s relabujícím primárním mediastinálním B-lymfomem.

Bortezomib

Bortezomib je indikován:

- v léčbě relapsu lymfomu z plášťových buněk v kombinaci s rituximabem (případně též dexametazonem) u pacientů nevhodných k intenzivní chemoterapii s následnou alogenní transplantací.
- kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným lymfomem z plášťových buněk, u kterých není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk.
- Bortezomib dále prokázal klinickou efektivitu u nemocných s relabující Waldenstromovou makroglobulinémií.

Akalabrutinib

Akalabrutinib je indikován:

- u dospělých pacientů o stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií: (a) jsou refrakterní na poslední léčbu; (b) došlo u nich k relapsu do 24 měsíců po ukončení předcházející léčby; (c) došlo u nich k relapsu a nejsou vhodní na chemoimunoterapii; (d) je u nich prokázána mutace TP53 nebo del17p. Přípravek je hrazen do progresu onemocnění nebo projevů nepřijatelné toxicity.
- u pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z plášťových buněk
- v monoterapii nebo v kombinaci s obinutuzumabem k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL/SLL).

Polatuzumab vedotin

Polatuzumab vedotin je indikován:

- v kombinaci s bendamustinem a rituximabem k léčbě dospělých s relabujícím / refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a kteří nejsou vhodní k léčbě některým z uvedených platinových režimů (konkrétně R-ICE, R-GDP nebo R-DHAP) s ohledem na celkový stav nebo předléčenost (platinovými režimy). Léčba je hrazena do progresu onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů terapie.
- v léčbě pacientů s nově diagnostikovaným DLBCL IPI 2-5, a to v kombinaci Pola-R-CHP.

27.7. Doporučení pro léčbu CAR-T lymfocyty u pacientů s ne Hodgkinovým lymfomy

V současné době jsou v EU registrovány 3 přípravky obsahující CAR-T lymfocyty pro terapii lymfomů:

- tisagenlecleucel (Kymriah[®], Novartis)
- axicabtagen ciloleucel (axicel, Yescarta[®], Gilead/Kite)
- brexucaptogene autoleucel (brexucel, Tecartus[®], Gilead/Kite)

Všechny přípravky jsou individuálně připravované preparáty autologních T-lymfocytů s vneseným chimerickým antigenním receptorem. Odlišnosti jsou v indikacích a zejména v logistice přípravy a podání. Léčba CAR-T lymfocyty je možná pouze v centrech, která jsou certifikována farmaceutickou společností k podání příslušného preparátu. Pro aktualizované informace o certifikovaných léčebných centrech odkazujeme na webové stránky www.lymphoma.cz.

Úhrada terapie pomocí CAR-T lymfocytů je v režimu léků „N“ – vázáno na hospitalizaci; doporučujeme nechat schválit revizním lékařem dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.

Tisacel (tisagenlecleucel)

Indikace k podání:

- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)**, včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojitou přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu), po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL)**, po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Kymriah[®] jsou odesílány zamražené periferní mononukleární buňky (PBMC), získané nestimulovanou aferézou.
- Mezi odběrem PBMC a podáním Kymriah[®] je možno podat překlenující („bridging“) terapii (např. chemoterapii, RT, rituximab).
- Před podáním Kymriah[®] je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem nebo bendamustin. Přípravek se podává 2–14 dní po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Kymriah[®]
- Přípravek Kymriah[®] je možno podat i bez lymfodepleční chemoterapie, pokud je počet leukocytů $<1 \times 10^9/l$ v průběhu 1 týdne před podáním.

Axicel (axicabtagen ciloleucel)

Indikace k podání:

- K léčbě dospělých pacientů s difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a s „high-grade“ B-buněčným lymfomem (HGBL), který relabuje do 12 měsíců po dokončení chemoimunoterapie první linie nebo je na ni refrakterní
- Relabující/refrakterní systémový **difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL)** včetně B-lymfomů blíže neurčených s dvojitou přestavbou c-myc/bcl-2 nebo bcl-6 a včetně DLBCL transformovaných z původně folikulárního lymfomu), po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **primární mediastinální B-lymfom (PMBL)**, po dvou či více liniích systémové léčby.
- Relabující/refrakterní **folikulární lymfom (FL)**, po třech či více liniích systémové léčby

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Yescarta[®] jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Yescarta[®] je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem (dávky jsou odlišné než u lymfodeplečního FC před podáním Kymriah[®]). Přípravek se podává 48 hod po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Yescarta[®].

Brexucel (brexucaptogene autoleucel)

Indikace k podání:

- relabující nebo refrakterní lymfomem z pláštěvých buněk (MCL) po dvou či více liniích systémové léčby, které zahrnovaly léčbu inhibitory Brutonovy tyrosinkinázy (BTK).

Logistika přípravy a podání:

- Pro výrobu LPMT Tecartusa® jsou odesílány čerstvé periferní mononukleární buňky, získané nestimulovanou aferézou.
- Před podáním Tecartus® je aplikován lymfodepleční režim: fludarabin s cyklofosfamidem.
- Přípravek se podává 48 hodin po ukončení lymfodeplečního režimu.
- Lymfodepleční režim je nutno podávat v akreditovaném léčebném centru a je možno ho zahájit až poté, co dojde k fyzickému ověření dostupnosti přípravku Tecartus®.

Liso-cel (lisokabtagen maraleucel)

Indikace k podání:

- Relabující nebo refrakterní **difuzní velkobuněčný lymfom (DLBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **primární mediastinální lymfom (PMBCL)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.
- Relabující nebo refrakterní **folikulární lymfom grade 3B (FL3B)** po dvou nebo více liniích systémové léčby.

Logistika přípravy a podání:

- Pro léčbu pomocí LPMT Breyanzi® není v ČR zatím akreditované žádné centrum.

27.8. Sledování nemocných po léčbě lymfomů

Obecná pravidla pro sledování po léčbě

Pacienty po léčbě lymfomu dlouhodobě dispenzarizujeme pro riziko vzniku relapsu/progrese onemocnění a pro monitoraci pozdních následků terapie.

Frekvence kontrol po léčbě závisí na:

- histologickém subtypu lymfomu – kurabilní /agresivní/ lymfomy vs. nekurabilní /indolentní/ lymfomy
- typu léčby (primoterapie vs. terapie relapsu/progrese onemocnění)
- kvalitě dosažené léčebné odpovědi

Klinické a laboratorní kontroly:

- anamnéza,
- fyzikální vyšetření,
- laboratorní vyšetření (krevní obraz + diferenciální rozpočet leukocytů), u NHL se sleduje hodnota LDH, u HL sedimentace (FW) a hodnota C-reaktivního proteinu.

Možný relaps/progresi monitorujeme pomocí zobrazovacích vyšetření, kde typ a frekvence provádění jsou závislé na typu lymfomu a dosažené léčebné odpovědi. Ve studiích je načasování kontrolních zobrazovacích vyšetření určeno protokolem.

Monitorace relapsu/progrese dominuje u indolentních lymfomů, sledování projevů pozdní toxicity léčby se dostává do popředí u kurabilních agresivních lymfomů.

27.8.1. Kurabilní lymfomy

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

Klinické a laboratorní kontroly:

- po dosažení CR 4× ročně à 3 měsíce po dobu prvních 2 let, dále à 6 měsíců do 4. roku, následně 1× ročně dlouhodobě. Dle lokální praxe pracoviště je na zvážení kontrola nemoci pomocí RTG hrudníku a UZ břicha. Nedoporučuje se provádění PET/CT vyšetření pro možnost falešně pozitivních výsledků PET vyšetření (až 20 %). PET/CT je indikováno především při obtížích nemocného suspektních z relapsu/progrese onemocnění.

27.8.2. Nekomurabilní lymfomy

Nejčastěji indolentní lymfomy (FL, SLL, MZL), z agresivnějších zejména MCL (vyšší riziko relapsu a pravděpodobnost relapsu se zvyšuje v čase).

Klinické a laboratorní kontroly:

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

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

Ve fázi sledování je nemoc dále kontrolována nejčastěji pomocí UZ vyšetření (periferní uzliny, vyšetření břicha) a RTG vyšetření hrudníku dle lokální praxe – většinou 1× za 12 měsíců do 5. roku, poté již jen při podezření na relaps/progresi lymfomu. V případě přítomnosti asymptomatické reziduální masy po terapii je provedení zobrazovacích vyšetření po léčbě indikováno v intervalech dle obtíží nemocného, dle uvážení klinika a dle lokální praxe pracoviště, aby byla včas zachycena event. progrese onemocnění. Obecně lze ale říci, že přínos použití zobrazovacích vyšetření je z dlouhodobého časového horizontu sporný. Vyšetření PET/CT se nedoporučuje. Toto vyšetření je indikováno ve výjimečných případech, např. v případě PET avidního rezidua po léčbě ke kontrole aktivity nemoci v čase.

27.9 Léčebné režimy

Níže uvedené cytostatické režimy zahrnují nejčastěji používané režimy v 1. linii a v relapsu onemocnění. Kompletní přehled režimů je uveden na stránkách www.lymphoma.cz v rámci aktuálních doporučení KLS pro léčbu lymfomů. Použití G-CSF se řídí platnými EORTC doporučeními.

27.9.1. 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
- dávky cytostatik jsou standardně uvedeny v mg/m²

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	
R-CHOP 21 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	750	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	50	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	100 mg/den	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
R-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.				
R-CHOEP 14 při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
Stejně jako R-CHOP 14 (včetně G-CSF) +				
etoposid	100	i.v.	1.–3. den	à 2 týdny
R-megaCHOP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
cyklofosfamid	1. cyklus 2000, 2. a 3. cyklus 3000	i.v.	1. den	à 3 týdny
doxorubicin	75	i.v.	1. den	
vinkristin	1,4 (max. 2 mg)	i.v.	1. den	
prednison	60	p.o.	1.–5. den	
rituximab	375	i.v.	1. den (první dva cykly i 14. den)	
<i>Pozn.: u pacientů ve špatném klinickém stavu (ECOG 2-4) či s velkou nádorovou náloží zvážit</i>				
prefázi Vinkristin 1 mg – Prednison – max. 100 mg/den po 1–7 dní				
Uromitexan 1,5g/m ² i.v. : 0,5 hodiny před a 2 hodiny po zahájení cyklofosfamidů				
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				
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	

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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.–7. den	

G-CSF obligatorně

Filgrastim – 48 µg s.c. od 4. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 1,5× 10⁹/l
nebo

Pegfilgrastim 6 mg s. c. jednorázově 4. den cyklu (další cyklus podat až klesne počet leukocytů <15× 10⁹/l).

*Pozn.: alternativou režimu BEACOPP je režim **BEACOPD**, kde místo Procarbazinu je podáván Dakarbazin 250mg/m² i.v. den 2 a 3. Výhodou je nižší hematologická toxicita.*

A-AVD

doxorubicin	25	i.v.	1. a 15. den	à 28 dní/6 cyklů
Brentuximab vedotin	1,2 mg/kg	i.v.	1. a 15. den	
vinblastin	6	i.v.	1. a 15. den	
dacarbazin	375	i.v.	1. a 15. den	

Podání G-CSF je doporučeno.

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/m², atd.

Pozn.: Výše uvedenou infuzi nutno podávat do centrální kanyly.

Pozn.: Cyklofosfamid v 1hodinové infuzi.

Pozn.: filgrastim 300 µg ode dne 6 do ANC >5×10⁹/l nebo pegfilgrastim 6 mg den 6.

Pozn.: kontrola KO+diff 2× týdně.

Úpravy dávkování:

Nadir ANC nepoklesne pod 0.5×10⁹/l = v následujícím cyklu zvýšení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %.

Nadir ANC <0.5×10⁹/l při jednom či dvou měřeních = stejná dávka jako v předchozím cyklu.

Nadir ANC <0.5×10⁹/l při třech a více měřeních nebo nadir trombocytů <25×10⁹ alespoň při jednom měření = v následujícím cyklu snížení dávky etoposidu, cyklofosfamidu a doxorubicinu o 20 %.

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
RCD pro Waldenstromovu makroglobulinémii				
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	

BR (bendamustin)

rituximab	375*	i.v.	1. den	à 4 týdny 6 cyklů
bendamustin	90 (v relapsu 70)	i.v.	1.–2. den	

* V případě SLL je dávka rituximabu od 2. cyklu 500 mg/m²

SMILE pro NK/T lymfomy (mladší pacienti)

metotrexát	2000	i.v.		à 4 týdny
leukovorin	4× 15 mg	i.v. nebo p.o.		
ifosfamid	1500	i.v.		
Mesna	3× 300	i.v.		
dexametazon	40 mg/den	i.v. nebo p.o.		
etoposid	100	i.v.		
L-asparagináza	6000 U/m ²	i.v.		

obligatorně G-CSF s.c. anebo i.v. ode 6. dne do vzestupu leuko > 0,5×10⁹/l 4–6 cyklů,

lokální radioterapie 50 Gy po 2.–4. cyklu

27.9.2 Záchranné (salvage) režimy a mobilizační režimy

léčivo	dávka (mg/m²)	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	

uroprotektce: mesna (100 % dávky ifosfamidů) – zahájit 30 minut před podáním ifosfamidů, podávat po celou dobu infúze 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 × (GFR + 25) ml/min

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10⁹/l

nebo

pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 4. den jednorázově s.c.

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
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 5 µg/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 5 µg/kg od 9. dne chemoterapie do vzestupu leukocytů > 4×10 ⁹ /l nebo pegfilgrastim 6 mg 1 amp. 6. den jednorázově s.c.				
R-GDP při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny				
gemcitabin	1000	i.v.	1. a 8. den	à 3 týdny
dexametazon	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
dexametazon	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**	
oxaliplatin	130	i.v.	1. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
+ obligatorně G-CSF				
filgrastim 5 µg/kg od 6. dne chemoterapie nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c. *) u nemocných > 65 let frakcionovaně 3.–5. den **) podání zahájit 30 min před ifosfamidem				
Ara-C + dexametazon				
cytosin-arabinosid	2000* 2× denně	i.v.	1. a 2. den	à 4 týdny
dexametazon	20 mg fixní dávka*	p.o.	1.–4. den	
*) redukce dávek u nemocných > 60 let: ara-C 1000 mg/m ² 1–2× denně (dle stavu pacienta) dexametazon 10 mg/den				

léčivo	dávka (mg/m²)	způsob podání	den podání	opakování cyklu
IGEV				
ifosfamid	2000	i.v.	1.–4. den	à 3 týdny
Mesna	2600	i.v.	1.–4. den	
gemcitabin	800	i.v.	1.–4. den	
vinorelbin	20	i.v.	1. den	
prednison	100 mg	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 ifosfamidů	
	3 g/m ² /d	i.v.	1.–3. den	
	5,4 g/m ²	i.v.	12 hodin po ifosfamidů	
etoposid	200 mg/m ² /2 hod	i.v.	1.–3. den	
epirubicin	50	i.v.	1. den	
Profylaxe phenytoin 300 mg/den den – 1 až den 8 Profylaxe ciprofoxacin + acyclovir + fluconazol až do vzestupu Neu 1,0×10 ⁹ /l Nemobilizační cykly: G-CSF 100 µg denně s.c. ode dne 7 Mobilizační cykly: G-CSF 300 µg denně s.c. ode den 5				
R-BAC				
bendamustine	70	i.v.	1.–2.den	
cytarabin	800	i.v.	2.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-BAC 500				
bendamustine	70	i.v.	1.–2. den	
cytarabin	500	i.v.	2.–4. den	
rituximab	375	i.v.	1. den	
G CSF obligatorně: filgrastim 5 µg/kg od 6.dne chemoterapie nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den s.c.				
R-GEMOX				
rituximab	375	i.v.	den 0	
gemcitabine	1 g/m ²	i.v.	den 1	
oxalipatin	100	i.v.	den 1	
BR – polatuzumab vedotin				
rituximab	375	i.v.	den 1	
polatuzumab vedotin	1,8 mg/kg*	i.v.	den 1	
bendamustine	90	i.v.	den 1 a 2	
* Nepřekračovat jednotlivou dávku 240 mg				
** CAVE! Oproti standardnímu režimu BR je v této kombinaci délka cyklu 3 týdny				
R²				
rituximab	375	i.v.	Cyklus 1: den 1, 8, 15 a 22 Cykly 2–5: den 1	
lenalidomid	20 mg	p.o.	den 1–21 max. 12 cyklů	

26.9.3 Režimy pro vysoce agresivní lymfomy

léčivo	dávka (mg/m ²)	způsob podání	den podání
R-CODOX-M/IVAC pro pacienty do 65 let při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny.			
a) R-CODOX-M			
rituximab	375	i.v.	1.+10. den
cyklofosfamid	800	i.v.	1.–2. den
doxorubicin	50	i.v.	1. den
vinkristin	2 mg fixní dávka	i.v.	1. a 10. den
cytosin-arabinosid	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den, 3. den pouze u vysokého rizika
hydrocortison	50 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den 3. den pouze u vysokého rizika
metotrexát	12 mg fixní dávka	intratékálně (i.t.)	1. den
leukovorin	15 mg fixní dávka	24 hod po i.t. MTX	
metotrexát	3000 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 5 µg/kg od 3. do 8. dne nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 3. den

kúra se podává se cestou **centrálního žilního katetru**, nutná **alkalizace moči** (pH > 7,5) po celou dobu podávání MTX až do ukončení rescue fáze, kontroly pH po 2 hod.

kontroly hladiny MTX ve 24. a 48. hod. po skončení MTX – pokud je hladina MTX > 3 µmol/l ve 24. hod. nebo > 0,3 µmol/l ve 48. hod., nutno podat Leucovorin 50 mg i.v. po 6 hod., dokud hladina MTX neklesne < 0,05 µmol/l

b) R-IVAC

rituximab	375	i.v.	1. a 10. den
etoposid	60	i.v.	1.–5. den
ifosfamid	1500	i.v.	1.–5. den
uromitexan	1500	i.v. společně s ifosfamidem a poté každé 3 hod., celkem 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 (à12 hod.)	1. a 2. den (celkem 4 dávky)

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 6. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo

pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den

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

Další cyklus v rámci protokolu CODOX-M/IVAC bude zahájen po vzestupu granulocytů >3× 10⁹/l

a trombocytů >100× 10⁹/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 3x, celkem tedy 6 cyklů).

a) R-maxiCHOP

rituximab	375	i.v.	1. den
cyklofosfamid	1200	i.v. ve 2hod. 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/m² v bolusech při podávání cyklofosfamidů (CFA):

400 mg i.v. před CFA, dále 400 mg i.v. 2, 4, (6), 8 a 12 hodin po CFA

Hydratace při CFA: p.o. cca 6 litrů za den, kontrola bilance tekutin, případná podpora diurezy furosemidem. Kontrola moče a sedimentu (hemoragická cystitida)

b) R-HD araC

rituximab	375	i.v.	1. den
cytarabin	3000 nebo 2000 (pacienti > 60 let či v horším klinickém stavu)	i.v. à 12 hodin (celkem 4 dávky)	1. a 2. den

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg přibližně od 8. dne (dle aktuálního KO)

HyperCVAD-HD MTX/Ara-C (+ rituximab u CD20 pozitivních lymfomů)

Při podání bez rituximabu zůstávají ostatní léky beze změny

(Thomas DA, et al. J Clin. Oncol. 2010; 28: 3880-3889).

a) 1. část (cyklus 1,3,5,7)

rituximab	375	i.v.	1. a 11. den v cyklu 1 a 3
cyklofosfamid	300 mg	i.v. 2x denně po 12 hodinách	1.–3. den
uromitexan	600 mg	i.v. kontinuálně v průběhu aplikace cyklofosfamidů	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.,
nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 6. den

b) 2. část (cyklus 2,4,6,8)

rituximab	375	i.v.	2. a 8. den v cyklu 2 a 4
metotrexát	1000 mg	i.v. kontinuálně 24 hod.	1. den
leukovorin	50 mg	i.v. 12 hod. po MTX a dále 15 mg i.v. à 6 hod. celkem 8x nebo do poklesu hladiny MTX < 0,1 µmol/L	
cytosin-arabinosid	3000 mg	i.v. 2x denně po 12 hodinách	2.–3. den (celkem 4 dávky)

G-CSF obligatorně

filgrastim 5 µg/kg od 4. dne do vzestupu leukocytů > 4 tis., nebo pegfilgrastim 6 mg s.c. jednorázově 4. den

Poznámky k léčbě Burkittova lymfomu

- i.v. hydratace, alkalizace moči, allopurinol, bikarbonát sodný,
- podává se cestou centrálního žilního katetru,
- Rituximab celkem 8 dávek podaných v prvních 4 cyklech léčby,
- CNS profylaxe – MTX i.t. 12 mg den 2 a AraC 100 mg i.t. den 7 nebo 8 každého cyklu

Počet profylaktických i.t. aplikací dle rizika (Vysoké LDH a vysoký prolif. index S+G2M $\geq 14\%$)	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 à 21 dní, nebo dříve pokud je KO zreparován (od 14. dne) při leukocytech > 3000 a trombocytech > 50 tis.,
- redukce AraC na 1 g/m² u pacientů > 60 let, při kreatininu > 132 $\mu\text{mol/l}$ či hladině metotrexátu >20 $\mu\text{mol/l}$ na konci 24hodinové infúze,
- redukce vincristinu na 1 mg i.v. při hladině bilirubinu >2 mg/dl, nebo při perif. neuropatii gr. 2+,
- redukce doxorubicinu na 50 % při bilirubinu >2–3 mg/dl, redukce doxorubicinu o 75 % při bilirubinu >5 mg/dL,
- redukce MTX na 50 % při clearance kreatininu 10–50 ml/min. a při pleurálních výpotcích nebo ascitu,
- profylakticky se RT neaplikuje, pouze z indikace intrakraniální masy (odstup od i.t. a systémového MTX minimálně 2 týdny),
- profylaxe: Biseptol 2 \times 1 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 à 21dny, nebo dříve pokud KO umožňuje (od 14. dne),
- CNS profylaxe: při CNS postižení jako u Burkittova lymfomu, jinak 8 dávek (střídavě MTX a AraC),
- aktinoterapie mediastina: 30 Gy (15 frakcí a 2 Gy) bez ohledu na to, zda je v mediastinu reziduum.

Udržovací terapie POMP

- Prednison 200 mg p.o. denně den 1–5, Vincristin i.v. 2 mg den 1, Methotrexát 20 mg/m² p.o. nebo i.v. **v jediné dávce 1 \times týdně**, 6-Merkaptopurin 50 mg 3 \times denně, cykly à 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 $\times 10^9/l$, trombocyty > 40 $\times 10^9/l$, bilirubin < 30 $\mu\text{mol/l}$, ALT, AST < 4násobek normy,
- profylaxe: Biseptol 2 \times 1 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 mg/m² i.v. dny 1 a 11 (pokud CD20 $\geq 20\%$)
- **Metotrexát** 100 mg/m² i.v. den 1, 1 \times týdně, 4 \times v měsících 7 a 19
- **L-asparagináza** 20 000 IU i.v. den 1, 1 \times týdně, 4 \times v měsících 7 a 19

27.9.4 Režimy pro CNS lymfomy

Inovované schéma kombinující chemoterapii a radioterapii dle DeAngelisové

léčivo	dávka (mg/m ²)	podání
5× 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/m²

G-CSF obligatorně:

filgrastim 5µg/kg/den:

- 24 hodin po poslední dávce prokarbazinu (liché cykly) nebo
- 96 hodin po infuzi MTX nebo po poklesu hladin MTX < 1×10^{-8} mg/dL (sudé cykly)

Restaging			
CR	PR		SD, PD
	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 5 µg/kg/den: zahájit 48 hodin po po infuzi cytarabinu den 2, aplikace 5–10 dní dle vývoje KO.

Radioterapii zahájit za 3–5 týdnů po skončení R-MPV

Pacienti s postižením oka budou ozářeni bez orbitálního zastínění plnou dávkou 23,4 Gy u kompletní remise a 36 Gy u pacientů s odpovědí menší než kompletní remise.

Režim MARIETA pro systémové lymfomy s úvodním postižením CNS či s relapsem v CNS (izolovaným i kombinovaným CNS-systémovým)

léčivo	dávka (mg/m²)	podání
2× R-CHOP-21 (u nově diagnostikovaných pacientů – není povinný)		
2× MATRIX		
rituximab	500	den 0
metotrexát	3500: – 500 v 15min infúzi – 3000 ve 3h 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 3h infusích	den 2+3 (celkem 4 dávky)
thiotepa	30 ve 30 min infusi	den 4
lipozomální cytarabin	50 mg absolutně intratekálně	den 5

Pozn.: u pacientů > 60 let redukce dávek MTX na 1500–2500 mg/m², cytarabin na 1 g/m² 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 µg den 6 (v mobilizačním cyklu filgrastim 10–12 µg/kg/den)

Restaging			
CR, PR		SD, PD	
1× MATRIX 1× R-ICE (rozpis viz výše)		2× R-ICE	
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	

Reziduální nemoc po ASCT:

- parenchymatózní: **RT mozku 36 Gy + 10 Gy boost**
- leptomeningeální: **intratekální 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.: • **progrese na MATRIX v jakékoli době: switch na R-ICE (celkem 3×)**

• **progrese na R-ICE v jakékoli době: switch na RT mozku**

• **CR, PR po RT mozku: zvážít pacienta k HDT+ASCT**

léčivo	dávka (mg/m²)	podání
Režim BCNU + thiotepa + ASCT		
BCNU	400	v 500 ml FR v 1hod infusi den -6
thiotepa	5 mg/kg	ve 250 ml FR ve 2hod 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 případech grade IV (neutrofilů <500/mm³, trombocyty pod 25 000/mm³) a pouze v případě, že je tato komplikována infekcí:

- redukce dávky AraC či ifosfamidů o 25 % vůči předchozímu cyklu.

2. Jiná toxicita:

Toxicita	Grade 3		Grade 4	
	MATRIX	R-ICE	MATRIX	R-ICE
Kardiovaskulární	Přerušit	Přerušit	Přerušit	Přerušit
Koagulace	Beze změny	Beze změny	25% redukce araC	25% redukce 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 metotrexát 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 metotrexát a araC	25% redukce všech cytostatik

Seznam Center intenzivní hematologické péče (CIHP):

1. I. interní klinika VFN, U nemocnice 2, Praha 2
2. Interní hematologická klinika FNKV, Šrobárova 50, Praha 10
3. ÚHKT Praha, U nemocnice 1, Praha 2
4. Hematoonkologické oddělení, FN Plzeň, Alej Svobody 80, Plzeň
5. IV.interní hematologická klinika, FNHK, Sokolská 581, Hradec Králové 5
6. Interní hematoonkologická klinika, FN Brno-Bohunice, Jihlavská 20, Brno
7. Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, Ostrava Poruba
8. Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. P. Pavlova 6, Olomouc

Certifikovaná centra pro podání CAR-T terapie

Interní hematologická a onkologická klinika, Fakultní nemocnice Brno,
Jihlavská 20, 625 00 Brno
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. František Folber
Telefon: 532 23 3573
e-mail: Folber.frantisek@fnbrno.cz

Oddělení klinické hematologie, IV. Interní hematologická klinika, Fakultní nemocnice a LF UK Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové,
Fax: 495 832 011
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. D. Belada Ph.D.
Telefon: 495 832 159, e-mail: david.belada@fnhk.cz

I. Interní klinika, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
U nemocnice 2, 128 00 Praha 2
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. K. Polgárová, Ph.D.
Telefon: 224 962 555, e-mail: kamila.polgarova@vfn.cz

Hemato-onkologické oddělení, Fakultní nemocnice Plzeň
Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň,
Fax: 377 103 719, 377 104 623
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. D. Lysák
Telefon: 377 103 722, e-mail: lysak@fnplzen.cz

Ústav hematologie a krevní transfuze
U nemocnice 1, 128 20 Praha 2
Certifikace pro preparáty: axicel, tisacel, brexucel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. Robert Pytlík
e-mail: Robert.pytlik@uhkt.cz

Klinika hematoonkologie, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava Poruba
fax: +420 597 374 156
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: MUDr. J. Mihályová
Telefon. 597 372 151, 597 374 567, e-mail: jana.mihalyova@fno.cz

Hematoonkologická klinika, Fakultní nemocnice Olomouc
I.P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
Fax: 585 428 102
Certifikace pro preparáty: tisacel
Vedoucí lékař CAR-T programu: doc. MUDr. Tomáš Szotkowski, Ph. D
Telefon: 588 442 849, e-mail: tomas.szotkowski@fnol.cz

Literatura:

1. www.hematology.cz/cervena-kniha-lecebne-postupy-v-hematologii/
2. www.hematology.cz/wp-content/uploads/2023/12/15-Maligni_lymfomy-verze-01-2023.pdf