

# Hodgkinův lymfom – diagnostika a léčba

---

Adaptovaný doporučený postup

(AWMF – Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, verze 3.1, březen 2022)

Autoři: prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.; doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D.; MUDr. Heidi  
(pracovní tým) Mociková, Ph.D.; prim. MUDr. Jan Kořen; MUDr. Jozef Michalka; MUDr. Alice  
Sýkorová, Ph.D.; prim. MUDr. David Zogala; MUDr. Lenka Henzlová, Ph.D.; MUDr.  
Kateřina Kamarádová; MUDr. Vít Campr; prof. MUDr. Lukáš Lambert; MUDr.  
Kateřina Dědečková; prof. MUDr. Pavel Šlampa; doc. MUDr. Milan Vošmik  
(metodický tým) Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D.; MUDr. Lucia Kantorová; PhDr. Petra Bůřilová, BBA  
Verze 3.0  
Datum: 13. 12. 2022

## Základní informace o KDP

**Administrativní číslo:** AZV-KDP-34

**Název:** Hodgkinův lymfom – diagnostika a léčba

**Kategorie/typ:**

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

**Diagnózy:**

Kód(y) MKN10	Popis
C81.9	Hodgkinův lymfom NS

**Klíčová slova (MeSH):** Hodgkin lymfom; localized; metastatic; diagnostics; treatment; outcomes; survival

**Kolektiv tvůrců:**

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.	
Pracovní tým	doc. MUDr. Andrea Janíková, Ph.D. MUDr. Heidi Mociková, Ph.D. prim. MUDr. Jan Kořen MUDr. Jozef Michalka MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D. prim. MUDr. David Zogala MUDr. Lenka Henzlová MUDr. Kateřina Kamarádová MUDr. Vít Campr prof. MUDr. Ing. Lukáš Lambert, Ph.D. MUDr. Kateřina Dědečková prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc. doc. MUDr. Milan Vošmik, Ph.D.	
Metodický tým	Mgr. Jitka Klugarová, Ph.D. MUDr. Lucia Kantorová PhDr. Petra Bůřilová, BBA	

**Datum podání návrhu:** 9. 6. 2021

**Předpokládaný termín dokončení:** 30. 6. 2022

**Předpokládaný termín schválení MZ:** 31. 12. 2022

**Doporučený termín aktualizace:** 1. 1. 2025

**Předložil garant (jméno, podpis):** prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

## Obsah

<b>ZÁKLADNÍ INFORMACE O KDP</b> .....	<b>2</b>
<b>OBSAH</b> .....	<b>4</b>
<b>SOUHRN DOPORUČENÍ</b> .....	<b>5</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>25</b>
<b>VÝCHODISKA</b> .....	<b>28</b>
<b>GUIDELINE (KLINICKÉ) OTÁZKY/OBLASTI</b> .....	<b>35</b>
<b>VYLUČOVACÍ A ZAHRNUJÍCÍ KRITÉRIA VE FORMÁTU PICO</b> .....	<b>38</b>
<b>VYHLEDÁVÁNÍ EXISTUJÍCÍCH RELEVANTNÍCH KDP</b> .....	<b>50</b>
<b>KRITICKÉ HODNOCENÍ EXISTUJÍCÍCH KDP</b> .....	<b>53</b>
<b>ROZHODOVÁNÍ O PŘIJETÍ DOPORUČENÍ A ZÁKLADNÍ POPIS METODIKY ADAPTOVANÝCH KDP</b> .....	<b>54</b>
<b>DOPORUČENÍ</b> .....	<b>59</b>
1.    DIAGNOSTIKA A STANOVENÍ KLINICKÉHO STADIA.....	59
2.    PODÁNÍ INFORMACÍ PACIENTOVI A STANOVENÍ LÉČEBNÉHO PLÁNU.....	70
3.    LÉČBA ČASNÝCH STADIÍ.....	71
4.    LÉČBA INTERMEDIÁRNÍCH STADIÍ .....	83
5.    LÉČBA POKROČILÝCH STADIÍ.....	90
6.    LÉČBA PODSKUPIN .....	101
7.    LÉČBA RELAPSU.....	112
8.    OPATŘENÍ, ŽIVOTOSPRAVA A OCHRANA FERTILITY PŘED, V PRŮBĚHU A PO ONEMOCNĚNÍ.....	131
9.    NÁSLEDNÁ PÉČE A SLEDOVÁNÍ PO LÉČBĚ .....	146
<b>INFORMACE PRO PACIENTY</b> .....	<b>160</b>
<b>POZNÁMKA AUTORŮ KDP KE KLINICKÝM DOPORUČENÍM</b> .....	<b>165</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJŮ</b> .....	<b>166</b>
<b>PŘÍLOHY</b> .....	<b>207</b>

## Souhrn doporučení

KDP byl vytvořen dle Národní metodiky tvorby KDP, která vychází z přístupu GRADE. Pro interpretaci použitých symbolů a typů doporučení, viz kapitola Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP.

Upozornění: Doporučení mohou doporučovat použití léčivých přípravků, které v dané chvíli pro danou indikaci nejsou hrazeny zdravotními pojišťovnami. Při léčbě je nutné zkontrolovat aktuální stav úhrad v České republice.

### Klinická otázka 1

**Jaká diagnostická vyšetření mají být provedena při výskytu příznaků potenciálně souvisejících diagnózou Hodgkinova lymfomu?**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.1 Každé nevysvětlitelné zvětšení uzlin, které přetrvává více než 4 týdny nebo vykazuje progresi, se má ověřit biopsií a histologickým vyšetřením.	EK > 95 %		DDP	
1.2 Při výskytu typických příznaků s nebo bez viditelného zvětšení uzlin, se má zajistit k objasnění odpovídající zobrazovací, serologická a histologická diagnostika (viz také kapitola Histologická diagnostika).	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 2

**Jakými metodami má být stanovena histologická diagnóza Hodgkinova lymfomu?**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.3 Histologická diagnóza se má stanovit provedením biopsie celé lymfatické uzliny, nebo dostatečné biopsie jiného primárně postiženého orgánu.	EK > 95 %		DDP	
1.4 Histologická diagnóza se nemá výhradně stanovit z biopsií tenkojehlovou aspirací (cytologií).	EK > 95 %		DDP	
1.5 Při stanovení histologické diagnózy Hodgkinova lymfomu se má usilovat o posudek (2. čtení) referenčním patologem.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 3

**Jakými dalšími metodami má být stanovena diagnóza Hodgkinova lymfomu?**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.6 Po ověření diagnózy se mají v průběhu 4 týdnů provést vyšetření rozšířené diagnostiky, vyšetření orgánových funkcí a stejně tak opatření vedoucí k ochraně fertility.	EK > 95 %		DDP	
1.7 Vyšetření v rámci iniciační diagnostiky mají obsahovat anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, zobrazovací metody (CT s kontrastní látkou v rozsahu krku, hrudníku, břicha, rentgen hrudníku, sonografii a PET/CT, dle dostupnosti eventuálně MRI nebo PET/MRI). Preferuje se provedení PET/CT.	EK > 95 %		DDP	

1.8 Pokud není žádných jiných důvodů/podezření na postižení kostní dřene na PET/CT, nemá se provádět biopsie kostní dřene (trepanobiopsie).	⊕⊕⊕⊕ Specifická ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	A	⊕⊕⊕⊕	↓↓
1.9 Při podezření na extranodální nebo orgánové postižení, která nejsou jistá na CT a/nebo PET/CT, mají být tyto nálezy došetřeny adekvátními metodami (např.: sonografie, RTG, MRI nebo biopsie).	EK > 95 %		DDP	
1.10 Sonografie a MRI by měly být doplněny dle potřeby.	EK > 95 %		DDP	
1.11 Před zahájením terapie mají být provedena vyšetření orgánů, které mohou být postiženy toxicitou léčby (EKG, echokardiogram, funkční spirometrie včetně difuze, thyreotropní hormon [TSH]).	EK > 95 %		DDP	
1.12 Pokud nelze vyloučit plánování rodičovství, potažmo existující přání rodičovství, mají být pacienti upozorněni na opatření pro ochranu fertility (viz kapitola Opatření k zachování fertility).	EK > 95 %		DDP	

#### Klinická otázka 4

Jaký klasifikační systém má být použitý při diagnostice Hodgkinova lymfomu?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.13 Dělení klinických stadií se má zakládat na Cotswoldské modifikaci Ann Arbor klasifikace s přihlédnutím k přesně definovaným rizikovým faktorům.	EK > 95 %		DDP	

#### Klinická otázka 5

Má být provedena PET/CT při diagnostice Hodgkinova lymfomu?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.14 PET/CT má být provedena v rámci iniciálního stagingu ke stanovení stadia.	⊕⊕⊕⊖ Specifická ⊕⊕⊕⊖ Senzitivita	A 75–95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑
1.15 Iničiální PET/CT by měla být použita k plánování ozáření (involved site, IS). V případě jeho nedostupnosti je akceptovatelná jiná zobrazovací metoda (CT optimálně s kontrastem, MRI apod).	⊕⊕⊖⊖	B > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑?

#### Klinická otázka 6

Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem časného stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.1 Všem pacientům má být nabídnuta léčba v rámci klinické studie, pokud nejsou přítomna žádná vylučující kritéria, která by účast znemožnila.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 7

**Má být v léčbě Hodgkinova lymfomu časných stádií provedena kombinovaná chemoradioterapie nebo samotná radioterapie/chemoterapie?**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.2 U pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) časného stadia má být podána kombinovaná chemoradioterapie.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
3.3 Nemá se provádět samotná radioterapie (Výjimka viz Kapitola Léčebná doporučení u NLPHL (nodulární lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom)).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↓↓

### Klinická otázka 8

**Jaký typ chemoterapie má být podán u Hodgkinova lymfomu časných stádií?**

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.4 U pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem časného stadia se má podat chemoterapie ABVD.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
3.5 Terapie má být podána v počtu dvou cyklů.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑

### Klinická otázka 9

**Má být u Hodgkinova lymfomu časných stádií po chemoterapii provedena radioterapie (cílový objem a dávka)?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.6 Po ukončení chemoterapie má být u pacientů s Hodgkinovým lymfomem časného stadia provedena radioterapie.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
3.7 Cílové objemy radioterapie po ukončení chemoterapie u klasického Hodgkinova lymfomu časného stadia mají odpovídat „involved site“ (IS) radioterapii.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
3.8 Ozáření po ukončení chemoterapie u Hodgkinova lymfomu časného stadia má být provedeno předepsanou dávkou 20 Gy.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑

### Klinická otázka 10

Jaká radioterapeutická technika má být použita u Hodgkinova lymfomu časných stadií?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.9 Pacienti indikovaní k radioterapii mohou být zářeni technikou modulované intenzity (IMRT), pokud je pečlivě vyhodnoceno zatížení rizikových/kritických orgánů nízkými dávkami.	⊕⊕⊕⊕ Plánovaný cílový objem ⊕⊕⊕⊕ Orgánová dávka	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

### Klinická otázka 11

Jaké postupy použít pro šetření rizikových orgánů během radioterapie u Hodgkinova lymfomu časných stadií?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.10 Lepší šetření rizikových orgánů (především srdce) v průběhu radioterapie mediastinálního lymfomu by mělo být provedeno s využitím techniky hlubokého nádechu.	⊕⊕⊕⊕ Plánovaný cílový objem ⊕⊕⊕⊕ Orgánová dávka	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klinická otázka 12

Má být u Hodgkinova lymfomu časných stadií použita protonová terapie?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.11 Použití protonové terapie může být zváženo u vybraných pacientů s přísnou indikací (např. pre- a/nebo parakardiální postižení u mladých pacientů).	⊕⊕⊕⊕ Plánovaný cílový objem ⊕⊕⊕⊕ Orgánová dávka	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

### Klinická otázka 13

Má být v dalším rozhodování o léčbě u Hodgkinova lymfomu časných stadií použita PET/CT?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.12 PET/CT má být provedena po 2 cyklech ABVD nebo po 2 cyklech ABVD a radioterapie.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A 75–95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
3.13 V případě pozitivní PET/CT by se měla zvážít intenzifikace léčby ve formě dvou dalších cyklů chemoterapie BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> .	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
3.14 Upuštění od konsolidační radioterapie při negativním PET po 2 až 3 cyklech ABVD může být diskutováno individuálně s uvážením rizika recidivy vs. s radioterapií asociované sekundární neoplázie a orgánové toxicity (viz také Doporučení 3.6).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?



### Klinická otázka 14

Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.1 Všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia má být nabídnuta léčba v rámci klinické studie, pokud nejsou přítomna žádná vylučující kritéria, která by účast znemožnila.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 15

Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu intermediárních stadií?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.2 Pacienti ≤ 60 let věku s iniciální diagnózou Hodgkinova lymfomu intermediárního stadia mají být léčeni chemoterapií sestávající se dle PET odpovědi a individuálního hlediska lékaře/pacienta ze dvou cyklů BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> následovaných dvěma cykly ABVD („2+2“), alternativně lze použít i opačné schéma (ABVD/BEACOPP) nebo 4 cykly ABVD (viz níže). V případě iniciálního režimu eBEACOPP: 1. 2x eBEACOPP + 2x ABVD (PET4 negativita – DS 1,2) 2. 2x eBEACOPP + 2x ABVD + IS-RT 30 Gy (PET4 pozitivita – DS 3,4,5) V případě iniciálního režimu ABVD: 1. 4x ABVD + IS-RT 30 Gy (PET2 negativita) 2. 2x ABVD + 2x eBEACOPP + IS-RT 30 Gy (PET2 pozitivita)	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ) A > 95 %		⊕⊕⊕⊖	↑↑
4.3 V případě kontraindikace nebo odmítnutí BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> by měla být zvolena chemoterapie sestávající ze čtyř cyklů ABVD (případně 2 cykly ABVD + 2 cykly AVD nebo 4x AVD + IF/IS-RT u pacientů > 60 let) jako nejbližší možnost. Alternativou může být i podání 2x ABVD + 2x AVD + IF/IS-RT 30 Gy nebo 4x AVD + 30 Gy IF/IS-RT.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ) B > 95 %		⊕⊕⊕⊖	↑?

### Klinická otázka 16

Jaký radioterapeutický postup má být použitý v léčbě Hodgkinova lymfomu intermediárních stadií po úvodní chemoterapii?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.4 Po chemoterapii sestávající ze dvou cyklů BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> následovaných dvěma cykly ABVD („2+2“) má být provedena PET/CT k rozhodnutí o konsolidační radioterapii.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ) A > 95 %		⊕⊕⊕⊖	↑↑
4.5 V případě kompletní remise PET-negativní (Deauville skóre < 3) po ukončení chemoterapie „2+2“ by se neměla provádět radioterapie. Pro Deauville skóre 3 je použití radioterapie na individuální úvaze (např. dle velikosti rezidua).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) B > 95 %		⊕⊕⊕⊖	↓?

9

4.6 V případě PET-pozitivní remise (Deauville skóre $\geq 4$ ) po chemoterapii „2+2“ má být provedena konsolidační radioterapie.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
4.7 Po chemoterapii se čtyřmi cykly ABVD má být provedena konsolidační radioterapie dávkou 30 Gy bez ohledu na PET-status po chemoterapii.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
4.8 Konsolidační radioterapie má být provedena přednostně technikou „involved site“ (IS) oproti „involved field“ (IF).	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 17

Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.1 Všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia má být nabídnuta léčba v rámci klinické studie, pokud nejsou přítomna žádná vylučující kritéria, která by účast znemožnila.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 18

Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.2 Dospělí pacienti bez významnějších komorbidit s pokročilým HL mají být léčeni BEACOPP <sub>eskalovaný</sub> (do 50 let) nebo alternativně i ABVD nebo AVD-A. Výběr režimu se řídí dalšími rizikovými faktory a individuálním zvážením poměru risk/benefit.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
5.3 Počet cyklů se řídí podle výsledků interim PET/CT po dvou cyklech. V případě iniciálního režimu eBEACOPP: 1. PET/CT-negativní (obvykle Deauville skóre 1–2) pacienti mají dostat 2 další cykly BEACOPP <sub>eskalovaný</sub> , alternativně 4x ABVD 2. PET/CT-pozitivní (Deauville skóre 4–5) pacienti mají dostat 4 další cykly eBEACOPP, pro pacienty Deauville skóre 3 je rozhodnutí variabilní. V případě iniciálního režimu 2x ABVD: 1. PET/CT-negativní mají pacienti dostat další 4 cykly bez bleomycinu (AVD) 2. PET/CT-pozitivní mají pacienti dostat 4x eBEACOPP	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
5.4 Vhodnou alternativou chemoterapie u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia k léčbě ABVD je i léčba režimem 6x AVD-A.	Doplněno českým týmem		⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klinická otázka 19

Má být použita PET/CT během chemoterapie v léčbě Hodgkina lymfomu pokročilého stadia?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.5 Prostřednictvím PET/CT během probíhající chemoterapie (interim-PET/CT) má být učiněno včasné individuální plánování léčby.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑

### Klinická otázka 20

Má být použita PET/CT po ukončení chemoterapie v léčbě Hodgkina lymfomu pokročilého stadia?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.6 Pomocí PET/CT po ukončení léčby má být posouzena individuální strategie léčby.	⊕⊕⊕⊖ Specifická Senzitivita	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
5.7 Po chemoterapii BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> má být rozhodnutí o konsolidační radioterapii reziduí velikosti ≥ 1,5 cm učiněno na základě výsledku PET/CT.	⊕⊕⊕⊖ Specifická Senzitivita	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
5.8 Pro ostatní režimy chemoterapie je postavení PET/CT po chemoterapii u pokročilých stadií s ohledem na možnou adaptaci léčby nedostatečně ověřeno. Mimo klinické studie se nemá na základě PET/CT jakkoli odchylovat od standardní léčby.	EK > 95 %		EK	

### Klinická otázka 21

Jaký radioterapeutický postup má být použit v léčbě Hodgkina lymfomu pokročilého stadia?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.9 Pacienti, kteří již zahájili chemoterapii, ale mají na PET/CT-pozitivní zbytkový nádor, mají dostat lokální radioterapii.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊖⊖⊖ (M) ⊕⊖⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊖⊖⊖	↑↑
5.10 Pacienti s pokročilým stadiem, kteří dostali předchozí polychemoterapii a u nichž je indikace pro aditivní radioterapii, mají být ozářeni dávkou 30 Gy.	⊕⊕⊕⊖ Analýzy vztahu dávk-odpověď	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑

### Klinická otázka 22

Má být všem starším pacientům, pacientům s komorbiditami nebo HIV s Hodgkinovým lymfomem nabídnuta léčba v rámci klinické studie?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.1 U starších pacientů, pacientů s komorbiditami a pacientů s HIV asociovaným Hodgkinovým lymfomem nebo nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem by se vždy mělo zvážet zařazení do klinické studie.	EK > 95 %		DDP	

## Klinická otázka 23

### Jak mají být léčeni starší pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech stadií?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.2 U starších pacientů (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem časného stadia by měly být podány 2 cykly ABVD a následně radioterapie technikou „involved site“ (IS) v dávce 20 Gy. Alternativně lze podat i 2x AVD + IS-RT 20 Gy (zejména u pacientů s plicní komorbiditou).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑?
6.3 Starší pacienti (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia by měli být léčeni 2 cykly ABVD a 2 cykly AVD, po kterých následuje radioterapie technikou „involved-site“ (IS-RT) v dávce 30 Gy. Alternativně lze podat u komorbidních nemocných (zejména s plicní toxicitou) i 4x AVD + IS-RT 30 Gy. BEACOPP by neměl být u této skupiny pacientů podáván.	EK > 95 %		DDP	
6.4 U starších pacientů (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia mohou být jako alternativa k ABVD použity i jiné režimy nebo jednotlivé účinné látky jako například gemcitabin následovaný lokalizovanou radioterapií PET+ reziduí lymfomu (> 1,5 cm).	EK > 95 %		DDP	
6.5 U fit starších pacientů (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia by měla být použita polychemoterapie 2 cykly ABVD následována 4 cykly AVD u PET2 negativních pacientů, u PET2 pozitivních nemocných je (po 2x ABVD) indikováno podání 4 cyklů ABVD/AVD (dle individuálního rizika). Následně je indikována radioterapie na reziduum (> 1,5 cm PET+) v dávce až do 30 Gy. BEACOPP by neměl být u této podskupiny podáván.	EK > 95 %		DDP	
6.6 U všech pacientů s Hodgkinovým lymfomem a relevantními komorbiditami by měla být podána monoterapie například gemcitabinem nebo vinorelbinem, alternativně lze také použít samotnou lokalizovanou radioterapii.	EK > 95 %		DDP	
6.7 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinovým lymfomem se může podat vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk, pokud jsou tyto pacienti této léčby schopni (jsou v dobrém fyzickém stavu a bez zásadních doprovodných onemocnění).	EK > 95 %		DDP	
6.8 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinova lymfomu, kteří nejsou schopni vysokodávkované léčby s následnou autologní transplantací kmenových buněk, by se měla podat léčba konvenční chemoterapií, může být zvažena cílená terapie BV, eventuelně inhibitory imunitních kontrolních bodů (PD-1).	EK > 95 %		DDP	
6.9 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinova lymfomu může být podána paliativní radioterapie.	EK > 95 %		DDP	

## Klinická otázka 24

**Jak mají být léčeni pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech stadií dle pohlaví?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.10 U dospělých pacientů s HL není žádných léčebných doporučení specifických dle pohlaví.	EK > 95 %		DDP	

## Klinická otázka 25

**Jak mají být léčeni pacienti s Hodgkinovým lymfomem asociovaným s HIV všech stadií?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.11 U pacientů s Hodgkinovým lymfomem asociovaným s HIV by se mělo postupovat stejným léčebným algoritmem léčby jako u pacientů bez HIV. Protinádorová léčba je podávána současně s antiretrovirovou terapií.	EK > 95 %		DDP	

## Klinická otázka 26

**Jak mají být léčeni pacienti s nodulárním paraganulomem s lymfocytární predominancí?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.12 Pacienti s nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem (NLPHL) stadia IA bez rizikových faktorů mají být léčeni výlučně radioterapií, jako alternativu lze také podat rituximab v monoterapii, v případě totální exstirpace lymfomu je možná i observace.	EK > 95 %		DDP	
6.13 U pacientů s NLPHL stadia IA bez rizikových faktorů má být provedena radioterapie technikou „involved site“ (dávkou 30 Gy) dle indikace radioterapeuta.	EK > 95 %		DDP	
6.14 Pacienti s NLPHL, kteří nemají stadium IA bez rizikových faktorů, mohou být léčeni režimy s rituximabem, včetně kombinace rituximab + chemoterapie (CHOP, ABVD, COP) obvykle do počtu 6 cyklů s následnou „involved site“ radioterapií.	EK > 95 %		DDP	
6.15 U pacientů s NLPHL, u kterých je podezření na recidivu, má být k ověření diagnózy provedena nová biopsie lymfatické uzliny, neboť zde existuje riziko transformace NLPHL do agresivního Nehodgkinova lymfomu.	EK > 95 %		DDP	
6.16 Pacienti s relabujícím NLPHL mohou být léčeni zcela analogicky pacientům s klasickým HL vysokodávkovanou chemoterapií a následnou autologní transplantací kmenových buněk (viz také doporučení v kapitole 7).	EK 75–95 %		DDP	
6.17 Pacienti s relabujícím NLPHL mohou být alternativně k vysokodávkované chemoterapii léčeni také rituximabem nebo jinou anti-CD20-protilátkou nebo v kombinaci s konvenční chemoterapií.	EK 75–95 %		DDP	
6.18 Pacienti s relabujícím NLPHL mohou být léčeni alternativně k vysokodávkované chemoterapii lokalizovanou radioterapií, pokud mají rezervu v ozáření.	EK > 95 %		DDP	

## Klinická otázka 27

**Jak mají být léčeny gravidní pacientky s Hodgkinovým lymfomem všech stadií?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.19 Během celé gravidity má být zajištěna interdisciplinární kooperace specialistů (zvláště gynekologů/porodníků, neonatologů, onkologů a genetiků).	EK > 95 %		DDP	

6.20 Kvůli vysokému riziku (např. vrozených vývojových vad) by mělo být zahájení chemoterapie u pacientek s iniciální diagnózou Hodgkinova lymfomu stanovenou v prvním trimestru, pokud možno odloženo minimálně na začátek 2. trimestru, po celou dobu má být pacientka často klinicky kontrolována.	EK > 95 %	DDP
6.21 Pokud je chemoterapie Hodgkinova lymfomu indikována v průběhu prvního trimestru, má být s pacientkou vedena diskuze ohledně existujících možností a individuálního poměru rizika/benefitu pro matku i dítě.	EK > 95 %	DDP
6.22 Pacientky, u kterých byl diagnostikován Hodgkinův lymfom ve druhém či třetím trimestru, mohou být v principu léčeny chemoterapií. Individuálně má být však ověřeno v úzké interdisciplinární spolupráci s experty, zda není možné vyčkat za častých kontrol se zahájením léčby po porodu.	EK > 95 %	DDP
6.23 Dávky chemoterapeutik by měly být přepočítány na aktuální hmotnost pacientky.	EK > 95 %	DDP
6.24 Předčasnému porodu, zvláště před 32. týdnem gestace, by se mělo vyvarovat.	EK > 95 %	DDP
6.25 Chemoterapie by měla být ukončena nejpozději mezi 35. a 37. týdnem těhotenství, případně 2 týdny před plánovaným porodem.	EK > 95 %	DDP
6.26 Během těhotenství by neměla být prováděna radioterapie.	EK > 95 %	DDP
6.27 Pacientky, které dostávají chemoterapii během těhotenství, mohou absolvovat konsolidační radioterapii po porodu. Mezi ukončením chemoterapie a zahájením radioterapie by neměla uplynout doba delší než 12 týdnů.	EK > 95 %	DDP
6.28 U gravidních pacientek s Hodgkinovým lymfomem má být prováděn častý porodnický monitoring, tzn. provádění ultrazvukového vyšetření s měřením plodu, plodové vody a fetálního dopplerovského měření nad rámec standardních vyšetření v intervalu každé 3 týdny.	EK > 95 %	DDP

## Klinická otázka 28

**Má být použita PET/CT a/nebo histologické vyšetření v diagnostice relabujícího a refrakterního Hodgkinova lymfomu všech stadií?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.1 K diagnóze a určení klinického stadia relabujícího nebo refrakterního Hodgkinova lymfomu má být provedena diagnostická CT s kontrastem, preferováno je celotělové PET/CT vyšetření.	⊕⊕⊕⊕ Specificita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	A 75– 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.2 Pokud je pomocí CT nebo PET/CT zjištěn suspekt relaps/progrese, respektive relabující nebo refrakterní Hodgkinův lymfom, je-li to možné, má být provedeno histologické vyšetření pro potvrzení relapsu/progrese (viz také kapitola Diagnostika a stanovení klinického stadia).	⊕⊕⊕⊕ Specificita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.3 Pokud nelze u relapsu nebo podezření na perzistenci Hodgkinova lymfomu na PET/CT provést histologické ověření, mohou být při zvažování potřeby terapie prováděna průběžná (kontrolní) PET/CT vyšetření.	⊕⊕⊕⊕ Specificita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?



### Klinická otázka 29

Má být provedena PET/CT u pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.4 U pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem má být po salvage terapii před autologní transplantací provedena PET/CT.	⊕⊕⊕⊕ Specificita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.5 Samotná pozitivita PET/CT před plánovanou autologní transplantací nemá vést ani ke zrušení transplantační strategie ani nemá být podnětem změny směrem k alogenní transplantaci.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓↓

### Klinická otázka 30

Má být provedena PET/CT u pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.6 U pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem je možno na ozřejmění remise po autologní transplantaci (u před tím pozitivního nálezu) provést PET/CT.	⊕⊕⊕⊕ Specificita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	0 75–95 %	⊕⊕⊕⊕	?

### Klinická otázka 31

Má být pacientům při relapsu nebo progresi Hodgkinova lymfomu podána vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.7 Pacienti do 60 let bez těžkých komorbidit mají být při relapsu nebo progresi Hodgkinova lymfomu léčeni vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.8 Pacienti nad 60 let v dobrém fyzickém stavu a bez komorbidit mohou být léčeni vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk.	EK > 95 %		DDP	
7.9 Pacienti s pozdní recidivou (alespoň jeden rok) po autologní transplantaci mohou být léčeni druhou autologní transplantací.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 32

Má být pacientům s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací podána reindukční (salvage) chemoterapie?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.10 Pacienti mají dostat před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací reindukční (salvage) terapii.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑

	⊕⊕⊕⊕ (M)			
7.11 Jako reindukční (salvage) terapii by měli pacienti dostat před vysokodávkovanou léčbou dva až tři cykly časově intenzifikované chemoterapie platinovým nebo kombinovaným gemcitabinovým režimem.	⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
7.12 Pacienti, kteří dosáhnou po salvage terapii alespoň stabilní choroby, mají být časně/brzy transplantováni.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.13 Pacienti s progresí po salvage terapii mohou před vysokodávkovanou léčbou dostat alternativní salvage terapii se substancemi bez zkřížené rezistence.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?
7.14 Jako možnou alternativu se může u progresu po reindukci (salvage) podat léčba brentuximab vedotinem nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).	BV ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) Anti-PD1 ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

### Klinická otázka 33

**Jaký režim vysokodávkované léčby před autologní transplantací mají dostat pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.15 Pacienti by měli dostat před autologní transplantací přípravný režim BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan). (event. TEAM, kde je carmustin nahrazen thiotepou)	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.16 Vysoce riziková pacientů mohou být konsolidováni tandemovou transplantací, BEAM jako první a TAM (Total body irradiation, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) nebo BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) jako druhé dávkovací schéma.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

### Klinická otázka 34

**Mají pacienti, kteří jsou vysoce riziková k recidivě Hodgkinova lymfomu (po vysokodávkované léčbě), dostat konsolidační léčbu brentuximab vedotinem?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.17 Vysoce riziková pacientů stran recidivy Hodgkinova lymfomu by měli dostat konsolidační léčbu brentuximab vedotinem.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klinická otázka 35

**Jaké alternativní režimy mohou být použity místo autologní transplantace a u kterých podskupin pacientů s recidivou Hodgkinova lymfomu?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.18 Vybraní pacienti s lokalizovaným pozdním relapsem bez B symptomů a v dobrém celkovém stavu mohou	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?



alternativně k autologní transplantaci být léčeni radioterapií.				
7.19 Pacienti s relapsem po samotné radioterapii mohou být léčeni alternativně k autologní transplantaci intenzivní konvenční chemoterapií (např. BEACOPPeskalo vaný pro pacienty pod 60 let) a ozáření reziduí.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?
7.20 Pacienti, u nichž nepřichází do úvahy transplantace, by měli být léčeni brentuximab vedotinem, chemoterapií, radioterapií, nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).	<b>Radioterapie</b> ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) <b>Chemoterapie (gemcitabin)</b> ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) <b>Brentuximab vedotin</b> ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) <b>Anti-PD1</b> ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klinická otázka 36

**Mají být pacienti s relapsem nebo progresí Hodgkinova lymfomu po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk léčeni brentuximab vedotinem nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem)?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.21 Pacienti s relapsem nebo progresí po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk by měli být léčeni brentuximab vedotinem nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).	BV ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) <b>Anti-PD1</b> ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klinická otázka 37

**Má být u pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem podána alogenní transplantace kmenových buněk?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.22 Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem, kteří už byli autologně transplantováni, nebo jsou k autologní transplantaci nevhodní, kteří dosáhli po poslední léčbě alespoň parciální odpověď a jsou v dobrém celkovém stavu, mohou být léčeni přípravným režimem s redukovanou intenzitou a alogenní transplantací kmenových buněk. U těchto pacientů se zvláště doporučuje zařazení do klinické studie. Indikace, typ transplantace a volba přípravného režimu je v pravomoci transplantačního centra.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

### Klinická otázka 38

Jak má být pacient s Hodgkinovým lymfomem informován o komplementární a/nebo alternativní léčbě v procesu rozhodování o typu léčby?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.1 Všichni pacienti by měli být dotázáni, zda požadují komplementární nebo alternativní léčbu. Pacienti, kteří vyžadují tento postup, mají být upozorněni na možná rizika a také na interakce se standardní terapií.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 39

Mají být provozovány sportovní aktivity během a po léčbě pacientů s Hodgkinovým lymfomem?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.2 Sportovní aktivity by měly být provozovány během léčby a po jejím ukončení.	⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (kvalita života) ⊕⊕⊕⊕ (funkčnost) ⊕⊕⊕⊕ (deprese) ⊕⊕⊕⊕ (strach) ⊕⊕⊕⊕ (únava) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Klinická otázka 40

Má být během léčby pacientům s Hodgkinovým lymfomem podána antibiotická profylaxe?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.3 Při ABVD schématu chemoterapie by neměla být antibiotická profylaxe rutinně doporučována.	⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (Febrilita) ⊕⊕⊕⊕ (Bakteriémie)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓?
8.4 Při schématu eBEACOPP by měla být podána antibiotická profylaxe kotrimoxazolem během celého průběhu léčby. Při neutropenii by navíc měla být podána profylaxe fluorochinolony 2. nebo 3. generace.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 41

Mají být podány růstové faktory jako podpůrná léčba pacientům s Hodgkinovým lymfomem?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.5 Při ABVD terapii Hodgkinova lymfomu by G-CSF nemělo být použito k primární profylaxi.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (FN)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓?
8.6 Při BEACOPP eskalovaný terapii Hodgkinova lymfomu G-CSF mají být podány jako podpůrná léčba.	⊕⊕⊕⊕ (I) ⊕⊕⊕⊕ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8.7 Při léčbě relapsu Hodgkinova lymfomu vysokodávkovanou terapií s autologní transplantací	⊕⊕⊕⊕ (Q)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑

kmenových buněk G-CSF mají být podány jako podpůrná léčba.	⊕⊕⊕⊕ (NÚ)			
8.8 Při AVD-A terapii Hodgkinova lymfomu se mají podat G-CSF.	Vytvořeno českým autorským týmem		⊕⊕⊕⊕	↑?
8.9 Erythropoetin nemá být podáván jako podpůrná léčba během primární léčby nebo léčby relapsu Hodgkinova lymfomu.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (MS) ⊕⊕⊕⊕ (T) ⊕⊕⊕⊕ (Q) ⊕⊕⊕⊕ (APE)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓↓

### Klinická otázka 42

Mají pacienti s Hodgkinovým lymfomem dostávat výlučně ozářené transfuzní přípravky ?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.10 U pacientů s HL má být zvážena aplikace ozářených transfuzních přípravků.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 43

Má pacient s Hodgkinovým lymfomem s neuropatickými vedlejšími účinky vysadit léčbu?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.11 Při nástupu neuropatických vedlejších účinků v souvislosti s léčbou vinca-alkaloidy (např. vinkristinem) a brentuximab vedotinem se má zvážit jejich redukce dávky nebo vysazení.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 44

Má být během léčby u pacientů s Hodgkinovým lymfomem aplikovaná antikoncepce?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.12 Během léčby má být aplikována dvoubariérová antikoncepce.	EK > 95 %		DDP	
8.13 Po ukončení léčby by mělo být o antikoncepci rozhodnuto individuálně, nikoli paušálně.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 45

Jaká opatření platí pro zachování fertility u dospělých pacientek a pacientů?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.14 Doporučení k zachování fertility u dospělých pacientek s Hodgkinovým lymfomem má zohledňovat věk a potenciální gonadální toxicitu léčby (v závislosti na dávce, účinných látkách a režimu chemoterapie, eventuálně radioterapie).	Viz 8.15 a 8.16	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8.15 Měly by být zváženy následující postupy týkající se léků a metod reprodukční medicíny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Analoga gonadotropin releasing hormonu (GnRH) spolu s kombinovanou hormonální kontracepcí nebo estrogeny transdermálně</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ Obnovení menstruace ≤ 12 měsíců ⊕⊕⊕⊕ Obnovení menstruace > 12 měsíců ⊕⊕⊕⊕	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

	<p>Ovulace ⊕⊕⊕⊕ Těhotenství ⊕⊕⊕⊕ Ovariální insuficience ⊕⊕⊕⊕ Návaly ⊕⊕⊕⊕ Vaginální suchost</p>			
8.16 Měly by být zváženy následující metody reprodukční medicíny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryokonzervace oplodněných/neoplozených oocytů</li> <li>Zamražení ovariální tkáně</li> </ul>	<p>⊕⊕⊕⊕ Těhotenství ⊕⊕⊕⊕ Počet oocytů</p>	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
8.17 Každý pacient nezávisle na stadiu choroby má být informován před zahájením léčby o možnosti kryoprezervace spermatu.	<p>⊕⊕⊕⊕ Těhotenství</p>	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8.18 Jestliže nelze získat spermie z ejakulátu, existuje pro kryokonzervaci možnost extrakce spermií z tkáně varlat.	<p>⊕⊕⊕⊕ Počet spermatocytů</p>	0 > 95 %		?

#### Klinická otázka 46

Jak má probíhat komunikace stran onemocnění mezi pacientem s Hodgkinovým lymfomem a ošetřujícím lékařem?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.19 Komunikace stran onemocnění, léčby a účinků léčby má probíhat mezi pacientem, lékařem případně ošetřujícím personálem před, během i po ukončení léčby.	EK > 95 %		DPP	

#### Klinická otázka 47

Jaká doporučení týkající se chování/návyků mají být komunikována pacientům s Hodgkinovým lymfomem?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.20 Na základě zvýšeného rizika sekundárních solidních nádorů, zvláště bronchiálního karcinomu, se má pacientům důrazně doporučit, aby nekouřili. Mají být odkázáni na strukturovaný odvykací program pro kuřáky.	EK > 95 %		DPP	

#### Klinická otázka 48

Jaká doporučení týkající se následné rehabilitace po ukončení léčby mají být komunikována pacientům s Hodgkinovým lymfomem?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.21 Po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu má být všem pacientům nabídnuta léčebná rehabilitace (lázeňská péče), tak aby bylo zajištěno začlenění do pracovního i společenského života.	EK > 95 %		DPP	

## Klinická otázka 49

**Jak mají být plánovány kontroly pro asymptomatické pacienty po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.1 Asymptomatictí pacienti mají být sledováni každé tři měsíce po dobu dvou let (4x ročně), poté každých šest měsíců do čtvrtého roku (včetně) a jedenkrát ročně od pátého roku dále.	EK > 95 %		DPP	
9.2 Při každém kontrole má být odebrána důkladná anamnéza. Pozornost by měla být věnována zvláště přítomnosti B symptomů nebo výskytu zvětšených uzlin.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.3 Při každé kontrole má být provedeno celkové fyzikální vyšetření s palpací periferních uzlin a břicha.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.4 V rámci kontroly se má provést vyšetření krevního obrazu, CRP, sedimentace erytrocytů.	EK > 95 %		DPP	
9.5 U asymptomatických pacientů v kompletní remisi bez klinického podezření na relaps by se neměla rutinně provádět CT v rámci kontrol ani PET/CT (riziko falešně pozitivního nálezu).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.6 Rutinní rentgenové vyšetření hrudníku by nemělo být u asymptomatických součástí pravidelných kontrol.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.7 Při klinickém podezření na relaps se má zajistit CT nebo PET/CT a dle možností také histologická verifikace.	EK > 95 %		DPP	
9.8 Při podezření na recidivu dle zobrazovacích vyšetření má být provedeno histologické ověření. (viz také Histologická diagnostika a Léčba relapsu).	EK > 95 %		DPP	

## Klinická otázka 50

**Jaká opatření mají být doporučena ve vztahu k prevenci lymfomu a jeho časnému zjištění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.9 Pacienti s Hodgkinovým lymfomem, kteří přežívají dlouhodobě, mají být nabádáni, aby všichni využili nabídku screeningových vyšetření na časně zjištění rakoviny.	EK > 95 %		DDP	
9.10 Pacienti s Hodgkinovým lymfomem, kteří přežívají dlouhodobě, mají být nabádáni, aby přestali kouřit.	EK > 75–95 %		DDP	
9.11 Počínaje 8 let od ukončení radioterapie nebo od 40 let věku (dle toho, co nastane dříve), mají být zahájeny pravidelné intenzivní preventivní kontroly (klinické a ultrazvukové vyšetření, eventuelně mamografie) 1x ročně.	EK > 75–95 %		DDP	
9.12 Samovyšetření prsu, klinické vyšetření prsu ani ultrazvukové vyšetření nepostačují jako jediná metoda screeningu rakoviny prsu u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu v rámci prevence sekundárních neoplázií.	EK > 75–95 %		DDP	
9.13 Klinické vyšetření prsu, což znamená inspekce, palpce prsu a posouzení lymfatické drenáže, by mělo být	EK > 95 %		DDP	

21

nabídnuto v rámci zákonného screeningu časných nádorů ženám do věku 30 let.			
9.14 Klinické vyšetření prsu a axily nemá být doporučeno jako jediná metoda časného screeningu rakoviny prsu.	EK > 95 %		DDP
9.15 Ženám, které měly v době iniciální diagnózy Hodgkinova lymfomu < 30 let a byly zářeny na oblast hrudníku, by mělo být nabídnuto od 8 let od ukončení léčby účast na intenzivním screeningovém vyšetření ve specializovaném centru gynekologické/onkogynekologické péče např. v rámci univerzitních nemocnic (zahrnující optimálně roční vyšetření mamografické i MRI nebo alternativně mamografii a UZV).	⊕⊕⊕⊕ (SN)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕ ↑?
9.16 Ženy, které měly v době iniciální diagnózy Hodgkinova lymfomu mezi 30 a 41 lety a byly zářeny na oblast hrudníku, nemají být zařazeny do intenzivního screeningového programu ve specializovaném centru. Sledování možno u registrujícího gynekologa.	EK > 95 %		DDP

### Klinická otázka 51

**Jaká opatření mají být doporučena k prevenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?**

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.17 Příznaky ischemické srdeční choroby, srdeční insuficience nebo onemocnění chlopní mají být zjišťovány při každém kontrolním vyšetření v rámci sledování u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (OT)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.18 Poslech srdce by měl být součástí fyzikálního vyšetření při každé kontrole v rámci sledování po léčbě.	EK > 95 %		DDP	
9.19 Přítomnost klasických rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (ICHS) a srdečního selhání by měla být zjišťována.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.20 V případě přítomnosti kardiovaskulárních rizikových faktorů má být péče dle aktuálních léčebných doporučení.	EK > 95 %		DDP	
9.21 Asymptomatictí pacienti s ≥ 2 kardiálními rizikovými faktory, kteří absolvovali ozáření na oblast mediastina a/nebo dostali léčbu s antracykliny, by měli mít od 10 let po ukončení léčby každých 5 let echokardiografii, EKG, stejně jako screening ICHS.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.22 Asymptomatictí pacienti věku < 45 let v době iniciální diagnózy s žádným nebo jedním kardiálním rizikovým faktorem, kteří byli léčeni ozářením oblasti mediastina ≥ 20 Gy bez antracyklinů, by měli mít po 10 letech echokardiografii, EKG, stejně jako vyšetření na ICHS.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.23 Asymptomatictí pacienti věku < 45 let v době iniciální diagnózy, s žádným nebo jedním kardiálním rizikovým faktorem, ozářením ≥ 20 Gy na oblast mediastina a antracykliny by měli mít po 5 letech echokardiografii a EKG. Po 10 letech by měli mít také vyšetření na ICHS.	EK > 95 %		DDP	
9.24 U asymptomatických pacientů bez ozáření, avšak léčených antracykliny, by mělo být provedeno po 10 letech	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

22



ECHO, EKG, stejně jako vyšetření na ICHS.	(OT)			
9.25 Při nevýrazném nálezů má být opakováno vyšetření po 5 letech.	EK > 95 %		DDP	
9.26 U pacientů s kardiálními příznaky nebo odchylkami má následovat ihned další vhodné došetření.	EK > 95 %		DDP	
9.27 K diagnostice ICHS se má využít diagnostický algoritmus odpovídající národním doporučením.	EK > 95 %		DDP	
9.28 K diagnostice srdeční nedostatečnosti by měly být v rámci ECHO hodnoceny systolická i diastolická funkce.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.29 Při stávajícím srdečním onemocnění má být toto léčeno dle aktuálních doporučení.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 52

Jaká opatření mají být doporučena k prevenci onemocnění štítné žlázy u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.30 Rutinní anamnéza v rámci následné péče má obsahovat symptomy hypo- nebo hypertyreózy.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.31 Po ozáření, které mohlo zasahovat i štítnou žlázu, má být provedeno stanovení TSH jedenkrát ročně.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.32 Léčba poruch štítné žlázy má být vedena dle aktuálních medicínských standardů.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 53

Jaká opatření mají být doporučena k prevenci plicních onemocnění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.33 V rámci následné péče má anamnéza obsahovat dotaz na příznaky plicní fibrózy.	EK > 95 %		DDP	
9.34 Vyšetření plicních funkcí včetně difuzní kapacity by mělo být provedeno 12 měsíců od ukončení terapie, která obsahovala bleomycin a/nebo ozáření mediastina a/nebo plíce.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.35 Vyšetření plicních funkcí včetně difuzní kapacity má být provedeno u pacientů s příznaky postižení plic.	EK > 95 %		DDP	
9.36 Rentgenové vyšetření hrudníku má být provedeno u pacientů s příznaky postižení plic.	EK > 95 %		DDP	

### Klinická otázka 54

Jaká opatření mají být doporučena k prevenci gonadálních poruch u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.37 Pacientky a pacienti mají být dotázáni ohledně přání mít děti a dle tohoto přání jim má být poskytnuta konzultace gynekologa/androloga nebo specialisty reprodukční medicíny.	⊕⊕⊕⊕ Těhotenství ⊕⊕⊕⊕ Plodnost ⊕⊕⊕⊕	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑

	<b>Primární ovariální insuficience</b>			
9.38 Pacientky mají být dotázány na poruchy menstruačního cyklu a při odchylkách mají být referovány gynekologovi k další diagnostice a léčbě.	⊕⊕⊕⊕ <b>Sekundární amenorrhoea</b>	<b>A</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.39 Pacientky mají být dotázány na symptomy předčasné menopauzy (poruchy menstruačního cyklu) při odchylkách mají být referovány gynekologovi nebo endokrinologovi k další diagnostice a poradenství.	⊕⊕⊕⊕ <b>Předčasná menopauza</b>	<b>A</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.40 Pacienti mají být dotazováni na projevy nedostatku testosteronu. Při podezření mají být kontrolovány hladiny (testosteronu), dle situace i spermogram. Při odchylkách mají být referováni k endokrinologovi či andrologovi.	⊕⊕⊕⊕ <b>Nedostatek testosteronu</b>	<b>A</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑



## Seznam zkratk

95% CI	95% interval spolehlivosti
ABV	adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin
ABVD	adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin
ABVD-A nebo ABVD-BV	adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin + Adcetris®/brentuximab vedotin
ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
AMH	antimülleriánský hormon
AP	předozadní projekce na RTG
ART	antiretrovirové léky
ASH	Americká společnost pro hematologii (American Society of Hematology)
AST	aspartátaminotransferáza
AV	adriamycin=doxorubicin, vinblastin
AVD	adriamycin=doxorubicin, vinblastin a dakarbazin
AVD-A nebo AVD-BV	adriamycin=doxorubicin, vinblastin a dakarbazin + Adcetris®/brentuximab vedotin
BAM	busulfan, cytarabin, melfalan
BEAM	karmustin, etoposid, cytosin-arabinosid, melfalan
BNLI	Britská národní lymfomová skupina (British National Lymphoma Investigation)
BrECADD	adriamycin=doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid, brentuximab vedotin, dexametazon, dakarbazin
BrECAPP	adriamycin=doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid, brentuximab vedotin, prednison, prokarbazin
BV	brentuximab vedotin
CBV	cyklofosfamid, karmustin, etoposid
CBV-Mx	cyklofosfamid, karmustin, etoposid, mitoxantron
cHL	klasický Hodgkinův lymfom
CIRS	kumulativního skóre komorbidit (cumulative illness rating score)
COP	cyklofosfamid, vinkristin, prednison
COPP	cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison
CR	kompletní remise
CT	RTG počítačová tomografie
CTCAE	úroveň hematologické toxicity (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTV	klinický cílový objem (clinical target volume)
DHAP	rituximab, dexametazon, cytarabin, cisplatina
eBEACOPP	nebo adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednison, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF
BEACOPP <sup>eskalovaný</sup>	
EBMT	Evropská společnost pro transplantace kostní dřeně
EBVP	epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednison
EF	„extended field“
EFS	přežití bez události
ECHO	echokardiogram
EKG	elektrokardiografie
EORTC	Evropská organizace pro výzkum a léčbu rakoviny, European Organisation for Research and Treatment of Cancer
F-18-FDG	( <sup>18</sup> F)-fluordeoxyglukóza
FFP	míra pacientů bez první progrese (Freedom from First Progression)
FFTF	přežití bez selhání léčby

FIL	Italská nadace pro studium lymfomů (Italian Foundation for Lymphoma Study)
FSH	folikulostimulační hormon
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GDP	gemcitabin, dexamethason, cisplatina
GELA	Studijní skupina adultních lymfomů (Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte)
GGT	gama-glutamyltransferáza
GHSG	německá studijní skupina pro Hodgkinův lymfom
GM-CSF	Granulocyte-Monocyte-colony-stimulating factor
GnRH	gonadotropin releasing hormon
GTV	objemů lymfomu před zahájením chemoterapie (gross tumor volume)
GvHD	reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease)
HIV	lidský virus imunitní nedostatečnosti
HL	Hodgkinův lymfom
HR	hazard ratio
CHMG	Cochrane skupina pro hematologické malignity (Cochrane Hematological Malignancies Group)
CHOP	cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison
ICE	ifosfamid, karboplatina, etoposid
IF	„involved field“
IGEV	ifosfamid, gemcitabin, prednisolon, vinorelbin
ILROG	Mezinárodní skupina pro radioonkologii lymfomů, International Lymphoma Radiation Oncology Group
IMRT	ozáření modulované intenzity (intensity modulated radiotherapy)
IPI	International Prognostic Index
IPS	International Prognostic Score
IS	„involved site“
KDP	klinický doporučený postup
LD	typ Hodgkinova lymfomu s lymfocytární deplecí
LDH	laktátdehydrogenáza
LH	luteinizační hormon
LR	typ Hodgkinova lymfomu bohatý na lymfocyty
LYSA	Asociace pro studium lymfomů (Lymphoma Study Association)
MASCC	Nadnárodní asociace podpůrné onkologické péče (Multinational Association of Supportive Care in Cancer)
MC	smíšený typ Hodgkinova lymfomu
MMAE	monomethylauristatin E
MMT	velký mediastinální tumor
MOPP	mechlorethamin, vinkristin, prokarbazin, prednison
MRI	magnetická rezonance
NCRI	Národní institut pro výzkum rakoviny (National Cancer Research Institute)
NHL	Nehodgkinův lymfom
NLPHL	nodulární lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom
NPV	negativní prediktivní hodnota
NS	nodulárně sklerotický typ Hodgkinova lymfomu
ORR	Overall response rate (celková léčebná odpověď)
OS	celkové přežití
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	hybridní pozitronová emisní tomografie s výpočetní tomografií
PET/MRI	hybridní pozitronová emisní tomografie s magnetickou rezonancí
PFS	přežití bez progresu

PVAG	prednison, vinblastin, doxorubicin, gemcitabin
RCT	randomizovaná kontrolovaná studie
RR	relativní riziko (risk ratio)
RT	radioterapie
RTG	rentgenové vyšetření
SE	sedimentace erytrocytů
SFGM	Francouzské společnosti pro transplantaci kostní dřeně (Société Française de Greffe de Moelle)
SIR	standardized infection ratio
SMD	standardní průměrný rozdíl (standardized mean difference)
β-hCG	lidský choriový gonadotropin
Stanford V	mechlorethamin, doxorubicin, vinkristin, bleomycin, vinblastin, etoposid, prednison
TAM	celotělové ozáření, tj. total body irradiation, cytarabin, melfalan
TRM	mortalita asociovaná s léčbou (therapy associated mortality)
TSH	Thyreotropní hormon
VEBEP	vinblastine, etoposid, bleomycin, epirubicin, prednison
WHO	Světová zdravotnická organizace

Pozn.: pokud se v textu KDP vyskytuje PET/CT a není uvedeno jinak, rozumí se použití radiofarmaka (<sup>18</sup>F)-fludeoxyglukózy. Za alternativu lze v případě dostupnosti považovat PET/MRI, doporučení jsou pro obě modality identická.

## Východiska

Potřeba stanovení klinických standardů péče po stránce diagnostiky, léčby a podpůrné péče vznikla před velmi dlouhou dobou. S rozvojem moderních sofistikovaných technologií a nových zpravidla cílených léčiv působících selektivně je tato potřeba stále naléhavější, neboť ruku v ruce s tímto vývojem stoupá jednak ekonomická náročnost ale i náročnost na specializaci v rámci jednotlivých částí léčebné péče a také potřeba široké multioborové spolupráce. Vzhledem k zapojení velkého množství různých specialistů-zdravotníků, dále zástupců poskytovatelů zdravotní péče se svým adekvátním zázemím, plátců zdravotní péče a také pacientů je důležité poskytnout všem stranám návody, které představují kvalitní standardní postupy akceptované vědeckými komunitami.

Tento klinický doporučený postup (KDP) vzniká adaptací zdrojového KDP „Leitlinie S3 Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ (Doporučený postup pro diagnostiku, terapii a následnou péči o pacienty s Hodgkinovým lymfomem), verze 3.1 z března 2022.<sup>1</sup>

## Cíle a rozsah KDP

Primárním cílem KDP je nabídnout a optimalizovat ucelenou koncepci diagnostiky, léčby a následné péče o pacienty s Hodgkinovým lymfomem, která bude založena na vědecky podložených standardech, ale bude také individuálně přizpůsobitelná, tak aby umožnila kvalitní individualizovaný léčebný proces pro nově diagnostikované i relabované pacienty. Prostřednictvím KDP má být dosaženo prodloužení celkového přežití, minimalizace akutní i pozdní toxicity a zlepšení kvality života.

## Cílová skupina

Primární cílovou skupinou KDP jsou lékaři a příslušníci dalších profesí ve zdravotnictví, kteří léčí pacienty s Hodgkinovým lymfomem nebo o ně pečují dlouhodobě v rámci následné péče. Jsou to tedy jmenovitě onkologové, hematologové, patologové, radioterapeuti, radiologové, nukleární lékaři, radiační onkologové, psychologové, internisté a ošetrovatelský personál. Tento KDP je platný pro ambulantní provozy, stacionáře, pečovatelský a rehabilitační sektor.

Cílovou skupinou jsou také pacienti s Hodgkinovým lymfomem ode dne svých 18. narozenin, kteří by měli přímo profitovat z optimalizovaných opatření, zvláště pacienti, kteří nemohou být léčeni v klinických studiích.

Dalšími cílovými skupinami KDP jsou:

- Odborné společnosti
- Rozhodovací zdravotně-politické autority
- Nemocnice
- Zdravotní pojišťovny a další smluvní plátcí zdravotní (integrované) péče
- Zařízení/instituce zajišťující kvalitu péče

## Doba platnosti a pravidla aktualizace

Klinický doporučený postup je platný až do další aktualizace, jeho platnost je povolena na maximálně 2 roky. U zdrojového KDP jsou předpokládány pravidelné aktualizace ve smyslu konceptu živých

28

guidelines (= Living-Guideline-Konzeptes) každoročně s odpovídajícími změnami a doplnění nových doporučení a jejich schválením. Poslední obsahové přepracování předkládaného KDP proběhlo v říjnu 2021 a bylo doplněno o formální úpravy v březnu 2022.

## Epidemiologická analýza

Analýza vychází z dat spravovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou shromažďována v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotnických registrů. Byla zhodnocena celková zátěž novotvarů mízní a krvetvorné tkáně v České republice za období let 2011–2018.

Epidemiologická data týkající se hematologických malignit v České republice vykazují významné trendy, které nevyhnutelně vedou k růstu počtu léčených pacientů: Incidence narůstá ročně o +1,2% (meziroční změna v trendu 2014–2018) a to i při stagnující mortalitě znamená výrazný nárůst prevalence těchto onemocnění (ročně +3,9%). Jelikož jde z velké části o chronické pacienty vyžadující dlouhodobou až doživotní léčbu, narůstají tím progresivně i s ní spojené náklady. (Obrázek 1)

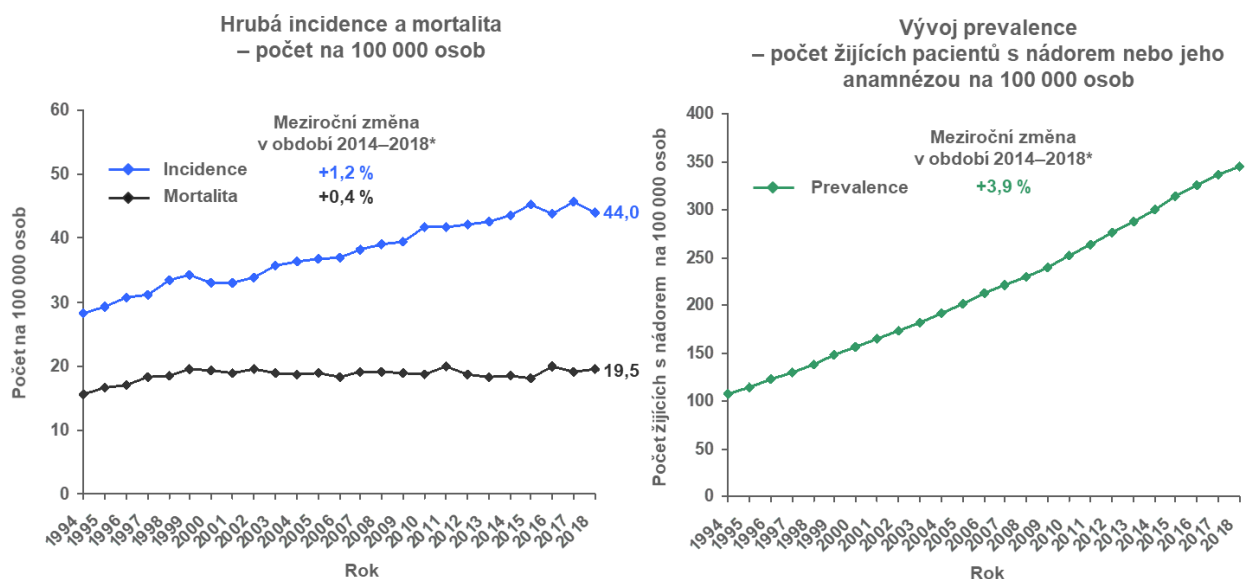
**Obrázek 1. Novotvary mízní nebo krvetvorné tkáně v ČR**

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Meziroční změna 2014–2018*
Incidence	4 380	4 425	4 469	4 588	4 774	4 624	4 830	4 675	+1,2 %
Mortalita	2 088	1 974	1 931	1 934	1 908	2 098	2 030	2 067	+0,4 %
Prevalence	27 680	28 976	30 243	31 613	33 108	34 330	35 673	36 722	+3,9 %

\* Meziroční změna je hodnocena na základě lineární trendu

V roce 2018 bylo v ČR nově diagnostikováno 4 675 pacientů s novotvarem mízní nebo krvetvorné tkáně. V roce 2018 zemřelo v ČR 2 067 osob v souvislosti s novotvarem mízní nebo krvetvorné tkáně. Celkem k 31. 12. 2018 v ČR žilo 36 722 osob s novotvarem mízní nebo krvetvorné tkáně nebo s minulostí tohoto onemocnění. (Obrázek 2)

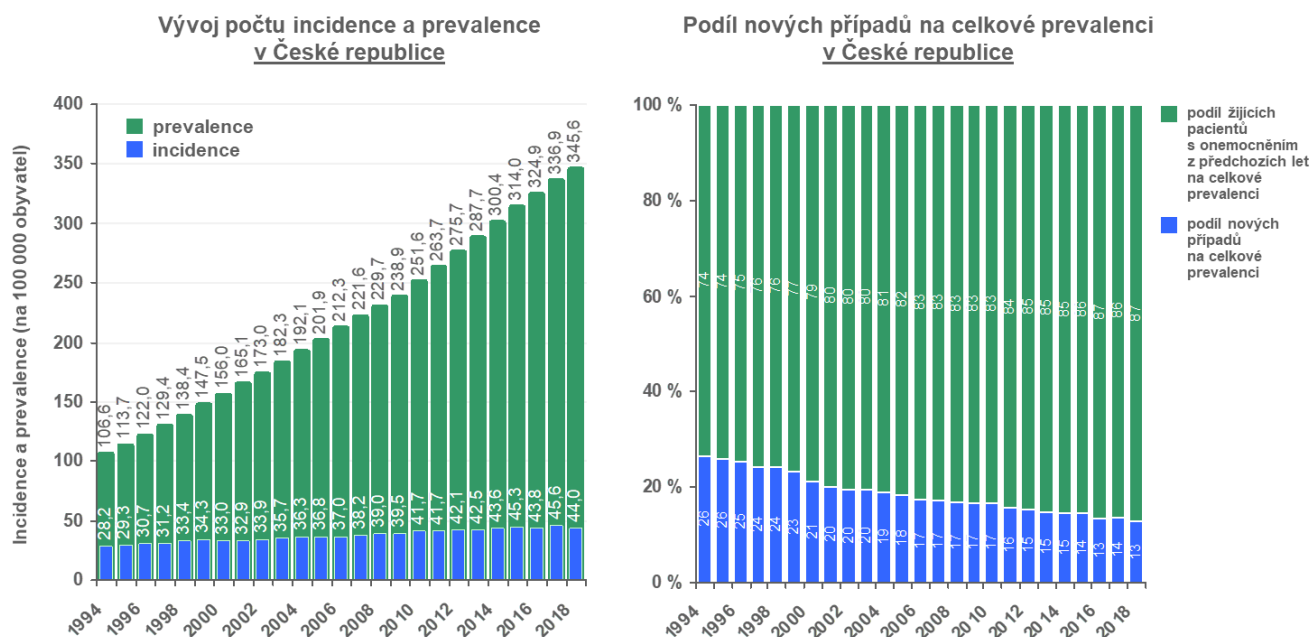
**Obrázek 2. Trendy incidence, mortality a prevalence novotvarů mízní a krvevorné tkáně**



\* Meziroční změna je hodnocena na základě lineárního trendu

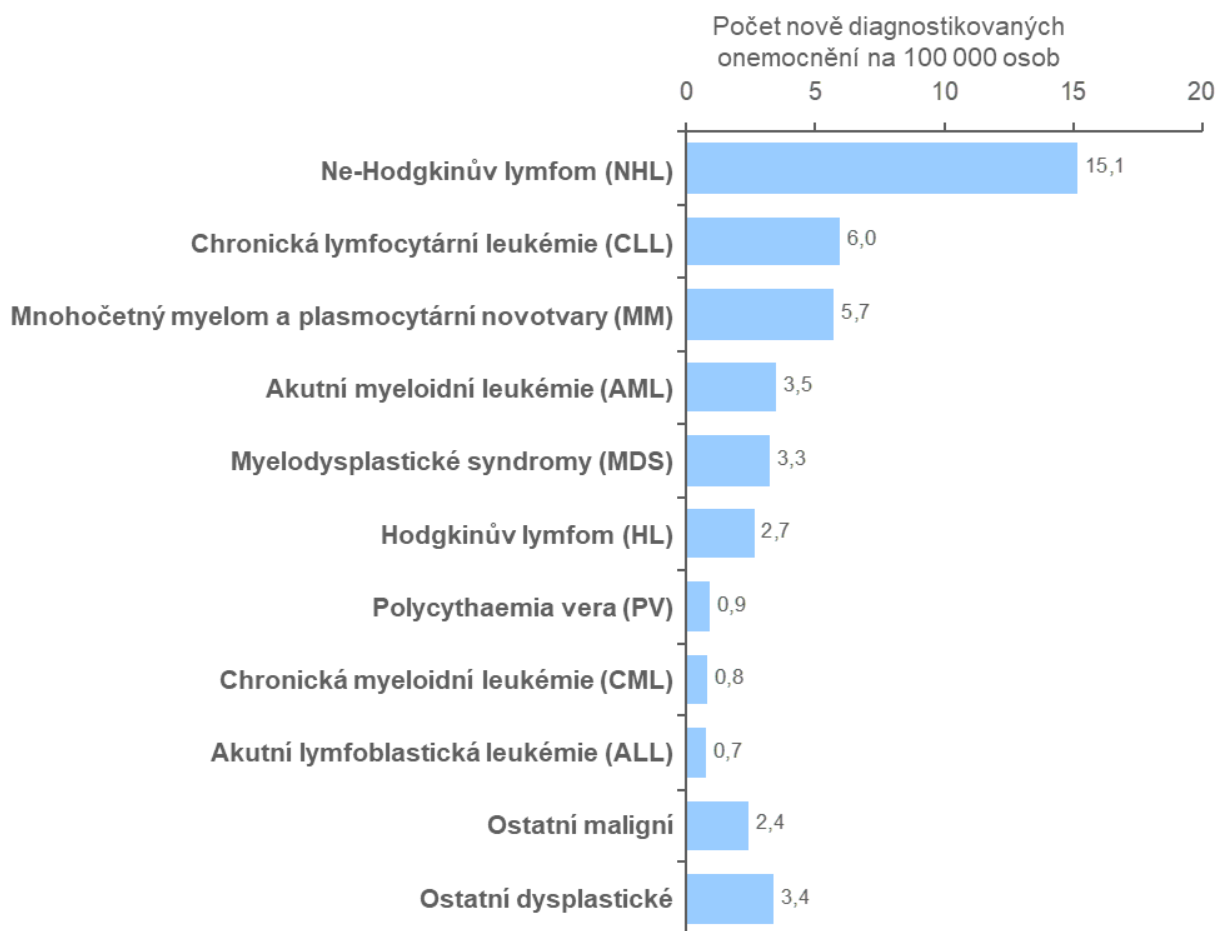
Incidence (tedy počet nově zjištěných onemocnění) novotvarů mízní a krvevorné tkáně v České republice setrvale roste. V roce 2018 bylo v ČR nově diagnostikováno 4 675 onemocnění, což je 44,0 na 100 000 osob. Mortalita na novotvary mízní a krvevorné tkáně (tedy počet zemřelých) v České republice stagnuje. V roce 2018 v ČR zemřelo na novotvary mízní a krvevorné tkáně 2 067 osob, což je 19,5 na 100 000 osob. Prevalence (tedy počet žijících osob s onemocněním nebo jeho historií k 31. 12. daného roku) novotvarů mízní a krvevorné tkáně v České republice výrazně roste. K 31. 12. 2018 žilo v ČR 36 722 osob s tímto onemocněním, což je 346 na 100 000 osob. (Obrázek 3)

**Obrázek 3. Přehled podílu incidence na prevalenci novotvarů mízní a krevetvorné tkáně**



Incidence (počet nově zjištěných případů) novotvarů mízní a krevetvorné tkáně přepočtená na 100 000 obyvatel v České republice vykazuje ve sledovaném období mírně rostoucí trend, v posledních letech s náznakem stagnace. Prevalence (počet žijících osob s onemocněním nebo jeho historií k 31. 12. daného roku) v ČR ve sledovaném období setrvale roste. Roční podíl nově zjištěných případů na celkové prevalenci v ČR klesá. V roce 1994 tvořily nové případy 26,5 % celkového objemu pacientů z ČR, v roce 2018 je to 12,7 %.

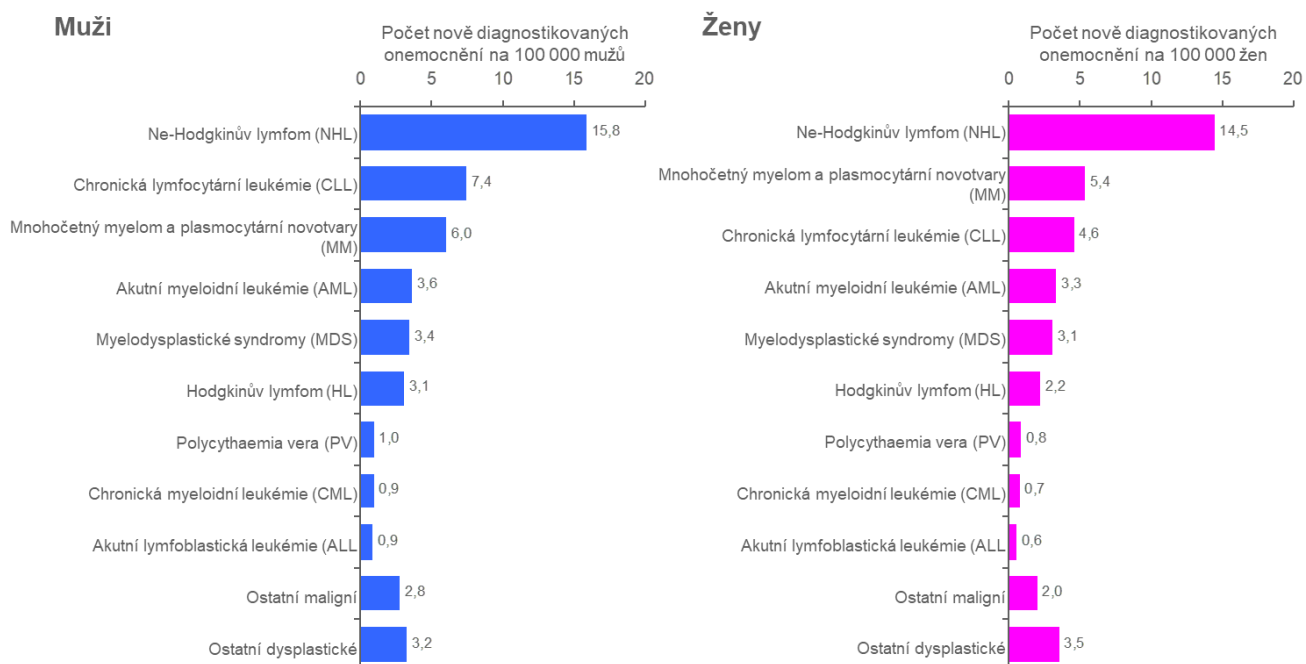
Obrázek 4. Incidence novotvarů mízní a krvetvorné tkáně v České republice v letech 2014–2018



Nejčastějšími novotvary mízní a krvetvorné tkáně byly v letech 2014–2018 v České republice Ne-Hodgkinův lymfom (NHL), chronická lymfocytární leukémie (CLL) a mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary (MM). (Obrázek 4)

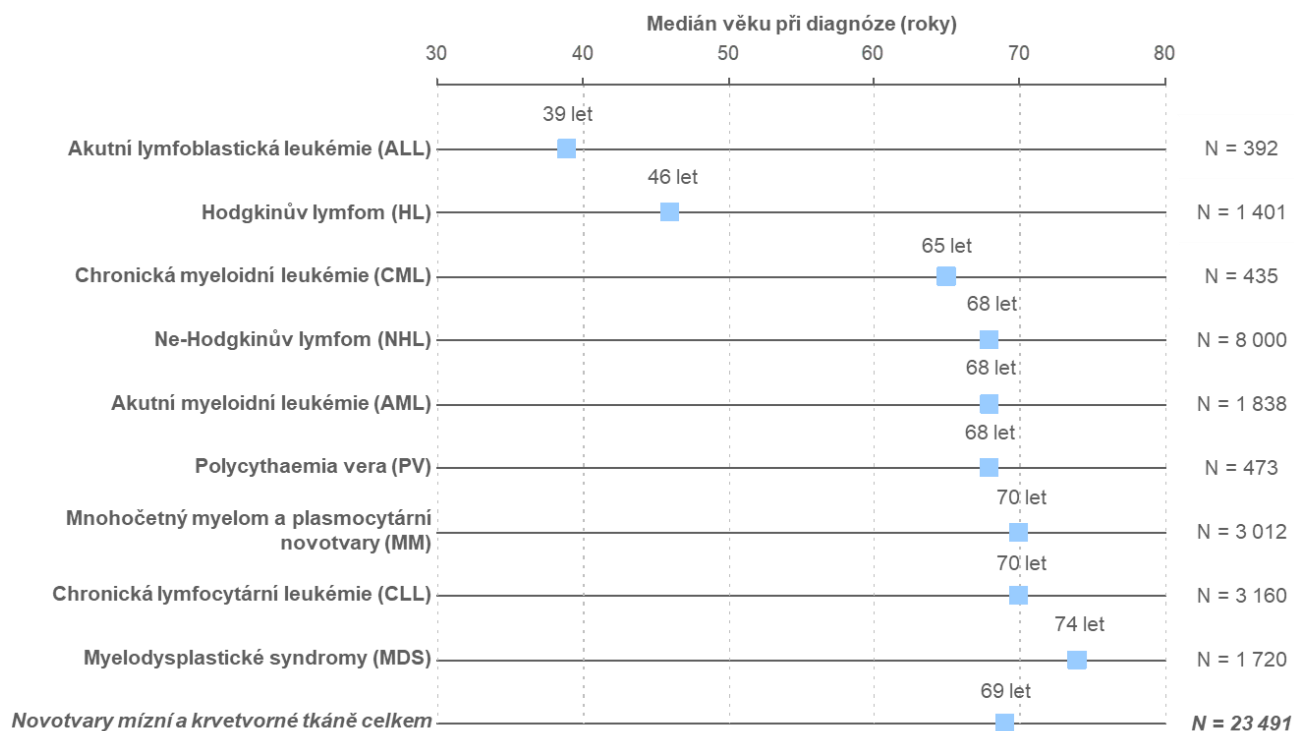


**Obrázek 5. Incidence novotvarů mízní a krvevorné tkáně v ČR podle pohlaví v letech**



Nejčastějšími novotvary mízní a krvevorné tkáně byly v letech 2014–2018 u mužů v České republice Ne-Hodgkinův lymfom (NHL), chronická lymfocytární leukémie (CLL) a mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary (MM), u žen pak Ne-Hodgkinův lymfom (NHL), na 2. místě mnohočetný myelom a plasmocytární novotvary (MM) a na 3. místě chronická lymfocytární leukémie (CLL). (Obrázek 5)

**Obrázek 6. Věk pacientů s novotvory mízní a krvevorné tkáně v České republice**



Věk pacientů se u jednotlivých diagnóz novotvarů mízní a krvevorné tkáně liší. Nejnižší střední věk je v ČR zaznamenán u akutní lymfoblastické leukémie (ALL) a Hodgkinova lymfomu (HL), nejvyšší střední věk je zjištěn u myelodysplastických syndromů (MDS), chronické lymfocytární leukémie (CLL) a mnohočetného myelomu a plasmocytárních novotvarů (MM). (Obrázek 6)

## Guideline (klinické) otázky/oblasti

---

Klinický doporučený postup se zabývá komplexním přístupem k nemocným s Hodgkinovým lymfomem a je zaměřen na níže uvedené guideline (klinické) oblasti:

1. Jaká diagnostická vyšetření mají být provedena při výskytu příznaků potenciálně souvisejících diagnózou Hodgkinova lymfomu?
2. Jakými metodami má být stanovena histologická diagnóza Hodgkinova lymfomu?
3. Jakými dalšími metodami má být stanovena diagnóza Hodgkinova lymfomu?
4. Jaký klasifikační systém má být použit při diagnostice Hodgkinova lymfomu?
5. Má být provedena PET/CT při diagnostice Hodgkinova lymfomu?
6. Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem časného stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?
7. Má být v léčbě Hodgkinova lymfomu časných stádií provedena kombinovaná chemoradioterapie nebo samotná radioterapie/chemoterapie?
8. Jaký typ chemoterapie má být podán u Hodgkinova lymfomu časných stádií?
9. Má být u Hodgkinova lymfomu časných stádií po chemoterapii provedena radioterapie (cílový objem a dávka)?
10. Jaká radioterapeutická technika má být použita u Hodgkinova lymfomu časných stádií?
11. Jaké postupy použít pro šetření rizikových orgánů během radioterapie u Hodgkinova lymfomu časných stádií?
12. Má být u Hodgkinova lymfomu časných stádií použita protonová terapie?
13. Má být v dalším rozhodování o léčbě u Hodgkinova lymfomu časných stádií použita PET/CT?
14. Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?
15. Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použit v léčbě u Hodgkinova lymfomu intermediárních stádií?
16. Jaký radioterapeutický postup má být použit v léčbě Hodgkinova lymfomu intermediárních stádií po úvodní chemoterapii?
17. Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?
18. Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použit v léčbě u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?
19. Má být použita PET/CT během chemoterapie v léčbě Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?
20. Má být použita PET/CT po ukončení chemoterapie v léčbě Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?
21. Jaký radioterapeutický postup má být použit v léčbě Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?
22. Má být všem starším pacientům, pacientům s komorbiditami nebo HIV s Hodgkinovým lymfomem nabídnuta léčba v rámci klinické studie?
23. Jak mají být léčeni starší pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech stádií?
24. Jak mají být léčeni pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech stádií dle pohlaví?
25. Jak mají být léčeni pacienti s Hodgkinovým lymfomem asociovaným s HIV všech stádií?

26. Jak mají být léčeni pacienti s nodulárním paragranulomem s lymfocytární predomancí?
27. Jak mají být léčeny gravidní pacientky s Hodgkinovým lymfomem všech stadií?
28. Má být použita PET/CT a/nebo histologické vyšetření v diagnostice relabujícího a refrakterního Hodgkinova lymfomu všech stadií?
29. Má být provedena PET/CT u pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací?
30. Má být provedena PET/CT u pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací?
31. Má být pacientům při relapsu nebo progresi Hodgkinova lymfomu podána vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk?
32. Má být pacientům s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací podána reindukční (salvage) chemoterapie?
33. Jaký režim vysokodávkované léčby před autologní transplantací mají dostat pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem?
34. Mají pacienti, kteří jsou vysoce rizikováni k recidivě Hodgkinova lymfomu (po vysokodávkované léčbě), dostat konsolidační léčbu brentuximab vedotinem?
35. Jaké alternativní režimy mohou být použity místo autologní transplantace a u kterých podskupin pacientů s recidivou Hodgkinova lymfomu?
36. Mají být pacienti s relapsem nebo progresí Hodgkinova lymfomu po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk léčeni brentuximab vedotinem nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem)?
37. Má být u pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem podána alogenní transplantace kmenových buněk?
38. Jak má být pacient s Hodgkinovým lymfomem informován o komplementární a/nebo alternativní léčbě v procesu rozhodování o typu léčby?
39. Mají být provozovány sportovní aktivity během a po léčbě pacientů s Hodgkinovým lymfomem?
40. Má být během léčby pacientům s Hodgkinovým lymfomem podána antibiotická profylaxe?
41. Mají být podány růstové faktory jako podpůrná léčba pacientům s Hodgkinovým lymfomem?
42. Mají pacienti s Hodgkinovým lymfomem dostávat výlučně ozářené transfuzní přípravky?
43. Má pacient s Hodgkinovým lymfomem s neuropatickými vedlejšími účinky vysadit léčbu?
44. Má být během léčby u pacientů s Hodgkinovým lymfomem aplikovaná antikoncepce?
45. Jaká opatření platí pro zachování fertility u dospělých patientek a pacientů?
46. Jak má probíhat komunikace stran onemocnění mezi pacientem s Hodgkinovým lymfomem a ošetřujícím lékařem?
47. Jaká doporučení týkající se chování/návyků mají být komunikována pacientům s Hodgkinovým lymfomem?
48. Jaká doporučení týkající se následné rehabilitace po ukončení léčby mají být komunikována pacientům s Hodgkinovým lymfomem?
49. Jak mají být plánovány kontroly pro asymptomatické pacienty po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

50. Jaká opatření mají být doporučena ve vztahu k prevenci lymfomu a jeho časnému zjištění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?
51. Jaká opatření mají být doporučena k prevenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?
52. Jaká opatření mají být doporučena k prevenci onemocnění štítné žlázy u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?
53. Jaká opatření mají být doporučena k prevenci plicních onemocnění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?
54. Jaká opatření mají být doporučena k prevenci gonadálních poruch u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

## Vylučovací a zahrnující kritéria ve formátu PICO

Primární vylučovací a zahrnující kritéria byla formulována pomocí nástroje PICO pro jednotlivé guideline (klinické) oblasti:

### 1. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stadia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

### 2. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stadia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

### 3. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stadia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

### 4. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stadia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

## 5. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Specifická, senzitivita, demarkace oblasti ozařování

## 6. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem časného stadia
<b>C</b>	<b>KONCEPT</b>	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	<b>KONTEXT</b>	Onkologická péče

## 7. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stádií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 8. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stádií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 9. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stádií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 10. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Technika radioterapie
<b>C</b>	KOMPARACE	Srovnání radioterapeutických technik
<b>O</b>	VÝSTUPY	Plánovaný cílový objem, orgánová dávka

## 11. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Způsoby radioterapie za účelem šetření rizikových orgánů
<b>C</b>	KOMPARACE	Srovnání radioterapeutických technik
<b>O</b>	VÝSTUPY	Plánovaný cílový objem, orgánová dávka

## 12. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Technika radioterapie – protonová terapie
<b>C</b>	KOMPARACE	Srovnání radioterapeutických technik
<b>O</b>	VÝSTUPY	Plánovaný cílový objem, orgánová dávka

## 13. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	PET/CT pro další rozhodování
<b>C</b>	KOMPARACE	Jiná vyšetření
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 14. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia
<b>C</b>	KONCEPT	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	KONTEXT	Onkologická péče



## 15. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba intermediárních stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů chemoterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 16. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba intermediárních stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů doplňující radioterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání radioterapeutických postupů (s/bez), včetně provedení PET/CT a radioterapeutické techniky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 17. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia
<b>C</b>	<b>KONCEPT</b>	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	<b>KONTEXT</b>	Onkologická péče

## 18. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů chemoterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 19. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT během chemoterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez PET/CT

<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života
----------	----------------	--

## 20. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT po chemoterapii
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez PET/CT
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifická

## 21. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů doplňující radioterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání radioterapeutických postupů (s/bez), včetně provedení PET/CT a radioterapeutické techniky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života; včetně analýzy vztahu dávka-odpověď

## 22. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem – starší populace, komorbidní pacienti, pacienti s HIV asociovaným HL nebo nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem
<b>C</b>	<b>KONCEPT</b>	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	<b>KONTEXT</b>	Onkologická péče

## 23. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba podskupin dle věku (> 60 let) u pacientů s Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 24. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba podskupin dle pohlaví u pacientů s Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)

<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 25. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pacientů s Hodgkinovým lymfomem asociovaným s HIV
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 26. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pacientů s nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 27. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba gravidních pacientek s Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## 28. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relabujícím a refrakterním Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Diagnostická PET/CT, případně histologické potvrzení
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů/testů
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita diagnostických testů

### 29. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po salvage terapii před autologní transplantací
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez PET/CT
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita diagnostických testů

### 30. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez PET/CT
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita diagnostických testů

### 31. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti při relapsu nebo progresi Hodgkinova lymfomu a pacienti s pozdní recidivou (podskupiny: do a nad 60 let bez nebo s komorbiditami, dle fyzického stavu)
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Léčba vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Konvenční chemoterapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### 32. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Reindukční chemoterapie (salvage terapie), různé režimy a počet cyklů
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez reindukční chemoterapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### 33. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem indikovaní k vysokodávkované léčbě
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Jednotlivé režimy vysokodávkované léčby (BEAM, TAM, BAM)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Jednotlivé režimy vysokodávkované léčby

<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života
----------	----------------	--

### 34. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Vysoce rizikovní pacienti stran recidivy Hodgkinova lymfomu po vysokodávkované léčbě
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Konsolidační léčba po (první) transplantaci u vysoce rizikových pacientů
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez konsolidační léčby
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### 35. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivou Hodgkinova lymfomu (různé podskupiny)
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Alternativní léčba k transplantaci (radioterapie, intenzivní konvenční chemoterapie, brentuximab vedotin, atd)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání různých typů terapie a režimů
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### 36. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relapsem nebo progresí Hodgkinova lymfomu po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Další alternativní režimy po transplantaci (Brentuximab vedotin, anti-PD1 (nivolumab nebo pembrolizumab) atd.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání různých režimů
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### 37. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Alogenní transplantace kmenových buněk (protokol s redukovanou intenzitou)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez alogenní transplantace kmenových buněk
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### 38. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Komplementární a/nebo alternativní léčba
<b>C</b>	KONTEXT	Komunikace s pacientem při rozhodování o typu léčby

### 39. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	INTERVENCE	Sportovní aktivity
<b>C</b>	KOMPARACE	Žádné sportovní aktivity
<b>O</b>	VÝSTUPY	Mortalita (M), kvalita života, funkčnost, deprese, strach, únava, nežádoucí účinky (NÚ)

### 40. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	INTERVENCE	Infekční profylaxe antibiotiky
<b>C</b>	KOMPARACE	Bez profylaxe
<b>O</b>	VÝSTUPY	Mortalita (M), počet febrilních pacientů, bakteriémie

### 41. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	INTERVENCE	Podpurná léčba růstovými faktory (granulocytární kolonie stimulující faktor, G-CSF, erythropoetin, EPO)
<b>C</b>	KOMPARACE	Bez podání růstových faktorů
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití, Febrilní neutropenie (FN), Infekce (I), mortalita v souvislosti s infekcí (M), Kvalita života (Q), Nežádoucí účinky (NÚ) (přerušeni léčby), Počet pacientů, kterým byly podány koncentráty červených krvinek (APE), trombotická událost (T), mortalita během studie (MS)

### 42. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Transfuzní přípravky (typ)
<b>C</b>	KONTEXT	Podpurná léčba

#### 43. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů, kteří mají neuropatické vedlejší účinky v souvislosti s léčbou vinca-alkaloidy a brentuximab vedotinem
<b>C</b>	KONCEPT	Vysazení léků a další management
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

#### 44. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Antikoncepce
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

#### 45. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacientky a pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	INTERVENCE	Intervence pro zachování fertility (ovlivňující faktory, medikamentózní opatření, kryokonzervace apod.)
<b>C</b>	KOMPARACE	Žádná opatření k zachování fertility
<b>O</b>	VÝSTUPY	Obnovení menstruace při follow-upu ≤ 12 měsíců, obnovení menstruace při follow-upu > 12 měsíců, ovulace, těhotenství, ovariální insuficience, návaly, vaginální suchost, počet oocytů, počet spermatocytů

#### 46. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Komunikace lékař-ošetřovatel-pacient
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

#### 47. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Kouření
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

#### 48. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Následná rehabilitace po ukončení léčby

<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba
----------	---------	----------------

#### 49. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Následná péče k identifikaci recidivy, četnost, vyšetření (fyzikální, laboratorní, CT, PET/CT, PET/MRI, atd)
<b>C</b>	KOMPARACE	Srovnání vyšetření
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), detekce recidivy (R)

#### 50. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Časně rozpoznání sekundárních neoplázií (screeningová vyšetření, ultrazvukové a mamografické vyšetření, samovyšetření prsu, atd)
<b>C</b>	KOMPARACE	Bez vyšetření
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), detekce sekundární neoplazie (SN)

#### 51. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Screening zaměřený na zjištění kardiotoxických účinků (fyzikální vyšetření, echokardiografie, EKG, screening ICHS)
<b>C</b>	KOMPARACE	Bez screeningu
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), rozpoznání orgánové toxicity (srdeční) (OT)

#### 52. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Screening zaměřený na zjištění poruch štítné žlázy (fyzikální vyšetření, TSH)
<b>C</b>	KOMPARACE	Bez screeningu
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), rozpoznání orgánové toxicity (srdeční) (OT)

#### 53. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Screening zaměřený na zjištění plicní toxicity zejména plicní fibrózy (fyzikální vyšetření, rentgenové vyšetření, atd)
<b>C</b>	KOMPARACE	Bez screeningu



<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), rozpoznání sekundární neoplazie nebo orgánové toxicity (OT)
----------	----------------	---

#### 54. Klinická (guideline) otázka

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Screening zaměřený na zjištění gonadální toxicity
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez screeningu
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Těhotenství, plodnost, primární ovariální insuficience, sekundární amenorrhoea, předčasná menopauza, nedostatek testosteronu

## Vyhledávání existujících relevantních KDP

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v březnu 2021 v celkem 45 databázích, repozitářích a na webových stránkách zdravotnických organizací (seznam zdrojů je uveden níže). Na základě primárních zahrnujících kritérií podle určených klinických oblastí byla stanovena vyhledávací strategie skládající se z těchto klíčových slov: Hodgkin\* disease\*, Hodgkin\* lymphoma\*, Hodgkin\* granuloma\*, malignant granuloma\*, malignant lymphogranuloma\* a jejich ekvivalentů v dalších jazycích.

Celkově bylo identifikováno 9 potenciálně relevantních klinických doporučených postupů, které byly následně Kontrolní komisí a členy pracovního týmu zhodnoceny stran relevance, aktuálnosti, robustnosti a rigoróznosti tvorby metodiky.

Následovalo dvoufázové hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primární a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím.

### Zdroje vyhledávací strategie

<b>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)</b>	<a href="https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html">https://www.awmf.org/awmf-online-das-portal-der-wissenschaftlichen-medizin/awmf-aktuell.html</a>
<b>Basque Office for Health Technology Assessment (OSTEBA)</b>	<a href="http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/">http://www.euskadi.eus/information/clinical-practice-guidelines/web01-a3ikeost/en/</a>
<b>Belgian Health Care Knowledge Centre</b>	<a href="https://kce.login.kanooh.be/en/publications/all-reports">https://kce.login.kanooh.be/en/publications/all-reports</a>
<b>Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud</b>	<a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica</a>
<b>BIGG international database of GRADE guidelines</b>	<a href="http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/">http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/</a>
<b>BMJ Practice</b>	<a href="https://bestpractice.bmj.com/">https://bestpractice.bmj.com/</a>
<b>British Columbia Guidelines</b>	<a href="https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/guidelines-by-alphabetical-listing#D">https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/guidelines-by-alphabetical-listing#D</a>
<b>CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines</b>	<a href="https://joulecma.ca/cpg/homepage">https://joulecma.ca/cpg/homepage</a>
<b>Domus medica Belgium</b>	<a href="https://domusmedica.be/richtlijnen">https://domusmedica.be/richtlijnen</a>
<b>Dynamed</b>	<a href="https://www.dynamed.com/">https://www.dynamed.com/</a>
<b>ECRI Guidelines Trust</b>	<a href="https://guidelines.ecri.org/">https://guidelines.ecri.org/</a>
<b>Epistemonikos GRADE Guideline Repository</b>	<a href="https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline">https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline</a>
<b>Guías de práctica clínica, Argentina</b>	<a href="https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica">https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/guiaspracticaclinica</a> , <a href="http://www.afam.org.ar/guias.html">http://www.afam.org.ar/guias.html</a> , <a href="http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-equipos-de-salud/guias-de-practica-clinica">http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/informacion-equipos-de-salud/guias-de-practica-clinica</a> , <a href="http://www.hospitalneuquen.org.ar/institucional/sistema-de-salud/gpc/?cp_gu-as-de-pr-ctica-cl-nica=1">http://www.hospitalneuquen.org.ar/institucional/sistema-de-salud/gpc/?cp_gu-as-de-pr-ctica-cl-nica=1</a>
<b>Guías de práctica clínica, Columbia</b>	<a href="http://www.iets.org.co/Busqueda/FrmResumen.aspx?vvalor=Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%Adnica">http://www.iets.org.co/Busqueda/FrmResumen.aspx?vvalor=Gu%C3%ADa%20de%20Pr%C3%A1ctica%20Cl%C3%Adnica</a> , <a href="https://sumimedical.com/guias-de-practica-clinica-gpc/">https://sumimedical.com/guias-de-practica-clinica-gpc/</a> , <a href="https://coosalud.com/documentos-tecnicos-ripss/">https://coosalud.com/documentos-tecnicos-ripss/</a> ,

	<a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gp.c.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gp.c.aspx</a>
<b>Guías de práctica clínica, Chile</b>	<a href="https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/">https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/</a>
<b>Guías de práctica clínica, Peru</b>	<a href="https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/guias-de-practica-clinica;">https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/guias-de-practica-clinica;</a> <a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html;</a>
<b>Guideline Central</b>	<a href="https://www.guidelinecentral.com/">https://www.guidelinecentral.com/</a>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	<a href="https://www.has-sante.fr/">https://www.has-sante.fr/</a>
<b>Health Quality Ontario</b>	<a href="https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations">https://www.hqontario.ca/Evidence-to-Improve-Care/Health-Technology-Assessment/Reviews-And-Recommendations</a>
<b>Health Technology Assessment Section, Ministry of Health Malaysia (MaHTAS)</b>	<a href="http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/135?mid=67">http://www.moh.gov.my/index.php/pages/view/135?mid=67</a>
<b>The international HTA database</b>	<a href="https://database.inahta.org/">https://database.inahta.org/</a>
<b>Institut national d'excellence en santé et en services sociaux</b>	<a href="https://www.inesss.qc.ca/outils-cliniques/outils-cliniques/outils-par-types/guides-dusage-optimal.html">https://www.inesss.qc.ca/outils-cliniques/outils-cliniques/outils-par-types/guides-dusage-optimal.html</a>
<b>Institut national du cancer</b>	<a href="https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Recommandations-et-referentiels">https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Collections/Recommandations-et-referentiels</a>
<b>Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)</b>	<a href="https://www.icsi.org/guidelines/">https://www.icsi.org/guidelines/</a>
<b>KNGF (NL) - Royal Dutch Society for Physical Therapy</b>	<a href="https://kngf.nl/kennisplatform/richtlijnen">https://kngf.nl/kennisplatform/richtlijnen</a>
<b>MAGICapp</b>	<a href="https://app.magicapp.org/app#/guidelines">https://app.magicapp.org/app#/guidelines</a>
<b>National Institute for Clinical Evidence (NICE)</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance">https://www.nice.org.uk/guidance</a>
<b>National Patient Safety Office, Ireland</b>	<a href="https://health.gov.ie/national-patient-safety-office/ncec/national-clinical-guidelines/">https://health.gov.ie/national-patient-safety-office/ncec/national-clinical-guidelines/</a>
<b>Norwegian Institute of Public Health (NIPH)</b>	<a href="https://www.fhi.no/en/qk/HTA/">https://www.fhi.no/en/qk/HTA/</a>
<b>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</b>	<a href="https://www.sign.ac.uk/">https://www.sign.ac.uk/</a>
<b>SNLG dell'Istituto Superiore di Sanità</b>	<a href="https://snlg.iss.it/?cat=59">https://snlg.iss.it/?cat=59</a>
<b>Sundhedsstyrelsen, Denmark</b>	<a href="https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR">https://www.sst.dk/da/Opgaver/Patientforloeb-og-kvalitet/Nationale-kliniske-retningslinjer-NKR</a>
<b>The Canadian Task Force on Preventive Health Care</b>	<a href="https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/">https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/</a>
<b>The GIN international guideline library</b>	<a href="https://guidelines.ebmportal.com/">https://guidelines.ebmportal.com/</a>
<b>Universidad Nacional de Colombia, Guías de Práctica Clínica</b>	<a href="https://unisalud.unal.edu.co/guias-practicas-clinica.html">https://unisalud.unal.edu.co/guias-practicas-clinica.html</a>
<b>VA/DoD Clinical Practice Guidelines</b>	<a href="https://www.healthquality.va.gov/index.asp">https://www.healthquality.va.gov/index.asp</a>
<b>Washington State Health Care Authority</b>	<a href="https://www.hca.wa.gov/about-hca/health-technology-assessment">https://www.hca.wa.gov/about-hca/health-technology-assessment</a>
<b>World Health Organisation</b>	<a href="https://www.who.int/publications/guidelines/en/">https://www.who.int/publications/guidelines/en/</a> <a href="https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/migration-and-health">https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-determinants/migration-and-health</a>

## Výsledek vyhledávání

Senzitivní vyhledávací strategií a vyhledáváním ve výše uvedených zdrojích byly identifikovány „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom, Version 3.0, Oktober 2020. AWMF – Registernummer: 018/0290L“ klinické doporučené postupy. Na základě hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím byl jeden KDP zhodnocen jako relevantní. Jedná se o německé klinické doporučené postupy.

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013)

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového KDP

*\* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

## Kritické hodnocení existujících KDP

Bylo provedeno kritické hodnocení relevantního KDP „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, verze 3.1 z března 2022, z hlediska kvality, aktuálnosti, obsahu, shody a přijatelnosti/použitelnosti všech doporučení ve zdrojovém KDP.

**Hodnocení kvality:** Kvalita zdrojového KDP byla zhodnocena standardizovaným nástrojem AGREE II (viz Příloha A). Hodnocení kvality provedli 3 hodnotitelé (1 člen týmu tvůrců a 2 metodici). Celkově byl hodnocený klinický doporučený postup doporučen k používání v praxi a je vhodný k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

**Hodnocení aktuálnosti:** Byla zhodnocena aktuálnost zdrojového KDP. Výsledek hodnocení aktuálnosti: Identifikovaný německý KDP byl dokončen a zveřejněn v říjnu 2020 a aktualizován v březnu 2022 a je dostatečný pro využití v klinické praxi v podmínkách ČR. Frekvence aktualizace posuzovaného KDP je stanovena na jeden rok (living KDP) a platnost na 5 let (nyní uvedeno 30. 10. 2025). (Poznámka: Český KDP bude mít platnost 2 roky, tj. do 31. 12. 2024.)

**Hodnocení obsahu:** Zhodnocení obsahu zdrojového KDP bylo provedeno porovnáním zaměření a klinických oblastí zdrojového KDP včetně jeho doporučení se zaměřením a klinickými oblastmi připravovaného českého KDP. Výsledek hodnocení obsahu: Zaměření a formulované klinické oblasti v posuzovaném KDP se shodují se zaměřením a specifikací klinických oblastí připravovaného českého KDP.

**Hodnocení vědecké validity/shody:** Bylo provedeno hodnocení shody mezi vyhledávací strategií a výběrem vědeckých důkazů, na základě kterých byla formulována doporučení. Dále pak byla hodnocena shoda mezi vybranými vědeckými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují; a v neposlední řadě mezi interpretací důkazů a doporučeními. Výsledek hodnocení shody: Selektce vědeckých důkazů podkládající doporučení v posuzovaném KDP vychází ze senzitivní a transparentně dokumentované vyhledávací strategie. Byla nalezena shoda mezi vědeckými důkazy a jejich interpretací a také mezi samotnou formulací doporučení.

**Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:** Bylo provedeno hodnocení přijatelnosti a použitelnosti KDP. Výsledek hodnocení: Vzhledem k podobnosti zdravotnických systémů v Německu a České republice by KDP měl být zaveden do praxe (přijatelnost) a pracoviště, kterým je KDP určen, jsou schopná doporučení zavést do praxe (použitelnost). K hodnocení přijatelnosti a použitelnosti byla použita Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013), viz Příloha B. Potřebné změny znění nebo formulace doporučení v rámci procesu adaptace zdrojového KDP jsou uvedeny u příslušných doporučení a v tabulce – Příloha C.

## Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Tento KDP je adaptací zdrojového „Leitlinie S3 Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ (Doporučený postup pro diagnostiku, terapii a následnou péči o pacienty s Hodgkinovým lymfomem), verze 3.1 z března 2022<sup>1</sup> od společnosti Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF).

Všichni členové týmu souhlasili s přijetím KDP, včetně jeho doporučení. Toto rozhodnutí vycházelo z hodnocení kvality, aktuálnosti, obsahu, shody, přijatelnosti a použitelnosti doporučení ve zdrojovém KDP. Proběhlo 15 online setkání pro diskuzi přijatelnosti jednotlivých doporučení v rámci zdravotnického systému České republiky. V rámci procesu adaptace tvůrčí tým KDP zvážil pro každé doporučení: nové vědecké důkazy, interpretaci důkazů zahrnutých ve zdrojovém KDP, zdůvodnění vzniku doporučení a jeho konkrétního znění, konkrétní formulaci doporučení, směr a sílu doporučení, přijatelnost a proveditelnost v ČR.

Výsledkem těchto diskuzí bylo buď (1) ponechání původního znění doporučení s nebo bez úprav vysvětlujících textů/zdůvodnění, (2) změna formulace doporučení se zachováním původního významu (za účelem zjednodušení, lepší srozumitelnosti nebo s použitím v ČR zaužívaných termínů) nebo drobné úpravy v souladu s uvedenými vědeckými důkazy, (3) nepřijetí doporučení, nebo (4) významnější změna doporučení založena v případě doporučení síly A nebo B na vědeckých důkazech a shodě týmu a v případě doporučení síly 0 nebo EK na více jako 66% shodě tvůrčího týmu KDP. U posledního případu tvůrčí tým včetně metodiků přistoupil k hlasování o navrhované změně doporučení, kde byla vyžadována shoda 2/3 týmu. Hlasování proběhlo na online schůzkách a nepřítomným byla ponechána možnost hlasovat dodatečně elektronicky.

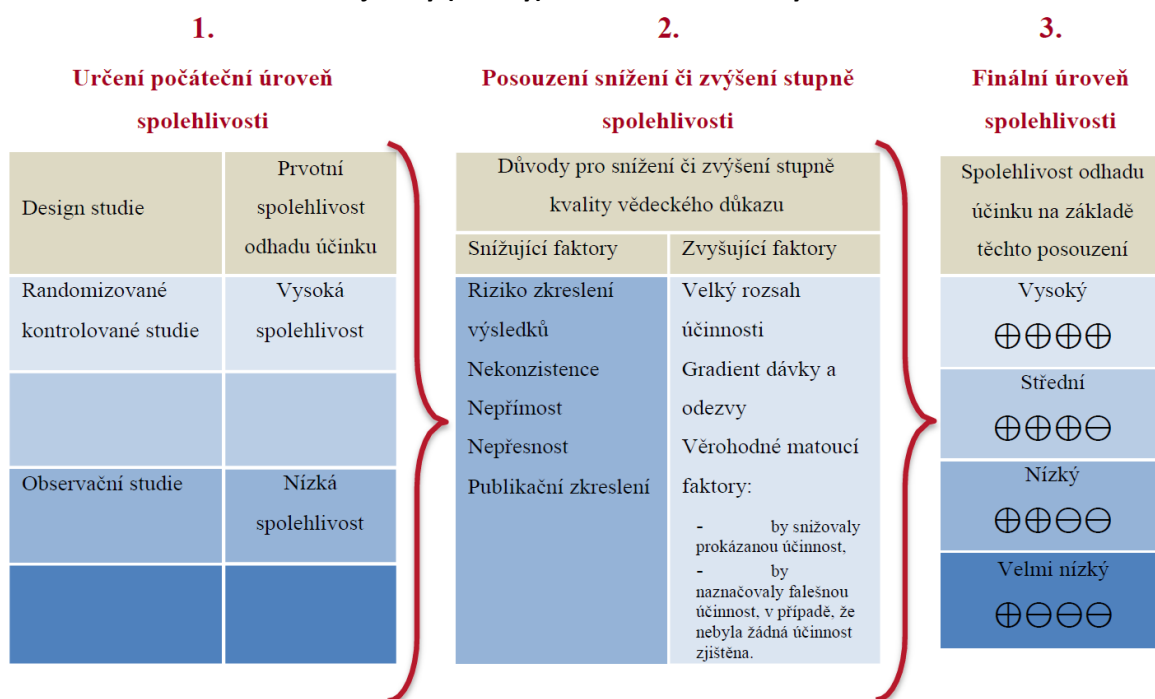
### Složení tvůrčího týmu KDP

Tvůrčí tým KDP byl složen z odborníků pro oblast Hodgkinova lymfomu (zástupci oborů hematologie, nukleární medicíny, patologie a molekulární medicíny, radiodiagnostiky a radiační onkologie) a metodiků Kontrolní komise. Všichni členové vyplnili prohlášení o střetu zájmů před zahájením práce na KDP (viz Příloha D). Žádný z členů neměl závažný střet zájmů.

### Metodika GRADE – použité symboly pro kvalitu důkazů a sílu doporučení

**V tomto KDP u doporučení uvádíme jistotu (kvalitu) důkazů dle metodiky GRADE a sílu doporučení (silné vs. podmíněné/slabe).** Metodika GRADE klasifikuje úroveň jistoty důkazů nejenom podle designů studií, ale podle pěti faktorů, které mohou počáteční úroveň snížit a tří faktorů, které ji mohou zvýšit, viz. Obrázek 1. Tabulka 1 uvádí definice jednotlivých úrovní jistoty důkazů dle GRADE.

**Obrázek 1. Hodnocení úrovně jistoty (kvality) důkazů dle metodiky GRADE**



**Tabulka 1. Klasifikace kvality důkazů dle GRADE**

Kvalita důkazů	Vysvětlení	Symbol
Vysoká kvalita/high	Další výzkum <b>velmi nepravděpodobně</b> změní spolehlivost odhadu účinnosti.	⊕⊕⊕⊕
Střední kvalita/moderate	Další výzkum <b>pravděpodobně</b> může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.	⊕⊕⊕⊖
Nízká kvalita/low	Další výzkum <b>velmi pravděpodobně</b> bude mít důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.	⊕⊕⊖⊖
Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je <b>velmi nespolehlivý</b> .	⊕⊖⊖⊖

Pro každé doporučení se kromě jistoty důkazů hodnotí a přehledně uvádí i síla doporučení. Silné doporučení znamená, že všichni, nebo téměř všichni informovaní pacienti by se řídili daným doporučením. Pro lékaře to znamená, že postup podle daného doporučení je správným postupem u všech, nebo téměř u všech pacientů vymezených doporučením. Silná doporučení obvykle utvářejí indikátory kvality péče a správnosti klinického postupu.

Slabé doporučení znamená, že většina informovaných pacientů by se řídila doporučením, ale významná menšina by volila postup alternativní. Slabá doporučení by neměla sloužit jako základ pro tvorbu standardů péče. Síla doporučení nemusí souviset s úrovní jistoty důkazů. I důkazy s velmi nízkou jistotou (kvalitou) mohou vést k silnému doporučení a naopak.

U rozhodování o síle doporučení expertní panel zvažuje přínos a riziko pro pacienta, proveditelnost a nákladovost terapie, rovný přístup k terapeutickému postupu, preference cílové populace (obvykle



pacientů) a další důležité parametry. Podrobné vysvětlení úsudků expertního panelu je uvedeno u jednotlivých doporučení.

Metodika GRADE používá pro klasifikaci síly doporučení slovní hodnocení a symboly, které jsou uvedené v Tabulce 2.

**Tabulka 2. Klasifikace síly a formulace doporučení dle GRADE**

Síla doporučení	Symbol	Způsob vyjádření
Silné doporučení PRO	↑↑	Doporučeno udělat
Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?	Navrženo udělat
Slabé/podmíněné PROTI	↓?	Navrženo nedělat
Silné doporučení PROTI	↓↓	Doporučeno nedělat

### Doporučení dobré praxe („good practice statements“)

V tomto KDP se nacházejí doporučení, tedy formálně přijaté výroky navrhuující určitou intervenci nebo postup práce se stanovenou silou doporučení a jistotou důkazů dle přístupu GRADE. Dále byla přijata tzv. „doporučení dobré praxe“ (DDP), což jsou prohlášení, která nemají určenou sílu doporučení ani jistotu důkazů. V těchto případech nebyla systematicky prohledána nebo nalezena relevantní vědecko-odborná literatura, přínos a význam otázky/problému nicméně vedl tvůrčí tým k jejich formulaci a formálnímu přijetí. Pracovní skupina GRADE navrhla pět kritérií k identifikaci DDP a jejich odlišení od doporučení (viz tabulka č. 3). DDP jsou pokyny vedoucí ke konkrétní činnosti a jejich formulování je považováno za potřebné.

**Tabulka 3. Kritéria doporučení dobré praxe**

Kritéria DDP	Vysvětlení
Je srozumitelné a vede ke konkrétní činnosti.	DDP je specifický pokyn s přesně vymezenou cílovou populací.
Je potřebné vzhledem ke zdravotnické praxi.	Bez DDP by mohlo být pro zdravotnický personál obtížné správně rozhodovat. Poznatky v dané oblasti nejsou mezi zdravotnickým personálem příliš rozšířené.
Předpokládá velký přínos doporučení.	Poměr rizik a přínosů je dobře známý, stejně jako hodnoty a preference cílové populace. Intervence zároveň přináší úsporu nákladů, je obecně přijatelná, proveditelná a v souladu s rovným přístupem ke zdravotní péči.
Vyhledávání a shromažďování důkazů by v tomto případě bylo neefektivní.	Čas a energie pracovního týmu byly spíše vynaloženy na zajištění metodologické kvality KDP a jeho důvěryhodnosti.
Je založeno na jasném, dobře zdokumentovaném a racionálním vysvětlení na základě nepřímých důkazů.	Měl by být uveden jasný soubor důkazů, na základě kterých bylo DDP formulováno.



## Metodika epidemiologické analýzy

Analýza se opírá o data Národního onkologického registru spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR). Dalším zdrojem byl Globocan, 2018. Data byla zjišťována pro období 2014–2018.

## Střet zájmu a financování

KDP byl financován z projektu Klinické doporučené postupy (CZ.03.2.63/0.0/0.0/15\_039/0008221). Financující subjekt ani vedení projektu (Garanční komise) nijak neovlivnili tvorbu KDP ani znění doporučení.

Střety zájmů (formulář je uvedený v Příloze D) všech členů pracovního týmu a expertního panelu jsou součástí projektové dokumentace. Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy KDP byly zjišťovány a písemně dokumentovány. Případný nežádoucí vliv protichůdných zájmů byl minimalizován skutečností, že řešerše, výběr, hodnocení literatury a přípravu podkladů pro rozhodnutí expertního panelu prováděli metodici nezávisle na členech tvůrčího týmu (klinikách).

## Oponentura

První verze KDP byla předložena k oponentuře externím oponentům. Po zapracování jejich připomínek byla vytvořena druhá verze KDP, která byla předložena k veřejné oponentuře trvající 30 dnů. Připomínky byly zapracovány a vznikla třetí, finální verze KDP určena k publikaci.

## Plánovaná aktualizace KDP

Aktualizace KDP je plánována za 2 roky od publikace s použitím Národní metodiky pro tvorbu KDP. Platnost KDP je maximálně po dobu 2 let.

## Metodologie tvorby zdrojového KDP

Zdrojový KDP pro zhodnocení kvality důkazů používá systém GRADE (viz Tabulka 1). Síla doporučení byla určena dle metodiky AWMF, která používá odlišné symboly (viz Tabulka 4).

**Tabulka 4. Síla a formulace doporučení dle AWMF**

Síla doporučení	Vysvětlení	Způsob vyjádření
<b>A</b>	Silné doporučení	Má se udělat
<b>B</b>	Doporučení	Mělo by se udělat
<b>0</b>	Otevřené doporučení	Mohlo by se udělat/nedělat

Sílu a formulaci doporučení dle AWMF metodiky lze transformovat na GRADE symboly (viz Tabulka 5).

**Tabulka 5. Transformace síly doporučení dle AWMF na GRADE**

AWMF		GRADE	
Síla doporučení	Vysvětlení	Síla doporučení	Symbol
<b>A</b>	Silné doporučení	Silné doporučení PRO	↑↑
<b>B</b>	Doporučení	Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?

<b>O</b>	Otevřené doporučení	Bez doporučení	?
<b>B</b>	Doporučení	Slabé/podmíněné PROTI	↓?
<b>A</b>	Silné doporučení	Silné doporučení PROTI	↓↓

### Konsensus expertů

Stanoviska/doporučení, u nichž bylo posouzení založeno na konsenzu skupiny odborníků připravujících tyto doporučené postupy, byla označena jako expertní konsenzus (v tabulkách doporučení označováno zkratkou „EK“). Expertního konsenzu (EK) bylo dosaženo na základě metody DELBI. V rámci formálního konsenzu se vyjádřili nominovaní zástupci všech zúčastněných organizací a následně proběhlo hlasování. Pro EK nebylo provedeno systematické review. Doporučení založená na EK nepoužívají symboly ani písmena, které by představovaly sílu doporučení a kvalitu důkazů. Síla doporučení vychází výhradně ze slovní formulace: je doporučeno / navrženo / mohlo by se.

**Tabulka 6. Síla konsenzu v rámci strukturované konference oprávněných hlasujících**

Síla konsenzu	Procentuální souhlas
<b>Silný konsenzus</b>	> 95 % oprávněných hlasujících
<b>Konsensus</b>	> 75–95 % oprávněných hlasujících
<b>Většinový souhlas</b>	> 50–75 % oprávněných hlasujících
<b>Neshoda</b>	< 50 % oprávněných hlasujících

### Nezávislost a uvedení možných střetů zájmů členů zdrojového KDP

Projekt přípravy zdrojových KDP je financován výhradně v rámci Programu doporučených postupů v onkologii. Zvláště koordinace projektů, včetně vyhledávání a přípravy důkazů nebo cestovních výdajů.

Potenciální konflikty zájmů všech stran zapojených do přípravy zdrojového KDP (koordinátor, držitelé mandátů, další členové přípravné skupiny, autoři) byly zjišťovány a písemně dokumentovány a jsou dohledatelné na stránkách zdrojového KDP. Posouzení vlivu střetů zájmů na neutralitu odborníka bylo předmětem sebehodnotící zprávy. Žádní odborníci nebyli vyloučeni z týmu připravujícího zdrojový KDP z důvodu závažného střetu zájmů.

Možný nevhodný vliv střetu zájmů byl snížen skutečností, že řešerše, výběr, hodnocení a posouzení literatury prováděli nezávislí metodologové. Formální tvorba KDP s externí nezávislou moderací a veřejným hodnocením doporučených postupů tvoří další aspekty pro snížení nevhodného vlivu střetu zájmů.

## Doporučení

V tomto klinickém doporučeném postupu (KDP) byla přijata doporučení ze zdrojového KDP od společnosti AWMF („Leitlinie S3 Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“, Doporučený postup pro diagnostiku, terapii a následnou péči o pacienty s Hodgkinovým lymfomem, verze 3.1 z března 2022) a kontextualizována pro užívání v prostředí zdravotnictví ČR. Tato kapitola obsahuje samotná doporučení členěná do podkapitol, kde je vždy uvedena klinická otázka s PICO elementy, doporučení s příslušnou úrovní kvality důkazů (od velmi nízké po vysokou) a silou doporučení (silné vs. podmíněné doporučení nebo alternativně doporučení dobré praxe), souhrn důkazů a odůvodnění.

### 1. Diagnostika a stanovení klinického stadia

#### Typické symptomy

##### Klinická otázka 1

**Jaká diagnostická vyšetření mají být provedena při výskytu příznaků potenciálně souvisejících diagnózou Hodgkinova lymfomu?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stádia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.1 Každé nevysvětlitelné zvětšení uzlin, které přetrvává více než 4 týdny nebo vykazuje progresi, se má ověřit biopsií a histologickým vyšetřením.	EK	> 95 %	DDP	
1.2 Při výskytu typických příznaků s nebo bez viditelného zvětšení uzlin, se má zajistit k objasnění odpovídající zobrazovací, serologická a histologická diagnostika (viz také kapitola Histologická diagnostika).	EK	> 95 %	DDP	

#### Odůvodnění

Typické příznaky Hodgkinova lymfomu jsou:<sup>2-5</sup>

1. Nebolestivá lymfadenopatie: Hodgkinův lymfom se manifestuje cca v 70 % případů nebolestivou lymfadenopatií, která má tuhou až gumovou konzistenci. Nejčastěji jsou postiženy uzliny krku (cca 70 %), méně často axilární (cca 30 %) nebo inguinální (cca 10 %). Mediastinální uzliny bývají zasaženy v cca 60 % a uzliny retroperitonea ve 25 %. Solitární

infradiafragmatické postižení je vzácné (obvykle < 10 % případů). Každé nejasné zvětšení uzlin, které trvá více než 4 týdny nebo vykazuje zřetelnou progresi, má být ověřeno biopsií a histologickým vyšetřením. Za suspektní se považuje velikost uzliny > 1,5 cm v příčné ose.

2. B symptomy: U asi 40 % pacientů se vyskytují tzv. B symptomy:

- Nevysvětlitelná teplota přes 38 °C
- Nevysvětlitelné noční pocení (nutnost převlékat pyžamo)
- Nevysvětlitelný úbytek hmotnosti (> 10 % obvyklé tělesné hmotnosti) v průběhu posledních 6 měsíců

3. Nespecifické celkové příznaky, které zahrnují pokles fyzické zdatnosti, pruritus a bolesti lymfatických uzlin po požití alkoholického nápoje (tzv. „alkoholová bolest uzlin“; málo častý, avšak charakteristický příznak Hodgkinova lymfomu).

### Jiné příznaky

U pacientů s masivní lymfadenopatií nebo při infiltraci orgánů se mohou objevovat i jiné příznaky:

- Mediastinální lymfadenopatie může vést k perzistentnímu dráždivému kašli, retrosternální tlakové bolesti nebo dušnosti, v extrémních případech až k projevům syndromu horní duté žíly.
- Intraabdominální postižení s např. hepatomegalií nebo splenomegalií může vést ke zvětšení břicha, tlaku či bolestem, přičemž hepatomegalie klinicky hraje podřadnou roli a v literatuře nemá význam vůbec, odhlédneme-li od případů přímého jaterního postižení. Pakety uzlin v oblasti porty nebo retroperitonea mohou vést k cholestáze či hydronefróze.
- Infiltrace kostní dřeně může způsobit změny v krevním obraze.
- Podle postižení konkrétního orgánu může docházet k neurologickým projevům, endokrinním poruchám nebo bolesti skeletu.

### Histologická diagnostika

#### Klinická otázka 2

Jakými metodami má být stanovena histologická diagnóza Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stadia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.3 Histologická diagnóza se má stanovit provedením biopsie celé lymfatické uzliny, nebo dostatečné biopsie jiného primárně postiženého orgánu.	EK > 95 %		DDP	
1.4 Histologická diagnóza se nemá výhradně stanovit z biopsií tenkojehlovou aspirací (cytologií).	EK > 95 %		DDP	
1.5 Při stanovení histologické diagnózy Hodgkinova lymfomu se má usilovat o posudek (2. čtení) referenčním patologem.	EK > 95 %		DDP	

## Odůvodnění

Histopatologická diagnostika má být založena na biopsii lymfatické uzliny nebo rovněž biopsii jiného primárně postiženého orgánu.<sup>6</sup> Biopsie má zahrnovat, pokud možno, kompletní uzlinu, resp. dostatečnou tkáň; pro diagnózu lymfomu je aspirační cytologie nedostatečná

K ověření primární histologické diagnózy by mělo být provedeno posouzení patologem, který je specializovaný na diagnostiku lymfomů (v ČR je zažitý termín 2. čtení na referenčním pracovišti).

Histologická klasifikace Hodgkinova lymfomu je určena klasifikací Světové zdravotnické organizace (WHO):

- I. Nodulární lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom (NLPHL; synonymum: LPHD, nodulární paraganulom): Činí cca 5 % případů.
- II. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL) (cca 95 % případů), který se dále dělí do čtyř histologických podtypů:
  - a) Nodulárně sklerotický typ (NS): 65 % případů
  - b) Smíšený typ (MC = mixed cell): 25 % případů
  - c) Typ bohatý na lymfocyty (LR = lymphocyte rich): 4 % případů
  - d) Typ s lymfocytární deplecí (LD): 1 % případů

Histologická subklasifikace v rámci diagnózy cHL nemá vliv na volbu léčby. Za zmínku stojí fakt, že NLPHL stadia IA bez rizikových faktorů (postižení pouze jedné oblasti uzlin; viz kapitola Dělení klinických stadií) se svým chováním podobá spíše indolentním Nehodgkinovým lymfomům a mají velmi příznivý průběh. Proto se může volit méně intenzivní léčba než u cHL či pokročilých stadií NLPHL (samotná radioterapie v dávce 30 Gy involved-site-radioterapie [RT]).

## Požadavky na diagnostiku

### Klinická otázka 3

#### Jakými dalšími metodami má být stanovena diagnóza Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stadia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.6 Po ověření diagnózy se mají v průběhu 4 týdnů provést vyšetření rozšířené diagnostiky, vyšetření orgánových funkcí a stejně tak opatření vedoucí k ochraně fertility.	EK > 95 %		DDP	
1.7 Vyšetření v rámci iniciální diagnostiky mají obsahovat anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, zobrazovací metody (CT s kontrastní látkou v rozsahu krku, hrudníku, břicha, rentgen hrudníku, sonografii a PET/CT, dle dostupnosti eventuálně MRI nebo PET/MRI). Preferuje se provedení PET/CT.	EK > 95 %		DDP	
1.8 Pokud není žádných jiných důvodů/podezření na postižení kostní dřeně na PET/CT, nemá se provádět biopsie kostní dřeně (trepanobiopsie).	⊕⊕⊕⊕ Specificita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	A	⊕⊕⊕⊕	↕↕
1.9 Při podezření na extranodální nebo orgánové postižení, která nejsou jistá na CT a/nebo PET/CT, mají být tyto nálezy došetřeny adekvátními metodami (např.: sonografie, RTG, MRI nebo biopsie).	EK > 95 %		DDP	
1.10 Sonografie a MRI by měly být doplněny dle potřeby.	EK > 95 %		DDP	
1.11 Před zahájením terapie mají být provedena vyšetření orgánů, které mohou být postiženy toxicitou léčby (EKG, echokardiogram, funkční spirometrie včetně difuze, thyreotropní hormon [TSH]).	EK > 95 %		DDP	
1.12 Pokud nelze vyloučit plánování rodičovství, potažmo existující přání rodičovství, mají být pacienti upozorněni na opatření pro ochranu fertility (viz kapitola Opatření k zachování fertility).	EK > 95 %		DDP	

### Souhrn důkazů

Doporučení 1.8 bylo založeno na jednom systematickém review,<sup>7</sup> jedné přehledové studii<sup>8</sup> a jedné randomizované kontrolované studii fáze 3.<sup>9</sup>

## Odůvodnění

### Určení klinického stadia

Kapitola čerpá z šesti publikací.<sup>2,5,10–13</sup>

Diagnostická vyšetření mají být provedena bez prodlevy a v návaznosti. Pečlivé naplánování termínů může již při diagnóze zajistit plynulý průběh. Výsledky histologického vyšetření kostní dřeně jsou k dispozici za 10–14 dní, biopsie kostní dřeně by se tedy měla při nejednoznačném nálezů na PET/CT provést okamžitě, tak aby výsledek umožnil eventuální modifikaci léčebného plánu. Celkově by mělo být cílem uzavřít diagnostiku do 2 týdnů.

### Anamnéza

Anamnéza má obsahovat klinické příznaky se zvláštním zřetelem na tzv. B symptomy. Celkový stav má být dokumentován odpovídajícím indexem aktivity dle WHO. Mají být uvedeny přidružené komorbidity, dále dotaz na maligní hematologické choroby (také v rodině). Zde je nutno zaznamenat zvláště těžká limitující doprovodná onemocnění.

Index aktivity dle WHO:

0. normální běžná aktivita bez omezení, asymptomatický
1. lehká práce možná, symptomatický
2. sebeobsluha možná, < 50 % denní doby na lůžku
3. omezená sebeobsluha možná, > 50 % denní doby na lůžku / v křesle
4. nutná plná péče

### Fyzikální vyšetření

Pečlivé klinické fyzikální vyšetření zahrnuje vyšetření periferních uzlin, sleziny, jater a břicha. Mají být dokumentovány všechny lokality s nálezem, které jsou z klinického pohledu postiženy, a to bez ohledu, zda byly histologicky ověřeny.

### Laboratorní diagnostika

Sem patří:

- Sedimentace erytrocytů (SE)
- Krevní obraz s diferenciálním rozpočtem
- Biochemie séra (bilirubin, kreatinin, kyselina močová, alaninaminotransferáza [ALT], aspartátaminotransferáza [AST], gama-glutamyltransferáza [GGT], alkalická fosfatáza [ALP], minerály, CRP [C-reaktivní protein], hodnota bílkoviny a albuminu)
- Sérologie: lidský virus imunitní nedostatečnosti (HIV) 1/2, hepatitida B (anti-HBs, anti-HBc), hepatitida C (anti-HCV)
- U žen: lidský choriový gonadotropin ( $\beta$ -hCG)



## Přístrojová vyšetření

K přesné diagnostice klinického stadia by se měla provést tato vyšetření:

- Rentgenový snímek hrudníku: V předozadní (AP) a boční projekci; slouží jak k posouzení mediastinální masy k určení rizikového faktoru „velký mediastinální tumor“, tak jako vstupní vyšetření k posouzení pozdější toxicity (viz kapitola Dělení klinických stadií, lze při provedení CT vynechat, viz doporučení 1.13). CT (s kontrastní látkou) krku, hrudníku a břicha: Přičemž krční, axilární, hrudní a abdominální uzliny nad 10 mm v kratší ose a inguinální uzliny větší než 15 mm v kratší ose jsou suspektní z infiltrace, zvláště kulovité, bez patrného hilu s centrální nekrózou, nebo pokud jsou zmnožené.

V případě těžké nesnášenlivosti/alergie na kontrastní látku má být namísto CT s kontrastem provedeno jiné podobné vyšetření, např. MRI. Nemá se provádět nativní CT vyšetření krku a břicha.

- Celotělová PET/CT: CT krku, hrudníku, břicha a pánve s kontrastem může být provedena v rámci jednoho vyšetření PET/CT.
- Trepanobiopsie kostní dřeně je doporučena pouze v případě nejasného nálezu na PET/CT. Již meta-analýza<sup>7</sup> 9 klinických studií ukázala, že pomocí PET/CT v iniciálním stagingu je dosaženo vysoké senzitivity i specifity, pokud jde o postižení kostní dřeně. Vzhledem k tomu, že je pravděpodobnost histologického postižení u negativního PET vyšetření velmi nepatrná (1,1 %), lze biopsii kostní dřeně v rutinním stagingu vynechat.<sup>7</sup>
- Cytologie a Histologie.
- Při podezření na extranodální anebo orgánové postižení, která nejsou jistá na CT a/nebo PET/CT, mohou být objasněna pomocí jiných adekvátních metod (např. sonografie, MRI nebo biopsie). V případě kostních nálezů (zejména na končetinách) může být použita konvenční skiografie mimo jiné ke zhodnocení stability.
- Fakultativně lze provést i sonografii krku, břicha a pánve.
- Je třeba se vyvarovat duplicitním vyšetřením, ledaže by se takovýmto dalším vyšetřením získala další podstatná informace.

## Vyšetření k posouzení toxicity před zahájením léčby (doporučení 1.11)

Následující vyšetření by měla být provedena před zahájením léčby jednak z důvodu posouzení základní léčitelnosti pacientů a také ke zjištění výchozího stavu k hodnocení pozdější léčbou podmíněné toxicity:

- Elektrokardiografie (EKG), echokardiografie (ECHO)
- Plicní funkční vyšetření (funkční spirometrie s difúzí)
- Diagnostika štítné žlázy: thyreotropní hormon (TSH)

Pokud je plicním a kardiálním vyšetřením zjištěna kontraindikace pro podání antracyklinu/bleomycinu, neměly by být při léčbě použity.

Taktéž by měly být vyšetřeny funkce pohlavních orgánů:

- Ženy: Dokumentace anamnézy menstruačního cyklu, folikulostimulační hormon (FSH), luteinizační hormon (LH), antimülleriánský hormon (AMH).



- Muži: Spermioqram tam, kde nelze vyloučit plánování rodiny, FSH, LH, testosteron.

## Dělení klinických stadií

### Klinická otázka 4

#### Jaký klasifikační systém má být použitý při diagnostice Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Časný záchyt a stanovení klinického stadia onemocnění, komplikace, kvalita života, mortalita

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.13 Dělení klinických stadií se <b>má</b> zakládat na Cotswoldské modifikaci Ann Arbor klasifikace s přihlédnutím k přesně definovaným rizikovým faktorům.	EK > 95 %		DDP	

### Tabulka 7. Ann Arbor Klasifikace

<b>Stadium I</b>	Postižení jedné oblasti/regionu lymfatických uzlin, nebo postižení jediné lokality mimo lymfatický systém (extralymfatické).
<b>Stadium II</b>	Postižení dvou a více oblastí/regionů lymfatických uzlin na téže straně bránice nebo lokalizované postižení mimo lymfatické uzliny a oblasti/regiony lymfatických uzlin na téže straně bránice.
<b>Stadium III</b>	Postižení dvou a více oblastí/regionů lymfatických uzlin/extranodálního postižení na obou stranách bránice potažmo orgánů mimo lymfatický systém na obou stranách bránice.
<b>Stadium IV</b>	Nelokalizované, difúzní nebo diseminované postižení jednoho nebo více extralymfatických orgánů s nebo bez postižení lymfatické tkáně.
<b>Dodatek A</b>	Nejsou přítomny B symptomy.
<b>Dodatek B</b>	Přítomny B symptomy (teploty > 38 °C anebo noční pocení anebo váhový úbytek).

K lymfatickému systému se počítají: lymfatické uzliny, slezina, thymus, Waldeyerův mizní okruh, slepé střevo a Peyerovy plaky.

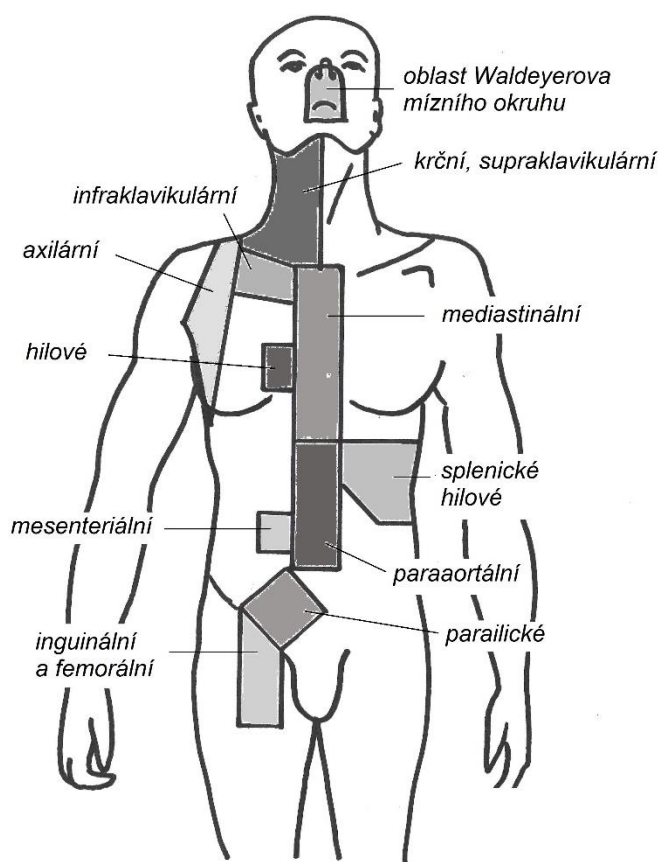
Ke stanovení klinického stadia se navíc používají další přesně definované rizikové faktory, které zohledňují rozhodnutí o typu léčby:<sup>4</sup>

- Ohledně velikosti mediastinálního tumoru, mediastinální tumor je hodnocen jako „velký“, pokud zaujímá alespoň třetinu příčného průměru hrudníku, měřeno na rentgenovém snímku nebo na CT.

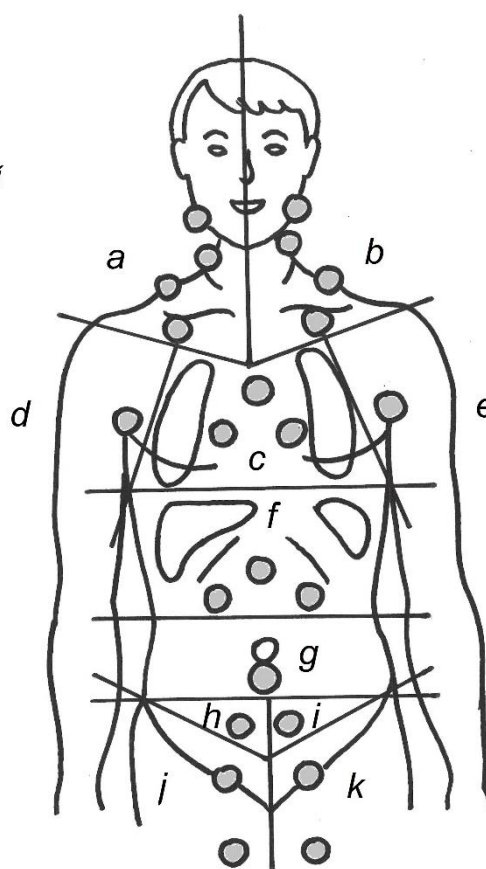
- Extranodální postižení – každé rozšíření tumoru, které vychází mimo uzliny, slezinu, thymus, Waldeyerův okruh, slepé střevo, a Peyerovy plaky.
- Vysoká sedimentace erytrocytů ( $\geq 50$  mm/h u A symptomů,  $\geq 30$  mm/h, pokud jsou přítomny B symptomy).
- Postižení tří a více lymfatických „areálů“ („areály“ lymfatických uzlin neodpovídají regionům uzlin dle Ann Arbor klasifikace, nýbrž obsahují více uzlinových regionů).

**Obrázek 8. Schématické znázornění uzlinových oblastí (regionů) dle Ann Arbor klasifikace a skupin lymfatických uzlin dle německé studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (GHSG)**

**A. Skupiny lymfatických uzlin podle Ann Arbor klasifikace**



**B. Regiony lymfatických uzlin podle GHSG**



**Legenda: A. Skupiny lymfatických uzlin podle Ann Arbor klasifikace:** 1. infraklavikulární uzliny, 2. axilární uzliny, 3. mesenterální uzliny, 4. inguinální a femorální uzliny, 5. oblast Waldeyerova mizního okruhu (tonsila palatina, nasofaryngeální tonsila, adenoidní vegetace na zadní stěně nosohltanu, linguální tonsila), 6. krční, supraklavikulární uzliny, 7. mediastinální uzliny, 8. hilové uzliny, 9. splenické hilové uzliny, 10. paraaortální uzliny, 11. parailické uzliny

**B. Regiony lymfatických uzlin podle German Hodgkin Study Group (GHSG):** a) krční, infra- a supraklavikulární, nuchální uzliny vpravo; b) krční, infra- a supraklavikulární, nuchální uzliny vlevo; c) mediastinální a hilové (vpravo/vlevo) uzliny; d) axilární uzliny vpravo; e) levé axilární uzliny; f) horní abdominální uzliny (coeliakální uzliny, hilus sleziny, jaterní hilus); g) dolní abdominální uzliny (paraaortální a mesenterální uzliny); h) parailické

uzliny vpravo; i) parailické uzliny vlevo; j) inguinální a femorální uzliny vpravo; k) inguinální a femorální uzliny vpravo

Obrázek z <https://en.ghsg.org/disease-stages>

Na základě výše uvedených bodů lze pacienty rozdělit do těchto rizikových skupin:<sup>14</sup>

### 1) Časná stadia

- Stadium I A nebo B a II A nebo B dle Ann Arbor bez rizikových faktorů

### 2) Střední (intermediární) stadia

- Stadium I A nebo B a stadium II A s jedním nebo více rizikovými faktory
- Stadium II B, pokud jsou přítomny rizikové faktory, vysoká sedimentace erytrocytů a/nebo  $\geq 3$  lymfatické „areály“

### 3) Pokročilá stadia:

- Stadium II B, pokud jsou přítomny rizikové faktory extranodální postižení a/nebo velký mediastinální tumor (MMT)
- Stadium III A nebo B
- Stadium IV A nebo B

Podle tohoto dělení má být podána stadium-specifická léčba (viz kapitoly 5 až 9).

## Postavení PET/CT

### Klinická otázka 5

#### Má být provedena PET/CT při diagnostice Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Diagnostika a stanovení klinického stadia u pacientů se suspekci na Hodgkinův lymfom
<b>I</b>	<b>INTERVENCE (EXPOZICE/INDEXNÍ TEST)</b>	Možnosti diagnostických metod (sonografie, RTG, CT, MRI nebo biopsie, cytologie, trepanobiopsie aj.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů s běžně dostupnými diagnostickými metodami
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Specifická, senzitivita, demarkace oblasti ozařování

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
1.14 PET/CT má být provedena v rámci iniciálního stagingu ke stanovení stadia.	⊕⊕⊕⊖ Specificita ⊕⊕⊕⊖ Senzitivita	<b>A</b> 75–95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑
1.15 Iniciální PET/CT by měla být použita k plánování ozáření (involved site, IS). V případě jeho nedostupnosti je akceptovatelná jiná zobrazovací metoda (CT optimálně s kontrastem, MRI apod).	⊕⊕⊖⊖	<b>B</b> > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑?

## Souhrn důkazů

Doporučení 1.14 bylo založeno na dvou studiích diagnostické přesnosti<sup>15,16</sup> a jedné randomizované kontrolované studii fáze 3.<sup>9</sup> Doporučení 1.15 bylo založeno na klinickém doporučeném postupu<sup>17</sup> a jedné randomizované kontrolované studii.<sup>18</sup>

## Odůvodnění

V tomto KDP je vždy míněno vyšetření s radiofarmakem 18-fluor-deoxyglukóza (F-18-FDG), pokud není explicitně uvedeno jinak. Iniciální PET/CT je považována za nástroj optimalizace vstupního stagingu k přesnějšímu stanovení klinického stadia, optimalizace diagnostiky kostní dřeně, stratifikace léčby a hodnocení po ukončení chemoterapie.

Už v roce 2006 reportoval M. Hutchings zlepšení stagingu pomocí PET/CT ve srovnání se samostatným kontrastním CT (CeCT). Senzitivita iniciální PET/CT převýšila zřetelně senzitivitu samostatného CeCT.<sup>16</sup> PET/CT převážila CeCT v oblasti nodálního postižení (92 % vs. 83 %), ale PET/CT dominovala především v identifikaci extranodálních lézí (73 % vs. 37 %). V analýze Bednaruk et al.<sup>15</sup> byly tyto nálezy reflektovány změnou klinického stadia. Vyšší klinické stadium bylo stanoveno u 28 % pacientů, naopak u 6 % pacientů bylo stadium sníženo. Z toho rezultovala nějaká změna klinického stadia v závislosti na PET/CT u celkem 34 % pacientů. Hlavní důvod podstatného zvýšení klinického stadia spočíval nejčastěji v detekci extranodálního postižení (26 pacientů). Celkově si změna hodnocení klinického stadia vyžádala u 21 % pacientů přizpůsobení léčby, většinou směrem k vyšší intenzitě.

Implementace PET/CT do rutinního stagingu pacientů s Hodgkinovou nemocí vedla k intenzivnější léčbě některých pacientů dle klinického stadia. Regulární provádění PET/CT předpokládá modifikaci intenzity léčby dle odpovídajícího stadia s ohledem na relevantní úroveň pozdní toxicity a sekundárních malignit.

Ve studiích je patrné (HD 5, HD18), že PET/CT adaptovaná deeskalace chemoterapeutických režimů je prokazatelně proveditelná.<sup>19–21</sup> Rovněž se aktuálně testuje u časných a intermediárních stadií, zda je vynechání (nepodání) radioterapie při negativní PET/CT po ukončení chemoterapie bezpečné. Důkaz přinesla studie HD15 pro pokročilá stadia. Přizpůsobení a další zmenšení cílového zářeného objemu z „involved-field“ na „involved-site“ s sebou přineslo i zřetelnou redukci ozařovaných polí.<sup>17,18</sup>

Užití PET/CT se zvláště odrazilo v identifikaci postižení kostní dřeně, které bylo historicky uváděno na hladině 5–8 %.<sup>22</sup> Když byla v rámci stagingu použita PET/CT, byla pozorována úroveň postižení kostní dřeně 10–20 %. Kromě toho se ukázalo, že zejména u fokálních infiltrátů zde není žádný morfologický korelát na CT.<sup>13,23,24</sup> Pokud byla na základě pozitivního nálezu v kostní dřeni provedena další vyšetření jako MRI nebo cílená biopsie, byla potvrzena vysoká senzitivita metody.

Meta-analýza<sup>7</sup> 9 studií došla k závěru, že pomocí PET/CT v iniciálním stagingu lze dosáhnout vysokou senzitivitu a specifitu v průkazu postižení kostní dřeně. Mimo jiné se zdá, že pravděpodobnost histologického postižení kostní dřeně při negativním PET je velmi nepatrná (1,1 %), v rutinním stagingu lze tedy punkční biopsii kostní dřeně vynechat.<sup>7</sup>

Užití PET k posouzení infiltrace kostní dřeně bylo hodnoceno ve studii,<sup>9</sup> kde PET byla schopna identifikovat postižení dřeně u 19/20 histologicky pozitivních biopsií kostní dřeně (senzitivita 95 % a specifita 86,5 %), naopak s PET bylo rozpoznáno dalších 110 pacientů s fokálním postižením, která neodhalila biopsie kostní dřeně. Tímto je zřejmé, že PET jasně převyšuje (necílenou) biopsii kostní dřeně v senzitivitě, přičemž může jistě postižení i vyloučit.

Pro plánování radioterapie typu involved-site by měl být proveden staging PET/CT. Další vyšetření v ozařovací pozici by mělo být provedeno, tak aby mohly být lépe definovány cílové objemy v souladu s kritérii Mezinárodní skupiny pro radioonkologii lymfomů (International Lymphoma Radiation Oncology Group, ILROG).

## 2. Podání informací pacientovi a stanovení léčebného plánu

### Podání informací a sdělení diagnózy

Jakmile je jistá histopatologická diagnóza Hodgkinova lymfomu, má ošetřující lékař pacienta podrobně, srozumitelně a plně informovat (viz Komunikace lékař-ošetřovatel-pacient). Přičemž je nutné zohlednit tělesné, psychické a sociální aspekty pacienta a rozhovor ohledně informací o diagnóze přizpůsobit pacientovým potřebám. Pacient by měl mít možnost klást dotazy, které mu ošetřující lékař dostatečně srozumitelně zodpoví. Kromě toho má být pacient upozorněn také na možnost vzít si k rozhovoru důvěrnou osobu (např. příbuzný, partner). Dle potřeby mohou být doporučeny nebo zahájeny další odborné konzultace včetně konzultace s klinickým psychologem. Pokud si pacient přeje další informace, mají být poskytnuta „patientská doporučení“ ([www.lymphoma.cz](http://www.lymphoma.cz)) a adresy na svépomocné skupiny a patientská sdružení ([www.lymfomhelp.cz](http://www.lymfomhelp.cz)).

S narůstající potřebou pacientů mít dostatek informací a spolurozhodovat o léčbě svého onemocnění hraje důležitou roli sdělování informací a vysvětlení diagnózy. Ošetřující lékař má pacienta srozumitelně a důkladně informovat o povaze onemocnění, o charakteru léčby, účinnosti, nežádoucích účincích, pozdních následcích, tak aby se pacient mohl podílet na rozhodovacím procesu. Pacient má být také informován o tom, že ve svém zájmu bude muset absolvovat pravidelné kontroly v rámci následné péče po dobu několika let (viz také kapitola Následná péče a sledování po léčbě). Tímto postupem mají být včas odhaleny návraty choroby, sekundární malignity stejně jako projevy orgánové toxicity. Kromě toho má být pacient v reprodukčním věku informován o tom, že léky užívané v rámci léčby mohou potenciálně poškodit dosud nenarozený život. (viz také Opatření k zachování fertility).

### Plánování léčby

Vyhodnocení dat sedmi klinických studií německé studijní skupiny pro Hodgkinův lymfom (Deutsche Hodgkin Studiengruppe, GHSG) ukázalo, že celkové přežití pacientů léčených v rámci studie je bez rozdílu oproti pacientům léčených mimo studie. Avšak bylo prokázáno, že účast v klinické studii vede k prodloužení doby bez progresu.<sup>25</sup> Podobné výsledky přinesla i nizozemská studie, která nepozorovala žádné rozdíly v celkovém přežití mezi pacienty léčenými ve studii a mimo ni i při zohlednění patientských charakteristik. Autoři však argumentují, že centralizace expertízy a vysoký podíl pacientů s Hodgkinovým lymfomem (27 %) umožnilo velmi rychlé přenesení výsledků studie do praxe, a tak výsledky v krátké době mohly být ku prospěchu všem pacientům.<sup>26</sup> Proto by měla být možnost účasti v klinické studii prověřena v případě každého pacienta.

Pro zajištění adekvátní péče o pacienta s Hodgkinovým lymfomem je nutná multidisciplinární a multiprofesionální spolupráce různých specializací. Na diagnostice, plánování a podání léčby se tak podílí hematologové, patologové, psychoonkologové, radiologové, lékaři z oddělení nukleární medicíny, stejně jako radioterapeuti. V rámci následné péče jsou také zahrnuti praktičtí lékaři a dále také nejrůznější specialisté v závislosti na výskytu pozdních následků terapie, jako jsou například kardiální, plicní potíže, infertility nebo sekundární malignity. Je tedy nutné z povahy komplexního řetězce péče, aby se celý proces prováděl standardizovaně a se kvalitně.

### 3. Léčba časných stádií

#### Klinická otázka 6

Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem časného stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem časného stadia
<b>C</b>	KONCEPT	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	KONTEXT	Onkologická péče

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.1 Všem pacientům má být nabídnuta léčba v rámci klinické studie, pokud nejsou přítomna žádná vylučující kritéria, která by účast znemožnila.	EK	> 95 %	DDP	

#### Kombinovaná chemoradioterapie

##### a) Role chemoterapie

#### Klinická otázka 7

Má být v léčbě Hodgkinova lymfomu časných stádií provedena kombinovaná chemoradioterapie nebo samotná radioterapie/chemoterapie?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba časných stádií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Možnosti léčebných postupů (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	KOMPARACE	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.2 U pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) časného stadia má být podána kombinovaná chemoradioterapie.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑



3.3 Nemá se provádět samotná radioterapie (Výjimka viz Kapitola Léčebná doporučení u NPLHL (nodulární lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom)).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓↓
--	---	-------------	------	----

## Souhrn důkazů

Doporučení 3.2 bylo založeno na jednom systematickém review<sup>27</sup> a jeho aktualizaci.<sup>28</sup> Doporučení 3.3 bylo založeno na jednom systematickém review.<sup>29</sup>

## Odůvodnění

Pacienti časných stádií byli zprvu léčeni výlučně ozářením technikou „extended-field“ (EF) nebo „total-nodal-irradiation“. S tímto terapeutickým přístupem mohlo být dosaženo vyléčení cca v 70 % případů, dlouhodobé přežívání ale snižovala vysoká úroveň recidiv a toxicita rozsáhlého ozáření. Použitím kombinace dvou cyklů chemoterapie ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin) následované ozářením technikou EF bylo množství recidiv ve srovnání s ozářením samotným výrazně sníženo.<sup>30</sup> Podobné výsledky byly publikovány také Evropskou organizací pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) a v randomizovaných studiích H7F<sup>31</sup> a H8F<sup>32</sup> a byla rovněž prokázána superiorita kombinované terapie.<sup>27</sup> V roce 1998 byla publikována meta-analýza, která vyhodnotila lepší účinnost chemoradioterapie oproti radioterapii samotné.<sup>29</sup>

### b) Volba chemoterapie a počet cyklů

## Klinická otázka 8

### Jaký typ chemoterapie má být podán u Hodgkinova lymfomu časných stádií?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stádií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	GRADE	AWMF	GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.4 U pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem časného stadia se má podat chemoterapie ABVD.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
3.5 Terapie má být podána v počtu dvou cyklů.	⊕⊕⊕⊕ (OS)	A	⊕⊕⊕⊕	↑↑



	⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	> 95 %		
--	--------------------------------------	--------	--	--

Poznámka: ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin).

## Souhrn důkazů

Doporučení 3.4 bylo založeno na pěti randomizovaných kontrolovaných studiích.<sup>30,33–36</sup> Doporučení 3.5 bylo založeno na dvou randomizovaných kontrolovaných studiích.<sup>35,36</sup>

## Odůvodnění k doporučení 3.4

Na základě účinnosti a srovnatelné nízké úrovně nežádoucích účinků je ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin) nejčastěji používaným léčebným schématem pro pacienty časných stadií. ABVD bylo srovnáváno v randomizovaných studiích u pacientů pokročilých stadií s alternativními režimy jako MOPP (mechlorethamin, vinkristin, prokarbazin, prednizón) nebo kombinacemi jako MOPP-ABVD a prokázala se alespoň stejně dobrá účinnost při více toxických účincích kombinací MOPP a MOPP-ABVD.<sup>34</sup> Výsledky studií HD7 a HD10 ukázaly vysokou úroveň primární kontroly nádoru za použití kombinované chemoradioterapie při nižší terapií podmíněné toxicitě.<sup>30,35</sup> V aktualizovaném intervalu sledování 98 měsíců, potvrdila analýza dat studie HD10 přetrvávající vysokou úroveň kontroly nádoru s dosažením 10letého přežití bez progresu (PFS) u 87 % a více jak 10letým celkovým přežitím (OS) u 94 %.<sup>36</sup>

Alternativní schéma Stanford V (mechlorethamin, doxorubicin, vinkristin, bleomycin, vinblastin, etoposid, prednizon) nevykazovalo v americké studii „Phase III Intergroup Studie E2496“ u pacientů stadia I/II s bulky postižením vůči ABVD žádnou převahu, mělo však vyšší akutní toxicitu.<sup>37</sup>

Ve studii H9 skupiny EORTC byla zkoušena kombinace modifikovaného schématu ABVD, EBVP (epirubicin, bleomycin, vinblastin, prednizón), zda je možno redukovat dávku radioterapie „Involved-field“ (IF) z 36 Gy na 20 Gy nebo zda může být radioterapie zcela vynechána. V této studii dosáhlo kompletní remise po chemoterapii 79 % pacientů časného stadia, ale je třeba říci, že pacienti dostali 6 cyklů EBVP a že také u pacientů i při dosažení kompletní remise (CR) po 6 cyklech nebylo upuštěno od provedení konsolidační radioterapie.<sup>28,38</sup> Tato data poukazují na to, že EBVP v účinnosti nepřevyšuje ABVD.

Ve studii HD13 bylo zkoušeno, zda lze vynechat dakarbazin anebo bleomycin, tzn. zda je účinnost ABV (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin), AV (adriamycin=doxorubicin, vinblastin) nebo AVD (adriamycin=doxorubicin, vinblastin a dakarbazin) srovnatelná s ABVD. Nábor pacientů do větve bez dakarbazinu musel být předčasně zastaven na základě vysoké míry recidiv. V roce 2015 bylo zveřejněno vyhodnocení primárních cílů studie, 5leté přežití bez selhání léčby (freedom from treatment failure, FFTF) neprokázalo srovnatelný efekt ramene AVD, takže kombinace ABVD je dále považována za standardní chemoterapii časných stadií.<sup>33</sup>

## Odůvodnění k doporučení 3.5

Otázku dostatečného počtu cyklů ABVD dobře zodpověděla studie GHSG HD10: Léčebná ramena se dvěma cykly ABVD prokázala srovnatelnou účinnost oproti ramenům se 4 cykly ABVD také v případě použití nižších dávek radioterapie 20 Gy technikou „involved-field“, takže u časných stádií byly definovány 2 cykly ABVD v kombinaci s radioterapií jako standardní léčba.<sup>35</sup>

### c) Role radioterapie, cílové objemy a dávka

#### Klinická otázka 9

**Má být u Hodgkinova lymfomu časných stádií po chemoterapii provedena radioterapie (cílový objem a dávka)?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stádií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.6 Po ukončení chemoterapie má být u pacientů s Hodgkinovým lymfomem časného stadia provedena radioterapie.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
3.7 Cílové objemy radioterapie po ukončení chemoterapie u klasického Hodgkinova lymfomu časného stadia mají odpovídat „involved site“ (IS) radioterapii.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
3.8 Ozáření po ukončení chemoterapie u Hodgkinova lymfomu časného stadia má být provedeno předepsanou dávkou 20 Gy.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑

Poznámka: Doporučení 3.7 a 3.8 se řídí dle Národních radiologických standardů – radiační onkologie<sup>39</sup> a Národních radiologických standardů – radioterapie protonovým svazkem.<sup>40</sup> Aktualizace standardů na <http://www.srobf.cz>.

#### Souhrn důkazů

Doporučení 3.6 bylo založeno na pěti randomizovaných kontrolovaných studiích, dvou systematických review<sup>27,41</sup> a aktualizaci.<sup>28</sup> Doporučení 3.7 bylo založeno na existujících doporučených postupech<sup>17</sup> a konsensu expertů pro neexistenci randomizovaných kontrolovaných studií. Doporučení 3.8 bylo založeno na dvou randomizovaných kontrolovaných studiích.<sup>35,36</sup>

## Odůvodnění k doporučení 3.6

### Podklady k postavení radioterapie v éře před PET

Na základě výskytu pozdní toxicity spojené s radioterapií byla role konsolidační radioterapie ohledně kontroly tumoru a přežití posuzována v různých retrospektivních i prospektivních studiích.

Vynechání konsolidační radioterapie bez PET-stratifikace bylo zkoumáno ve velké studii US National Cancer Data Base a v jednom Cochrane systematickém review publikovaném v roce 2017: Obě analýzy uvedly pro ramena s vynecháním radioterapie signifikantně nižší přežití bez progresse.<sup>27,42</sup> Výpovědní síla těchto analýz je však limitována krátkou dobou sledování, heterogenitou režimů chemoterapie a koncepcí radioterapie.

Ve studii NCIC/ECOG HD.6 se jednalo o největší randomizovanou studii z éry před PET, která srovnávala ABVD bez konsolidační radioterapie („subtotal nodal irradiation“, STNI) se samotnou radioterapií a kombinovanou léčbou u pacientů časných a intermediálních stadií. V kombinovaném rameni byla dokumentována zřetelně nižší úroveň recidiv („freedom from disease progression“ 87 % vs. 92 %,  $p = 0,05$ ), avšak celkové přežití ve 12 letech bylo v kombinovaném rameni signifikantně horší (94 % vs. 87 %).<sup>43</sup> Při hodnocení těchto dat je ale třeba zohlednit, že při posuzování smrtelných případů byli smícháni pacienti, kteří zemřeli na HL s těmi, kteří zemřeli na toxicitu léčby a že STNI je z dnešního pohledu pokládána za obsolentní ozařovací techniku.

Aby se mohlo provést srovnání samotné léčby ABVD u časných potažmo intermediálních stadií s kombinací ABVD s aktuální technikou radioterapie, byla v retrospektivní analýze hodnocena data ramene ABVD studie H.6 a data kombinované léčby studie HD10 a studie HD11: Bylo možno potvrdit, že pacienti, kteří byli léčeni kombinovanou léčbou, měli nižší riziko progresse (8letá doba do progresse, TTP, 93 % vs 87 %, HR 0,44; 95% CI 0,24–0,78), čili nižší úroveň recidiv, ovšem nebyl pozorován žádný rozdíl s ohledem na celkové přežití. Tato data podporují význam radioterapie v kontrole nádoru. Subanalýza podskupin poukázala na to, že pacienti časného stadia, kteří dosáhnou CR po dvou cyklech dle kontrolního CT, možná nepotřebují konsolidační radioterapii.<sup>44</sup>

Tuto hypotézu nejprve sledovala studie H9F EORTC/GELA, v níž byli pacienti, kteří dosáhli kompletní remise po 6 cyklech EBVP, buď jen sledování, nebo konsolidování radioterapií 20 Gy nebo 36 Gy. Zatímco obě ramena s radioterapií se nelišila významně v 5letém přežití bez progresse, v rameni bez radioterapie bylo dokumentováno podstatně nižší přežití bez progresse ve srovnání se standardním ramenem s konsolidační radioterapií dávkou 36Gy.<sup>28</sup> V následných prospektivních studiích (RAPID-, H10- a HD16-Studie) bylo testováno, zda je proveditelná PET-řízená radioterapie na základě výsledků PET/CT po 2 (-3) cyklech bez ovlivnění efektivity léčby. Výsledky studie RAPID, HD10 a HD16 nedospěly k závěru, že by se při dosažení kompletní remise potažmo negativní PET/CT po chemoterapii mohla vynechat radioterapie.<sup>27,41,45–47</sup>

## Odůvodnění k doporučení 3.7

S ohledem na pozitivní korelaci rizika pozdní toxicity, zvláště výskyt sekundárních malignit a orgánové toxicity, byla zkoumána v řadě studií další možnost redukce cílových objemů radioterapie technikami „involved-site“ (IS) respektive „involved-node“ (IN). Odpovídající definice ILROG<sup>17</sup> stanovuje klinický

cílový objem (clinical target volume = CTV) pro IS i pro IN-RT na základě objemů lymfomu před zahájením chemoterapie (gross tumor volume = GTV) při zohlednění odpovědi po chemoterapii plus vhodný medicínský zdůvodněný bezpečnostní lem.

Koncept IN-RT byl již úspěšně užít ve studiích EORTC H9 a H10.<sup>47,48</sup> K optimálnímu provedení IN-RT je nutné stagingové zobrazení v ozařovacích pozicích. Je vyžadována optimální fúze a registrace stagingového CT nebo CT/PET s plánovacím CT. Protože tyto požadavky nemohou být v mnoha případech dodrženy, byla definována IS-RT, která připouští a zohledňuje větší nejistotu přenesení zobrazení.<sup>17</sup> Z tohoto důvodu je nahrazována IN-RT v běžném životě přednostně lépe proveditelnou IS-RT.

### Odůvodnění k doporučení 3.8

V uplynulých 10–15 letech bylo v rámci léčby časných a intermediárních stadií ozáření typu „extended field“ (EF) opuštěno ve prospěch méně toxického a stejně efektivního ozáření typu „involved field“ po chemoterapii. Doporučení se opírají zejména zvláště o výsledky studie HD8 GHSG,<sup>49,50</sup> jako o výsledky studie EORTC H8U<sup>32</sup> a britské studie BNLI.<sup>51</sup> Na základě výsledků studie HD10 GHSG, která ukázala non-inferioritu konsolidační radioterapie dávkou 20Gy ve srovnání s dávkou 30Gy po 2 nebo 4 cyklech ABVD, mohla být intenzita ozáření snížena. Studie HD10 takto dokumentovala signifikantní snížení projevů akutní toxicity u redukováných dávek radioterapie (8,7 % u 30 Gy vs. 2,9 % u 20 Gy,  $p < 0,001$ ).<sup>35</sup>

### Klinická otázka 10

#### Jaká radioterapeutická technika má být použita u Hodgkinova lymfomu časných stadií?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Technika radioterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání radioterapeutických technik
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Plánovaný cílový objem, orgánová dávka

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.9 Pacienti indikovaní k radioterapii mohou být zářeni technikou modulované intenzity (IMRT), pokud je pečlivě vyhodnoceno zatížení rizikových/kritických orgánů nízkými dávkami.	⊕⊕⊕⊕ Plánovaný cílový objem	<b>0</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?
	⊕⊕⊕⊕ Orgánová dávka			

Poznámka: Doporučení 3.9 se řídí dle Národních radiologických standardů – radiační onkologie<sup>39</sup> a Národních radiologických standardů – radioterapie protonovým svazkem.<sup>40</sup> Aktualizace standardů na <http://www.srobf.cz>.

### Souhrn důkazů

Doporučení 3.9 bylo založeno na dvanácti observačních studiích.<sup>48,52–61</sup>

## Odůvodnění

Po vývoji 3 D-plánování se tato metoda etablovala jako standard v radioterapii Hodgkinova lymfomu. V posledních letech nachází stále větší využití ozáření modulované intenzity (IMRT intenzivity modulated radiotherapy). V početných plánovacích studiích se ukázalo, že IMRT přístup přináší ve srovnání s 3 D-plánovanou radioterapií často šetření rizikových orgánů.<sup>52,55–57,60</sup> Ovšem IMRT vede k ozáření zřetelně větších objemů v oblastech s nižší dávkou záření, takže nemůže být vyloučeno zvýšení rizika radioterapií indukovaných sekundárních nádorů.<sup>48,54,57,59,62–64</sup> Nicméně dosud publikovaná klinická data nedokládají žádné nevýhody IMRT.<sup>65,66</sup> Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici žádná dostatečná data týkající se dlouhodobé toxicity jako například sekundárních tumorů, lze aktuálně IMRT doporučit jen po individuálním zvážení všech výhod a nevýhod. Při podání/aplikaci IMRT je třeba nasazení vhodných technik (např. „butterfly“ technika), které jsou schopny výrazně šetřit plíce a mammy.<sup>48,54,57,59,60,62–64,67</sup> Při sestavování plánování IMRT se jeví být výhodný přesný algoritmus tzv. algoritmus Monte Carlo.<sup>58</sup>

## Klinická otázka 11

**Jaké postupy použít pro šetření rizikových orgánů během radioterapie u Hodgkinova lymfomu časných stadií?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Způsoby radioterapie za účelem šetření rizikových orgánů
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání radioterapeutických technik
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Plánovaný cílový objem, orgánová dávka

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.10 Lepší šetření rizikových orgánů (především srdce) v průběhu radioterapie mediastinálního lymfomu by mělo být provedeno s využitím techniky hlubokého nádechu.	⊕⊕⊕⊕ Plánovaný cílový objem ⊕⊕⊕⊕ Orgánová dávka	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

Poznámka: Doporučení 3.10 se řídí dle Národních radiologických standardů – radiační onkologie<sup>39</sup> a Národních radiologických standardů – radioterapie protonovým svazkem.<sup>40</sup> Aktualizace standardů na <http://www.srobf.cz>.

## Souhrn důkazů

Doporučení 3.10 bylo založeno na pěti observačních studiích.<sup>53,56,68–70</sup>

## Odůvodnění

U záření na oblast mediastina lze snížit radiační zatížení plic a srdce technikou „hlubokého inspira“ „Deep-Inspiration-Breathhold-Technik“ (DIBH), a tím pravděpodobně také snížení frekvence pozdních nežádoucích účinků.<sup>56,63,68,69</sup> Toto platí také pro plánování protonové radioterapie.<sup>53</sup> Zde také první

77

klinická data ukazují, že DIBH technika je bezpečná a že by se měla vzít do úvahy při ozáření na oblast mediastina.<sup>71</sup>

## Klinická otázka 12

### Má být u Hodgkinova lymfomu časných stadií použita protonová terapie?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Technika radioterapie – protonová terapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání radioterapeutických technik
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Plánovaný cílový objem, orgánová dávka

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.11 Použití protonové terapie může být zváženo u vybraných pacientů s přísnou indikací (např. pre- a/nebo parakardiální postižení u mladých pacientů).	⊕⊕⊕⊕ Plánovaný cílový objem ⊕⊕⊕⊕ Orgánová dávka	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

Poznámka: Doporučení 3.11 se řídí dle Národních radiologických standardů – radiační onkologie<sup>39</sup> a Národních radiologických standardů – radioterapie protonovým svazkem.<sup>40</sup> Aktualizace standardů na <http://www.srobf.cz>.

## Souhrn důkazů

Doporučení 3.11 bylo založeno na čtrnácti observačních studiích.<sup>53,59,61,70,72–81</sup>

## Odůvodnění

V plánovacích studiích bylo ukázáno, že použitím protonového záření mohou být lépe šetřeny orgány jako plíce, srdce, mammy a také některé subdiafragmatické orgány.<sup>37,53,59,61,70,72,74–76,79,80</sup> Zvláště může být redukována zátěž v oblastech s nižší dávkou ozáření ve srovnání s IMRT.<sup>70,77,81</sup> Kalkulované riziko sekundárních bronchiálních karcinomů a karcinomu mammy bylo sníženo.<sup>59,81</sup> V jedné studii bylo popsáno, že zvýšené riziko druhého výskytu rakoviny prsu je závislé u konvenční radioterapie oproti protonové terapii na anatomii onemocnění a pacientovi.<sup>73</sup>

Celkově vzato, zatím je k dispozici jen málo důkazů pro ozáření pacientů s Hodgkinovým lymfomem protony. Na tomto se shodl panel expertů německé společnosti radioonkologie (a České společnosti radiační onkologie). V případě para- nebo prekardiálního lymfomu nebo v případech, při kterých dochází k relevantnímu překrývání cílových objemů a prsních žláz, lze využít protonovou terapii ke snížení radiačního zatížení rizikových orgánů (srdce a ženské mammy).



## d) Role PET/CT v dalším rozhodování o léčbě

### Klinická otázka 13

#### Má být v dalším rozhodování o léčbě u Hodgkinova lymfomu časných stadií použita PET/CT?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba časných stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT pro další rozhodování
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Jiná vyšetření
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
3.12 PET/CT má být provedena po 2 cyklech ABVD nebo po 2 cyklech ABVD a radioterapie.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	A 75–95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
3.13 V případě pozitivní PET/CT by se měla zvážít intenzifikace léčby ve formě dvou dalších cyklů chemoterapie BEACOPP <sub>eskalovaný</sub> .	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
3.14 Upuštění od konsolidační radioterapie při negativním PET po 2 až 3 cyklech ABVD může být diskutováno individuálně s uvážením rizika recidivy vs. s radioterapií asociované sekundární neoplázie a orgánové toxicity (viz také Doporučení 3.6).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

Poznámka: ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin); BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizón, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF).

### Souhrn důkazů

Doporučení 3.12 bylo založeno na čtyřech randomizovaných kontrolovaných studiích.<sup>41,45,47,82</sup>  
Doporučení 3.13 a 3.14 byla založena na jedné RCT.<sup>47</sup>

### Odůvodnění

#### Podklady k hodnocení prediktivní hodnoty negativní interim PET po dvou/třech cyklech ABVD

Ve dvou malých nerandomizovaných studiích s 77 a 85 pacienty z Dánska<sup>83</sup> a z Anglie<sup>84</sup> byl výsledek PET/CT po 2 cyklech chemoterapie u Hodgkinova lymfomu identifikován jako nezávislý prognostický faktor. Tyto a další menší prospektivní studie reportovaly vysokou negativní prediktivní hodnotu negativní/diskrétní PET/CT po chemoterapii.<sup>85–91</sup> Na základě těchto výsledků byly iniciovány další prospektivní randomizované studie, aby se zjistilo, zda lze při dosažení PET/CT negativity po chemoterapii vynechat ozáření.

Ve studii britského Národního institutu pro výzkum rakoviny (National Cancer Research Institute, NCRI) RAPID<sup>82</sup> byli pacienti stadia IA/IIA klasického Hodgkinova lymfomu (při stanovení diagnózy bylo cca



70 % pacientů časného stadia dle GHSG-stratifikace rizika) při dosažení negativity na PET/CT po třech cyklech ABVD randomizováni buď do ramene sledování, nebo ramene s konsolidační radioterapií (IF-RT 30 Gy). U 74,6 % pacientů bylo po třech cyklech ABVD dosaženo negativity na PET, která byla definována jako Deauville skóre 1 nebo 2. V „intention-to-treat“ analýze dosáhlo tříleté přežití bez progresu (PFS) 94,6 % (95% CI od 91,5 % do 97,7 %) v rameni s radioterapií a 90,8 % (95% CI od 86,9 % do 94,8 %) ve sledovacím rameni; protože v „intention-to-treat“ analýze bylo zavzato i 26 pacientů, kteří přes randomizaci do ramene s radioterapií nebyli nakonec zářeni, byl rozdíl v PFS v analýze „per-protocol“ ve 3 letech 97,1 % (95% CI od 94,7 % do 99,6 %) v rameni s ozářením a 90,8 % (95% CI od 86,8 % do 94,7 %) ve sledovacím rameni ještě zřetelnější. Stanovením hranice pro non-inferioritu 7 %, nebyla naplněna kritéria pro inferioritu PFS ve sledovacím rameni.<sup>46</sup> Aktuální analýza studie RAPID podporuje výsledky s pětiletým přežitím bez události (EFS) 96,0 % (95% CI od 93,1 % do 98,9 %) v rameni s radioterapií vs. 90,1 % ve sledování (95% CI od 85,8 % do 94,4 %).<sup>82</sup>

Ve studii EORTC / Asociace pro studium lymfomů (Lymphoma Study Association, LYSA) / Italské nadace pro studium lymfomů (Italian Foundation for Lymphoma Study, FIL) H10F<sup>47</sup> byli pacienti stadia I/II klasického Hodgkinova lymfomu bez přítomnosti definovaných rizikových faktorů s negativní PET/CT po 2 cyklech léčení ve standardním rameni dalšími 2 cykly ABVD následovanými ozářením „involved-node“ IN-RT v dávce 30 Gy a v experimentálním rameni jen dvěma cykly ABVD bez konsolidační radioterapie. Experimentální rameno bylo ukončeno poté, co byly známy výsledky 12měsíční interim analýzy, kde bylo dokumentováno 9 progresí v experimentálním a jen 1 progresu ve standardním rameni (1letý PFS 94,9 % (95% CI od 91,9 % do 96,9 %) vs. 100 %).<sup>92</sup> Analýza PET-negativních pacientů po dalších 60 měsících sledování ukázala 5leté PFS 99 % (95% CI od 95,9 % do 99,7 %) v kombinovaném rameni a 87,1 % (95% CI od 82,1 % do 90,8 %) v rameni bez ozářením a potvrdila tím inferioritu ramene bez radioterapie.<sup>47</sup>

Studie HD16<sup>45</sup> GHSG je třetí velkou randomizovanou studií, která se zabývala otázkou PET/CT řízené indikace radioterapie u časných stadií Hodgkinova lymfomu. HD16 obsahovala pacienty, kteří po negativní PET/CT po dvou cyklech ABVD (Deauville skóre 1–2) byli v experimentálním rameni randomizováni ke sledování bez léčby, zatímco pacienti v kontrolním rameni byli konsolidováni radioterapií 20 Gy (IF-RT). Analýza „per protocol“ provedená po mediánu sledování 47 měsíců ukázala PFS 93,4 % (95% CI, 90,4–96,5 %) v kombinovaném rameni vs. 86,1 % (95% CI, 81,4–90,9 %) v rameni bez ozářením. Poněvadž nebyla překročena hranice non-inferiority  $\geq 10$  %, nemohla být tato non-inferiorita potvrzena pro experimentální rameno. Rozdíl v PFS byl dán především zvýšenou incidencí recidiv v oblastech iniciálně postižených lymfomem a tím v ozařovaném poli. Rozdíl v celkovém přežití byl mezi rameny nevýznamný s 98,1 % resp. 98,4 %.<sup>45</sup>

V uveřejněné meta-analýze byly hodnoceny vedle výsledků studií RAPID a H10F také výsledky randomizované studie,<sup>93</sup> v níž pacienti s existujícím bulkem, tzn. alespoň v intermediárním stadiu, byli léčení 6 cykly VEBEP (vinblastine, etoposid, bleomycin, epirubicin, prednizon) a v případě PET negativního rezidua byli randomizováni ke sledování nebo ke konsolidaci radioterapií.<sup>41</sup> Celkově tedy lze říci, že meta-analýza studií RAPID, H10F a HD16 GHSG ukázala, že vynechání konsolidační radioterapie přes dokumentování PET-negativity po dvou či třech cyklech přináší nižší kontrolu nádoru s nižším PFS/EFS<sup>41,45</sup>.

## Data k hodnocení prediktivního významu pozitivního interim-PET po dvou/třech cyklech ABVD

Otázkou je, zda po dvou cyklech ABVD má pozitivní PET prediktivní hodnotu a zda může být na tomto podkladě intenzifikována léčba. Prospektivní studie H10F analyzovala pacienty s pozitivní interim-PET/CT, kteří byli léčeni buď dalším cyklem ABVD + 30 Gy IN-RT, nebo dvěma cykly eskalovaného BEACOPP a 30 Gy IN-RT. Po dvou cyklech ABVD mělo 18,8 % pacientů pozitivní interim-PET. PET-pozitivní pacienti léčeni v experimentálním rameni měli lepší 5letý PFS (90,6 %, 95% CI 84,7–94,3 %) ve srovnání se standardním ramenem (5letý PFS 77,4 %, 95% CI 70,4–82,9 %).<sup>47</sup> Limitací studie ale bylo, že pacienti s HL časného a intermediárního stadia a pozitivním interim PET nebyli analyzováni separátně. V doplňující analýze studie RAPID bylo 5leté přežití EFS PET-pozitivních pacientů 89,7 % (95% CI 84,6–94,8 %). Při uvedené definici pro PET pozitivitu nebylo možno prokázat žádné zásadní rozdíly v prognóze PET-negativních a PET-pozitivních pacientů; pokračující analýza PET-pozitivních pacientů ukázala, že zvláště pacienti s Deauville skóre 5 měli ve srovnání s pacienty s Deauville skóre 1–4 signifikantně horší PFS a EFS (5letý PFS a EFS 61,9 %) a horší celkové přežití (5letý OS 85,2 %, 95% CI 69,7–100 % versus 97,8 %, 95%CI 96,4–99,2 %).<sup>82</sup>

Vyhodnocení studie HD16 ukázalo, že u pacientů léčených dvěma cykly ABVD měli PET-pozitivní ve srovnání s PET-negativními pacienty horší 5letý PFS (88,1 %, 95% CI 83,8–92,3 % versus 93,2 %, 95%CI 90,2–96,2 %); rozdíl byl ještě výraznější, pokud byla PET-pozitivita definována jako Deauville skóre 4–5 (5letý PFS 80,1 %, 95%CI 71,2–88,9 % versus 93,1 %, 95% CI 90,7–95,5 %).<sup>45</sup>

Výsledky studií H10F, RAPID a HD16 podporují tedy hypotézu prognostického významu pozitivní PET/CT po dvou cyklech ABVD, to znamená, že pacienti s pozitivní interim PET/CT (zvláště Deauville skóre 4–5) mají signifikantně horší prognózu.

## Závěry/Doporučení

Data ze studie H10F nejsou dosud dostatečně vypovídající, aby mohla vést k obecnému doporučení eskalace léčby u časných stadií v případě pozitivního interim PET/CT. Neboť dosud není k dispozici rozhodující vyhodnocení studie H10F ohledně positivity interim PET/CT u pacientů časného stadia a také absolutní počet pacientů s pozitivním interim PET časného stadia byl v této studii velmi malý. S ohledem na výsledky studie HD16, které dokládají u pacientů s pozitivním interim PET horší PFS zvláště pro Deauville skóre 4–5, měla by být individuálně zvážena možnost eskalace léčby dvěma cykly eskalovaného BEACOPP před konsolidační radioterapií u pacientů časného stadia po dvou ABVD (zvláště u Deauville skóre 4–5).

Vynechání konsolidační radioterapie u PET-negativity po dvou nebo třech cyklech ABVD lze diskutovat individuálně při zvážení rizika recidivy a sekundárních poradiačních malignit a orgánové toxicity. Jako potenciálně s radioterapií asociovaný sekundární nádor je třeba zmínit zejména karcinom mammy.<sup>94</sup>

## Doporučení následné péče po ukončení chemoradioterapie

Po ozáření následuje restaging ke zhodnocení léčebné odpovědi. Obligatorní restagingová vyšetření po ukončení radioterapie zahrnují:

- Anamnézu.
- Fyzikální vyšetření.

- Laboratorní diagnostiku, včetně sedimentace erytrocytů (SE), diferenciální krevní obraz, biochemie séra (GGT, ALT, AST, ALP, bilirubin, kreatinin, kyselina močová, CRP).
- Sonografii břicha.
- CT všech původně postižených lokalit, případně jsou možná další vyšetření dle klinické nutnosti (PET/CT; magnetická rezonance, scintigrafie, vyšetření kostní dřeně; rentgenové vyšetření atd.).

## 4. Léčba intermediárních stadií

### Klinická otázka 14

Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia
<b>C</b>	KONCEPT	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	KONTEXT	Onkologická péče

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.1 Všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia má být nabídnuta léčba v rámci klinické studie, pokud nejsou přítomna žádná vylučující kritéria, která by účast znemožnila.	EK	> 95 %		DDP

### Počet cyklů a typ chemoterapie

### Klinická otázka 15

Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu intermediárních stadií?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba intermediárních stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Možnosti léčebných postupů chemoterapie
<b>C</b>	KOMPARACE	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.2 Pacienti ≤ 60 let věku s iniciální diagnózou Hodgkinova lymfomu intermediárního stadia mají být léčeni chemoterapií sestávající se dle PET odpovědi a individuálního hlediska lékaře/pacienta ze dvou cyklů BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> následovaných dvěma cykly ABVD („2+2“), alternativně lze použít i opačné schéma (ABVD/BEACOPP) nebo 4 cykly ABVD (viz níže). V případě iniciálního režimu eBEACOPP: 3. 2x eBEACOPP + 2x ABVD (PET4 negativita – DS 1,2) 4. 2x eBEACOPP + 2x ABVD + IS-RT 30 Gy (PET4 pozitivita – DS 3,4,5)	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑

83

<p>V případě iniciálního režimu ABVD:</p> <p>3. 4x ABVD + IS-RT 30 Gy (PET2 negativita)</p> <p>4. 2x ABVD + 2x eBEACOPP + IS-RT 30 Gy (PET2 pozitivita)</p>				
<p>4.3 V případě kontraindikace nebo odmítnutí BEACOPP<sub>eskalovaný</sub> by měla být zvolena chemoterapie sestávající ze čtyř cyklů ABVD (případně 2 cykly ABVD + 2 cykly AVD nebo 4x AVD + IF/IS-RT u pacientů &gt; 60 let) jako nejbližší možnost. Alternativou může být i podání 2x ABVD + 2x AVD + IF/IS-RT 30 Gy nebo 4x AVD + 30 Gy IF/IS-RT.</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)</p>	<p><b>B</b> &gt; 95 %</p>	<p>⊕⊕⊕⊖</p>	<p>↑?</p>

Poznámka: ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin); AVD (adriamycin=doxorubicin, vinblastin a dakarbazin); BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednizón, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF).

## Souhrn důkazů

Doporučení 4.2 bylo založeno na jednom systematickém review randomizovaných kontrolovaných studií<sup>95</sup> doplněném o dvě RCT studie.<sup>96,97,98</sup> Doporučení bylo doplněno o druhou alternativu v případě iniciálního režimu ABVD dle britských doporučení a studie Andre et al.<sup>47</sup> Doporučení 4.3 byla založena na dvou publikacích výsledků pěti RCT.<sup>36,99</sup> Oproti zdrojovému KDP byla doporučení pozměněna dle posouzení nově doplněných studií,<sup>47,98,100</sup> u kterých proběhlo zhodnocení kvality důkazů a změna byla schválena autorským týmem.

## Odůvodnění k doporučení 4.2

Studie GHSG HD11 srovnávala standardní léčbu 4 cykly ABVD s intenzifikovanou léčbou bazálním BEACOPP s cílem zlepšit kontrolu nádoru u pacientů intermediárního stadia. Po dlouhodobém zhodnocení studie HD11 se ukázalo, že bazální BEACOPP není z pohledu kontroly nádoru a celkového přežití (OS) efektivnější než ABVD, pokud je následně použita IF-RT 30 Gy.<sup>36,96,99</sup> Ve studii H9U skupiny EORTC-GELA byli pacienti léčeni 4 nebo 6 cykly ABVD nebo 4 cykly bazálního BEACOPP vždy s následnou radioterapií IF-RT 30 Gy. Po 4 letech nebyl pozorován žádný rozdíl v přežití bez události (EFS) nebo v OS.<sup>101</sup> Tato data ukazují, že v kombinaci s konsolidační radioterapií nevede ani navýšení počtu cyklů ani intenzity léčby (bazální BEACOPP) u intermediárních stadií k vyšší účinnosti oproti ABVD. Naopak ve francouzské randomizované studii bylo pozorováno srovnatelné EFS a OS s konsolidační radioterapií po dosažení kompletní remise (CR) po 3 nebo 4 cyklech ABVD. Zde byl pozorován trend jen k nesignifikantnímu zvýšení počtu CR po 4 cyklech, takže ani zvýšení počtu cyklů méně intenzivní léčby ABVD asi nepřináší relevantní zlepšení.<sup>102</sup>

V návaznosti na úspěchy v léčbě pokročilých stadií<sup>103–105</sup> byla systémová léčba v následující studii GHSG HD14 s BEACOPP dále intenzifikována: 2 cykly eBEACOPP následované 2 cykly ABVD („2+2“) byly srovnávány se 4 cykly ABVD vždy s konsolidační radioterapií 30 Gy IF-RT. Ve studii byl dosažen statisticky signifikantní rozdíl ve prospěch experimentálního ramene („2+2“) oproti dosavadnímu standardu (4x ABVD) zlepšení v PFS 95,3 % vs. 89,3 %.<sup>97,98</sup> Mírně zvýšená akutní toxicita v rameni „2+2“ nebyla spojena se zvýšením mortality. Rovněž fertilita nebyla po „2+2“ ve srovnání se 4x ABVD snížena, v dlouhodobém horizontu nevzrostla ani frekvence sekundárních hematologických malignit.<sup>100,106</sup> Přes zřetelně lepší PFS nebyl ve studii HD14 v následných analýzách pozorován žádný benefit v OS. V meta-

analýze čtyř randomizovaných studií, které ale obsahovaly také pacienty s pokročilým stadiem, byl pozorován signifikantně lepší PFS a OS po eBEACOPP oproti ABVD.<sup>95</sup> Z těchto důvodů byl „2+2“ režim s konsolidací 30 Gy IF-RT už od roku 2010 standardem léčby pro pacienty  $\leq 60$  let intermediárního stadia<sup>96</sup> a byl převzat jako systémová terapie v následující studii GHSG HD17. Možnost vynechání konsolidační radioterapie u PET4 negativních pacientů po „2+2“ analyzovala studie HD17. Pacienti s „early-stage unfavorable“ (= intermediárním) HL byli léčeni režimem „2+2“, přičemž ve standardním rameni následovala konsolidace 30 Gy IF-RT, v experimentálním rameni bylo provedena PET (PET4) a pacienti s negativním PET4 byli sledováni bez radioterapie, skupina PET pozitivních pacientů byla konsolidována 30 Gy IN-RT. V závěrečné analýze HD17 nebyl pozorován významný rozdíl v pětiletém PFS 97,3 % (95% CI 94,5–98,7 %) ve standardním rameni vs. 95,1 % (95% CI 92–97 %) ve skupině „PET4-guided“ (hazard ratio [HR] 0,523, 95% CI 0,226–1,211). Rozdíl mezi skupinami byl 2,2 % (95% CI -0,9 až 5,3) a nedosáhl hranice pro non-inferioritu 8 %.<sup>98</sup>

Další randomizovaná studie hodnotila význam PET-řízené léčby (PET po 2 cyklech; PET2) u pacientů stadia I a II. Oproti standardní léčbě ABVD + IN-RT (bez ohledu na PET) byla hodnocena v experimentálním rameni jen samotná ABVD (u PET-negativních pacientů; non-inferiority design), zatímco PET-pozitivní dostali eBEACOPP + IN-RT (superiority design). Pětiletý PFS byl 77,4 % u ABVD + IN-RT vs. 90,6 % u intenzifikace eBEACOPP+ IN-RT (HR 0,42; 95% CI 0,23–0,74; P = 0,002). U PET-negativních pacientů, 5letý PFS byl 99,0 % vs. 87,1 % (HR 15,8; 95% CI 3,8–66,1) a 92,1 % versus 89,6 % (HR 1,45; 95% CI 0,8–2,5) ve prospěch ABVD + IN-RT pro níže i vysoce rizikové pacienty. Lze tedy uzavřít, že PET2 pozitivní pacienti po 2 cyklech ABVD s intenzifikací 2x eBEACOPP + IN-RT mají signifikantně lepší 5letý PFS. U PET2-negativních pacientů nebyla pozorována non-inferiorita ABVD.<sup>47</sup>

Horní věková hranice bezpečného podání režimu „2+2“ byla zjištěna na základě zvýšené toxicity schématu BEACOPP u skupiny 60letých nemocných. U starších pacientů léčených BEACOPP se ukázalo signifikantní zvýšení mortality jednak ve studii HD9 (Elderly-Studie) ale také v retrospektivním hodnocení GHSG.<sup>107,108</sup>

### Odůvodnění k doporučení 4.3

Pro starší pacienty  $> 60$  let intermediárního stadia neexistuje dosud žádný dobře etablovaný nebo obecně akceptovaný léčebný standard. Výběr jednotlivých léčiv chemoterapie a dávky by mělo odpovídat individuálnímu stavu a cílům léčby, pokud lze, je možno využít léčbu v rámci klinických studií. Na základě zřetelně zvýšené plicní toxicity po více než 2 cyklech ABVD by měla u pacientů  $> 60$  let od 3. cyklu následovat léčba AVD.<sup>109</sup>

Pacienti s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia  $> 60$  let mají být dle recentních doporučení léčeni 4 cykly multikomponentní chemoterapie s následnou konsolidací lokalizovanou radioterapií dávkou do 30 Gy.<sup>110</sup>



## Doplňující radioterapie

### Klinická otázka 16

**Jaký radioterapeutický postup má být použitý v léčbě Hodgkinova lymfomu intermediárních stadií po úvodní chemoterapii?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba intermediárních stadií Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů doplňující radioterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání radioterapeutických postupů (s/bez), včetně provedení PET/CT a radioterapeutické techniky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
4.4 Po chemoterapii sestávající ze dvou cyklů BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> následovaných dvěma cykly ABVD („2+2“) má být provedena PET/CT k rozhodnutí o konsolidační radioterapii.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	<b>A</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
4.5 V případě kompletní remise PET-negativní (Deauville skóre < 3) po ukončení chemoterapie „2+2“ by se neměla provádět radioterapie. Pro Deauville skóre 3 je použití radioterapie na individuální úvaze (např. dle velikosti rezidua).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	<b>B</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓?
4.6 V případě PET-positivní remise (Deauville skóre ≥ 4) po chemoterapii „2+2“ má být provedena konsolidační radioterapie.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	<b>A</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
4.7 Po chemoterapii se čtyřmi cykly ABVD má být provedena konsolidační radioterapie dávkou 30 Gy bez ohledu na PET-status po chemoterapii.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	<b>A</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
4.8 Konsolidační radioterapie má být provedena přednostně technikou „involved site“ (IS) oproti „involved field“ (IF).	<b>EK</b> > 95 %		<b>DDP</b>	

Poznámka: Doporučení 4.8 převzato z odborného stanoviska Mezinárodní skupiny pro radioonkologii lymfomů (ILROG).<sup>17</sup> ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin); BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizón, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF).

### Souhrn důkazů

Doporučení 4.4 bylo založeno na dvou randomizovaných kontrolovaných studiích.<sup>47,97,98</sup> Doporučení 4.5 a 4.6 na jedné randomizované kontrolované studii.<sup>97,98</sup> Doporučení 4.7 na třech RCT.<sup>36,47,99</sup> Doporučení 4.8 bylo založeno na existujícím odborném stanovisku skupiny ILROG.<sup>17</sup> Oproti zdrojovému KDP byla doporučení pozměněna dle nově doplněných studií a změna schválena autorským týmem.



## Odůvodnění k doporučení 4.4 až 4.6

Až dosud neexistují žádná přesvědčivá data, která by mohla poskytnout základ pro úplné vynechání radioterapie u intermediárních stadií. Jednotlivé klinické studie, které vypovídají o samotné chemoterapii u časných či intermediárních stadií, jsou monocentrická, nerandomizovaná pozorování, která jsou kvalitativně nedostatečná.<sup>111</sup> Meta-analýza ukázala lepší kontrolu nádoru stejně jako celkové přežití po kombinované léčbě s chemoterapií a radioterapií oproti chemoterapii samotné. Do meta-analýzy bylo zahrnuto pět randomizovaných klinických studií s celkem 1 245 pacienty s lokalizovaným postižením, kteří byli léčeni chemoterapií s nebo bez doplňující IF-RT.<sup>112</sup> Meta-analýza ukázala rovněž zlepšení EFS stejně jako OS u pacientů, kteří byli léčeni chemoradioterapií. Další studie srovnávala u stadií I/II s rizikovými faktory („early-stage unfavorable“) 2 cykly ABVD plus „subtotal nodal“ RT oproti 4–6 cyklům ABVD bez RT. Tato studie ukázala lepší přežití bez událostí (EFS) u kombinované modalitě i přes relativně malé dávky chemoterapie, avšak po 12 letech sledování ukázala horší celkové přežití (OS) po chemoradioterapii.<sup>113</sup> Tyto výsledky jsou však dnes jen obtížně srovnatelné a potenciálně obsolentní kvůli dnes používaným podstatně menším ozařovacím objemům a menšímu počtu cyklů chemoterapie, které mohou působit pozdní smrtelnou toxicitu v rameni s radioterapií.<sup>43</sup> Společná analýza německých a kanadských pacientů léčených ABVD s lokalizovaným postižením ukázala lepší kontrolu nádoru při srovnatelném celkovém přežití ve prospěch kombinovaného ramene s radioterapií oproti léčbě chemoterapií samotnou.<sup>44 27</sup>

Publikované výsledky studie GHSG HD17<sup>97,98</sup> obsahující celkem 1 100 pacientů, kteří byli randomizováni buď do standardní větve s léčbou „2+2“ + 30 Gy IF-RT, nebo do experimentálního ramene bez konsolidační radioterapie při dosažení PET/CT negativní remise (Deauville skóre < 3) a provedení radioterapie 30 Gy IN-RT v případě PET/CT pozitivní remise (Deauville skóre ≥ 3). Pětileté přežití bez progresu (PFS) bylo vynikající v obou ramenech 97,3 % vs. 95,1 % a nebylo pozorováno horší přežití u experimentálního ramene, kde byla léčba řízena dle PET/CT (5letý rozdíl v PFS -2,2 %, 95% CI -5,3–0,9 %; hranice pro non-inferioritu: 8 %). V analýze senzitivity bylo pozorováno srovnatelné PFS u pacientů s Deauville skóre 3 a pacientů s Deauville skóre 1–2 oproti pacientům se skóre 4 (5letý PFS skóre 1–3: 98,1 % vs. 81,6 %). PET/CT řízená léčebná strategie umožňuje dosažení srovnatelné účinnosti léčby ohledně 5letého PFS a celkového přežití (OS) při relevantním snížení s léčbou asociovaných pozdních nežádoucích účinků konsolidační radioterapie. Po ukončení intenzivní systémové léčby „2+2“ doporučuje KLS<sup>114</sup> proto na základě výsledků studie HD17 provedení PET/CT k rozhodnutí o konsolidační radioterapii. U pacientů v PET/CT negativní remise (Deauville skóre < 3) by měla být radioterapie vypuštěna, u pacientů s PET/CT pozitivní remisí (Deauville skóre 4 a více) by měla být provedena konsolidační radioterapie 30 Gy IS-RT. Skupina Deauville skóre 3 po chemoterapii „2+2“ je stran indikace radioterapie dosud nejasná. Ve studii HD17 byli pacienti se skóre 3 prospektivně kvalifikováni jako riziková a byli konsolidačně ozáření. Hodnocení ale v post-hoc analýze byli již jako nízké riziková, jejich parametry přežití byly podobné jako Deauville skóre 1–2, kteří zářeni nebyli. Dle našeho soudu nelze tedy apriori říci, že pacienti Deauville skóre 3 by na základě tohoto uspořádání neměli být zářeni.<sup>97,98</sup> Pacienti léčení 4 cykly A(B)VD by měli být léčeni dle KLS<sup>114</sup> konsolidační 30 Gy IS-RT nezávisle na PET/CT typu remise.

## Odůvodnění k doporučení 4.7

Negativní PET/CT během nebo po ukončení systémové léčby ABVD<sup>89</sup> nebo eskalovaným BEACOPP<sup>21,115</sup> jde ruku v ruce s vysokou negativní prediktivní hodnotou. Individualizovaná léčba bez radioterapie u pacientů s negativní PET/CT po ukončení chemoterapie byla analyzována v různých studiích. Až dosud publikovaná data jednotlivých studií včetně finálního hodnocení studie EORTC H10 u časných a intermediárních stadií<sup>47</sup> ukázala souhlasně lepší kontrolu nádoru u pacientů v PET/CT negativní kompletní remisi, kteří byli léčeni radioterapií po ABVD, ovšem bez rozdílu v OS.<sup>46,92</sup> Ve studii EORTC H10 bylo pětileté PFS u pacientů PET/CT negativních po 2 cyklech ABVD, kteří dostali 2 další cykly ABVD bez radioterapie horší 89,6 % vs. 92,1 %, než u pacientů s konsolidační IF-RT 30 Gy. Celkově vzato aktuální přehledové práce konstatují, že pro pacienty léčené ABVD-příbuznými režimy je vypuštění radioterapie u PET/CT negativní remise spojeno s horší kontrolou tumoru.<sup>41</sup> Dvě další přehledové práce zahrnující různá stadia HL rovněž prokázaly, že PET/CT negativní odpověď po ukončení léčby vede v 6,8–7,5 % k relapsu, není tudíž možné ji klást na roveň úplnému vyléčení.<sup>116,117</sup>

Pro pacienty s HL intermediárních stadií je konsolidační radioterapie v dávce 30 Gy standardní léčbou. Otázka optimální dávky RT byla nejprve zkoumána retrospektivně, až začátkem tisíciletí byly dávky radioterapie u dětských pacientů s HL po úvodní chemoterapii snižovány na 20–25 Gy, aniž by byly horší celkové výsledky léčby.<sup>118</sup> Ve studii GHSG HD11 bylo u dospělých pacientů prospektivně zkoušeno, zda redukováná dávka IF-RT na 20 Gy bude stejně účinná jako standardní 30 Gy při co možná největším snížení toxicity. Zde se ukázalo, že redukce dávky 20 Gy po předchozí intenzifikované chemoterapii (4 x bazální BEACOPP) je dobře možná, ale ne po 4 cyklech ABVD.<sup>36,99,119</sup> Ve studiích GHSG HD14 a HD17, které používaly schéma „2+2“, je dosaženo srovnatelné intenzity při přepočtu účinných dávek jako po 4 cyklech bazálního BEACOPP,<sup>120</sup> takže by i zde teoreticky mohla být dostačující dávka radioterapie 20 Gy. Poněvadž ale redukována dávka 20 Gy nebyla v této kombinaci ověřena, není redukce dávky radioterapie v tomto KDP doporučena s výjimkou klinických studií.

Také dosud není etablována PET/CT řízená strategie po léčbě první linie na bázi ABVD, může být diskutováno vypuštění radioterapie u PET/CT negativních pacientů v individuálním případě při zvážení všech rizik a benefitů.

## Odůvodnění k doporučení 4.8

V léčbě intermediárních stadií Hodgkinova lymfomu byla za posledních 15 let publikována řada reprezentativních studií, které dokládají spolehlivost IF-RT po efektivní chemoterapii oproti EF-RT. GHSG se v tomto zvláště opírá o výsledky zmíněné studie HD8: V této studii bylo hodnoceno 1 064 pacientů, v iniciálním mediánu sledování 54 měsíců nemohl být zaznamenán žádný významný rozdíl ohledně počtu celkových remisí (EF-rameno: 98,5 % vs. IF-rameno: 97,2 %), přežití bez selhání léčby (FFTF 85,8 % vs. 84,2 %) nebo celkového přežití (OS, 90,8 % vs. 92,4 %).<sup>36,49</sup> V důsledku toho byla IF-RT úspěšně nasazena i do dalších studií.<sup>33,35,36,96,119,121</sup> Úspěšný koncept cílového objemu IF-RT byl nedávno nahrazen vedoucími studijními skupinami jak v klinické praxi, tak i ve studiích maloobjemovými cílovými objemy tzv. „involved-site“ (IS)-RT. Tento koncept byl již aplikován ve velmi podobné formě ve studiích EORTC H9 a H10 jako „involved-node“ (IN)-RT<sup>48</sup> stejně jako v experimentálním rameni studie GHSG HD17.<sup>97,98</sup> IN-RT ovšem pro stanovení ozařovací pozice vyžaduje optimální iniciální

88

zobrazení pomocí PET/CT a může být hodnocena jako zvláště precizní forma IS-RT.<sup>17</sup> Pro zjednodušení použití v běžné klinické praxi byla zveřejněna ILROG<sup>17</sup> definice IS-RT: Klinický cílový objem (clinical target volume = CTV) je založen na objemu lymfomu před zahájením léčby (gross tumor volume = GTV) za zohlednění odpovědi po chemoterapii a medicínsky zdůvodněným bezpečnostním rizikem. Definice (IS)-RT byla ze strany ILROG zcela nedávno ještě zpřesněna.<sup>122</sup>

## 5. Léčba pokročilých stadií

### Klinická otázka 17

Má být všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia nabídnuta léčba v rámci klinické studie?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia
<b>C</b>	KONCEPT	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	KONTEXT	Onkologická péče

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.1 Všem pacientům s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia má být nabídnuta léčba v rámci klinické studie, pokud nejsou přítomna žádná vylučující kritéria, která by účast znemožnila.	EK	> 95 %	DDP	

## Volba chemoterapie a počet cyklů

### Klinická otázka 18

Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	Možnosti léčebných postupů chemoterapie
<b>C</b>	KOMPARACE	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie, včetně počtu cyklů, objemu a celkové radiační dávky
<b>O</b>	VÝSTUPY	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.2 Dospělí pacienti bez významnějších komorbidit s pokročilým HL mají být léčeni BEACOPP <sub>eskalovaný</sub> (do 50 let) nebo alternativně i ABVD nebo AVD-A. Výběr režimu se řídí dalšími rizikovými faktory a individuálním zvážením poměru risk/benefit.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
5.3 Počet cyklů se řídí podle výsledků interim PET/CT po dvou cyklech. V případě iniciačního režimu eBEACOPP: 3. PET/CT-negativní (obvykle Deauville skóre 1–2) pacienti mají dostat 2 další cykly BEACOPP <sub>eskalovaný</sub> ,	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑

90

<p>alternativně 4x ABVD</p> <p>4. PET/CT-positivní (Deauville skóre 4–5) pacienti mají dostat 4 další cykly eBEACOPP, pro pacienty Deauville skóre 3 je rozhodnutí variabilní.</p> <p>V případě iniciálního režimu 2x ABVD:</p> <p>3. PET/CT-negativní mají pacienti dostat další 4 cykly bez bleomycinu (AVD)</p> <p>4. PET/CT-positivní mají pacienti dostat 4x eBEACOPP</p>				
<p>5.4 Vhodnou alternativou chemoterapie u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia k léčbě ABVD je i léčba režimem 6xAVD-A.</p>	<p>Doplněno českým týmem</p>	<p>⊕⊕⊕⊕</p>	<p>↑?</p>	

Poznámka: Viz vysvětlení v podkapitole Nové cílené možnosti léčby pokročilých stadií HL. ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin); BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizón, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF); AVD (adriamycin=doxorubicin, vinblastin a dakarbazin); AVD-A (doplněno o brentuximab vedotin).

## Souhrn důkazů

Doporučení 5.2 bylo založeno na třech randomizovaných kontrolovaných studiích<sup>21,123–125</sup> a dvou systematických review.<sup>95,126</sup> Doporučení 5.3 bylo založeno na dvou RCT<sup>123,127</sup> s doplněním o alternativní režim v případě iniciálního použití 2x ABVD dle existujícího doporučeného postupu,<sup>128</sup> přičemž režim vychází ze dvou RCT.<sup>129,130</sup> Oproti zdrojovému KDP byla doporučení pozměněna dle nově doplněných publikací a změna schválena autorským týmem.

## Odůvodnění k doporučení 5.2

Celosvětově byla podávána v léčbě pokročilého HL různá schémata chemoterapie. Jako mezinárodní standard platí 6–8 cyklů ABVD následovaný konsolidační radioterapií na iniciální bulk nebo na reziduální tumor nad 1,5 cm v průměru. Už od publikování studie GHSG HD15 definovala německá pracovní skupina pro Hodgkinův lymfom šest cyklů eskalovaného BEACOPP s následnou radioterapií jen u pacientů s PET-positivním reziduálním tumorem nad 2,5 cm jako nový léčebný standard pro léčbu pokročilých stadií HL.<sup>21</sup> S touto léčebnou strategií bylo dosaženo celkové přežití (OS) v pěti letech 95 %. Nadto byla prokázána vysoká negativní prediktivní hodnota (94,6 %) PET/CT vyšetření a byla potvrzena bezpečnost této metody ve stratifikaci léčby u pacientů s PET/CT-negativním reziduálním tumorem po chemoterapii. V aktualizovaném hodnocení studie HD15 s dobou sledování 102 měsíců se zvýraznil benefit redukce počtu cyklů na 6 s ohledem na dlouhodobé přežití a dlouhodobou toxicitu.<sup>124</sup>

K posouzení léčebné odpovědi bylo prosazeno užití Deauville skóre.<sup>131</sup> Posouzení je založeno na vizuálním srovnání kumulace radionuklidu ve zbytkové tkáni oproti tkáňovému pozadí, jako je mediastinum nebo tkáň jater. Ve studii HD18 vykazovali horší přežití jen pacienti s aktivitou radioizotopu v reziduu nad úrovní jater,<sup>132</sup> tedy tato hraniční hodnota byla použita k definici PET pozitivity v léčebné odpovědi u pacientů pokročilých stadií. To znamená, že PET vyšetření s hodnotou Deauville skóre  $\geq 4$  bylo kvalifikováno jako pozitivní.

Postavení PET/CT jako metod stratifikace léčby ve smyslu eskalace dávky bylo zkoumáno v anglické randomizované studii fáze III (studie RATHL) na pacientech s pokročilým Hodgkinovým lymfomem (stadia IIB-IV, IIA s rizikovými faktory).<sup>129</sup> Všichni pacienti dostali v úvodu 2 cykly ABVD a byli v případě

pozitivního PET/CT po těchto 2 cyklech dále léčení buď 6 cykly BEACOPP, nebo 4 cykly eskalovaného BEACOPP. Pacienti s negativním PET/CT nálezem byli dále randomizováni mezi další 4 cykly ABVD vs. 4 cykly AVD. V této studii nebylo žádné kontrolní rameno. PET/CT pozitivita byla definována jako „aktivita nad úroveň aktivity jater“ (tzn. Deauville skóre 4 a více). Pacienti stadia IIA s rizikovými faktory odpovídali dle definice GHSG středně pokročilému stadiu. Třileté přežití bez progresu (PFS) pacientů stadia III + IV s pozitivní PET/CT bylo 63,9 % (52,9–72,9 %), u pacientů s negativní PET/CT bylo 82,1 % (76,5–86,5 %) pro ABVD, respektive 82,1 % (76,3–86,4 %) pro AVD.

Léčba režimem eskalovaný BEACOPP je zavedena ve velké části Evropy, avšak ne v USA a Spojeném království. V centru vědeckých diskusí stojí především vyšší úroveň s terapií asociované akutní i dlouhodobé toxicity po eskalovaném BEACOPP. Oproti lepší snášenlivosti a jednoduššímu podávání u ABVD stojí však vyšší úroveň recidiv.<sup>133–135</sup> Až k tomuto datu byly publikovány pouze čtyři prospektivní studie, v nichž byly randomizovaně srovnány oba režimy ABVD a BEACOPP.

### Léčebné výsledky

Studie, kde bylo ABVD doporučeno jako standard,<sup>135</sup> ukázala po 60 měsících mediánu sledování celkové přežití 84 %. V této randomizované italské studii bylo léčeno 331 pacientů pokročilého stadia, přičemž 6–8 cyklů ABVD bylo srovnáno s 8 cykly BEACOPP (4x eskalovaný BEACOPP + 4x bazální BEACOPP). Primárním cílem studie byl počet pacientů bez první progresu (freedom from first progression, FFP), sekundárním cílem mělo být OS. FFP bylo v 7 letech o 12 % signifikantně lepší po BEACOPP než po ABVD (85 % po BEACOPP a 73 % po ABVD,  $p = 0,004$ ). Rozdíl v OS byl 5 %, při mediánu sledování 61 měsíců nedosáhl statistické významnosti (89 % po BEACOPP a 84 % po ABVD,  $p = 0,39$ ).

Studie EORTC zveřejněná v roce 2012 (také zahrnuta v Skoetz et al. 2017<sup>95</sup>) je až dosud největší ze čtyř studií, které přímo srovnávaly obě schémata chemoterapie u vysoce rizikových pacientů stadia III a IV (s International Prognostic Score (IPS)  $\geq 3$ ).<sup>136</sup> Randomizace byla mezi 8 cykly ABVD a 4 cykly eskalovaného BEACOPP + 4 bazálního BEACOPP. Rozdíl v PFS byl po 4 letech 15 % (84 % pro BEACOPP vs. 69,4 % pro ABVD). OS po 4 letech bylo po BEACOPP 90,3 % a po ABVD 86,7 %, kvůli poměrně krátkému sledování nebylo statisticky signifikantní. V rameni s ABVD zemřelo celkem 33 pacientů (BEACOPP  $n = 23$ ), přičemž hlavní příčinou úmrtí byl Hodgkinův lymfom. Toto se týkalo 5,5 % v rameni s ABVD a 2,6 % v rameni s BEACOPP. Úroveň výskytu sekundárních neoplázií byla po 4 letech 3,4 % pro ABVD a 4,7 % pro BEACOPP, a nebyla tedy signifikantně rozdílná.

Další studie fáze III zkoumala oba terapeutické postupy u nízké rizikových pacientů (IPS  $< 3$ ) pokročilého stadia.<sup>137</sup> Zařazení byli pacienti  $< 60$  let věku, klinického stadia III nebo IV dle Ann Arbor klasifikace s International Prognostic Index (IPI) 0–2. Celkem bylo randomizováno 150 pacientů, 80 pro ABVD a 70 pro rameno s BEACOPP. Kompletní remise (CR) bylo dosaženo u 85 % pacientů léčených ABVD a 90 % léčených BEACOPP. Po ABVD bylo pozorováno signifikantně více recidiv (14 vs 3). Celkem 8 pacientů zemřelo při mediánu sledování 5,5 roku: 7 po ABVD a 1 po BEACOPP. Po 5 letech se v této studii ukázala také jednoznačná převaha BEACOPP ve smyslu PFS (75 % ABVD vs. 93 % BEACOPP; HR = 0,3;  $p = 0,007$ ). Celkové přežití bylo po BEACOPP s 99 % vyšší než po ABVD (92 %; HR = 0,18;  $p = 0,06$ ).

Prospěch z BEACOPP je tímto pro pacienty pokročilého stadia stejně signifikantně prokázán nezávisle na IPS skóre. Rozdíl v PFS byl prokázán stejnou měrou ve čtyřech studiích ze čtyř. I když jednotlivé



studie až na výjimku neprokázaly signifikantní rozdíl v OS, poolovaná analýza OS v těchto 4 studiích ukázala signifikantní výhodu s přibývajícím délkou sledování.<sup>138</sup>

V roce 2013 bylo publikováno systematické review v kooperaci GHSG s Cochrane skupinou pro hematologické malignity (Cochrane Hematological Malignancies Group, CHMG) a univerzitou Bern, které se rovněž věnovalo otázce volby iniciační chemoterapie u pacientů pokročilých stadií HL. Celkově bylo identifikováno 77 publikací a 14 různých studií, které testovaly celkem 11 rozdílných režimů. K hodnocení tak bylo k dispozici více než 10 000 pacientů, 47 000 pacient/roků sledování s 1 189 událostmi. Medián sledování byl 5,9 roku.<sup>126</sup> Slabina této meta-analýzy tkví zejména v rozdílných vstupních kritériích různých studií. Ve studiích s ABVD byli zařazeni pacienti převážně časných stadií, zatímco do studií obsahujících BEACOPP tomu tak nebylo. Z toho plyne, že kalkulovaný a nalezený efekt je pravděpodobně podhodnocen. Rovněž je ale potřeba varovat před zobecněním těchto výsledků, neboť všechny studie obsahující BEACOPP byly prováděny výhradně v Evropě.

### **Mortalita asociovaná s léčbou (TRM = therapy associated mortality) eskalovaným BEACOPP**

Retrospektivní GHSG analýza zahrnující více než 3 400 pacientů pokročilého stadia, kteří byli léčeni eskalovaným BEACOPP (ve studiích HD9, HD12 a HD15), udává TRM celkem 1,9 %. Nejčastěji uváděnou příčinou úmrtí spojených s léčbou byly infekce v neutropenii. Asi třetina smrtelných příhod se stala po prvním cyklu chemoterapie, GHSG doporučuje podání 1. cyklu eskalovaného BEACOPP za hospitalizace. Věk pacienta  $\geq 40$  let, špatný celkový stav dle ECOG performance status (posouzení celkového stavu dle Východní kooperativní onkologické skupiny, Eastern Cooperative Oncology Group Performance status)  $> 2$  nebo dle Karnofského  $< 80$  % byly hlavní rizikové faktory v multivariantní analýze. Opatření jako například obligátní podání pre fáze dexametazonem pacientům starších 40 let, stejně jako antibiotická profylaxe po dobu trvání aplazie zavedená v rámci aktuální studie GHSG pro pokročilá stadia (HD18) vedla ke snížení úrovně TRM v mezičase pro všechny pacienty na 0,7 %.<sup>108</sup> Pacienti pod 40 let věku a v dobrém celkovém stavu měli v analýze TRM pod  $< 1$  %, takže léčba takové skupiny může být hodnocena jako bezpečná a ambulantně proveditelná.

Dle recentních britských doporučení a také při dnešním přístupu PET-řízené léčby lze považovat zahájení léčby pokročilých HL režimy ABVD a eskalovaný BEACOPP za zhruba rovnocenný přístup.<sup>128</sup> BEACOPP patrně vykazuje o něco lepší kontrolu lymfomu oproti ABVD, avšak vzhledem k vyšší toxicitě je třeba pečlivě a individuálně uvážit jeho podání s ohledem na věk (zejména u pacientů  $> 40$  let), aktuální výkonnost (ECOG performance status  $> 2$ ), komorbidity apod.

## **Odůvodnění k doporučením 5.3**

### **Počet cyklů**

Současnou výzvou v léčbě pacientů pokročilého stadia HL je zlepšení akutních i pozdních vedlejších účinků léčby první linie.<sup>21,124</sup> S cílem minimalizovat vedlejší účinky při zachování léčebné účinnosti hodnotila studie HD18 GHSG redukci počtu cyklů u pacientů s dobrou časnou odpovědí. Původně byl jako léčebný standard eskalovaný BEACOPP v počtu 8 cyklů, po dodatku studie HD18 v červnu 2011 se stalo novým standardem léčby 6 cyklů eskalovaného BEACOPP. Stanovení léčebné odpovědi následovalo po 2 cyklech chemoterapie pomocí PET/CT. Zatímco PET/CT pozitivní pacienti dostali léčbu



až do 6 cyklů eskalovaného BEACOPP, PET/CT negativní pacienti byli randomizováni mezi tzv. standardní (6/4 dalších cyklů) a experimentální rameno (2 další cykly). Doba náboru v této mezinárodní randomizované studii fáze III trvala od roku 2008 do roku 2014. Celkem bylo do studie zařazeno 2 101 pacientů, z nichž bylo 1 005 s negativní interim PET/CT.<sup>139</sup>

V konečném vyhodnocení se ukázalo, že podání 4 cyklů eskalovaného BEACOPP není horší ve smyslu PFS (5leté PFS pro 8/6x eBEACOPP: 90,8 %; 95% CI 87,9–93,7 %; 5leté PFS pro 4 cykly: 92,2 %; 95% CI 89,4–95,0 %). Úroveň hematologické toxicity (Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE) grade 3–4 byla 90 % v experimentálním rameni zřetelně nižší než v rameni standardním (95 %), úroveň těžkých infekcí mohla být takto rovněž významně snížena (15 % pro 8/6x eBEACOPP vs. 8 % pro 4x eBEACOPP). Akutní těžká orgánová toxicita byla u pacientů ve standardním rameni 18 % oproti 8 % v rameni experimentálním. Lepší tolerance léčby 4 cykly eskalovaného BEACOPP vedla ke zlepšení celkového přežití v pěti letech s 97,7 % (96,2–99,3 %) ve srovnání se standardním ramenem, kde bylo 95,4 % (93,4–97,4 %;  $p = 0,004$ ).<sup>123</sup> S odvoláním na tyto výsledky definuje německá skupina pro Hodgkinův lymfom 4 cykly eskalovaného BEACOPP jako nový léčebný standard pro PET/CT-2-negativní pacienty. PET/CT pozitivní pacienti budou léčeni nadále 6 cykly eskalovaného BEACOPP.

Britská společnost pro hematologii (British Society for Haematology) hodnotila systémem GRADE dostupné klinické studie, vypracovala a v roce 2022 publikovala doporučení (Guidelines for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma).<sup>128</sup> Tato doporučení připouštějí zahájení úvodní léčby také 2 cykly ABVD. Doporučení se opírá o výsledky dvou studií u pacientů s pokročilým HL (UK RATHL a US SWOG S0816). Zařazovací kritéria obou studií byla poněkud odlišná. Ve studii RATHL bylo zařazeno 41 % pacientů s časnými stadii, zatímco studie SWOG byla striktně omezena pro pacienty stadia III nebo IV. Medián sledování byl 5,9 let ve SWOG a 69 měsíců v RATHL. Obě studie identifikovaly přibližně stejnou proporcii pacientů s pozitivním iPET (16 % RATHL a 18 % SWOG) a i přes eskalaci léčby pacienti s iPET pozitivitou měli o 10–17% horší PFS než pacienti s iPET negativitou. Důležitým aspektem randomizace ve studii RATHL bylo v případě iPET negativních pacientů (Deauville skóre 1–3) podání buď dalších 4 cyklů ABVD, nebo AVD (vynechání bleomycinu). Ve studii nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v 3letém PFS (85,7 % vs. 84,4 %) nebo OS (97,2 % vs. 97,6 %) mezi rameny, ale bylo výrazně méně toxicity v rameni bez bleomycinu.<sup>128,129</sup> Na základě těchto studií a britských doporučení je možno užít jako rovnocennou alternativu rovněž schéma se 2 cykly ABVD + 4 cykly ABVD/AVD u iPET negativních pacientů.

### **Nové cílené možnosti léčby pokročilých stadií HL**

Další strategie redukce toxicity léčby představují nové, cílené substance v primární léčbě jako například brentuximab vedotin (Adcetris®, BV). Imunokonjugát brentuximab vedotin transportuje prostřednictvím vazby na nádor-specifický antigen CD30 vysoce účinné cytostatikum monomethylauristatin E (MMAE) přímo do nitra maligní buňky. Cytostatikum ze skupiny vinca-alkaloidů vede přerušením mitotického aparátu dělicího vřeténka k zástavě buněčného cyklu a následně apoptóze všech CD30 exprimujících buněk. Předností tohoto mechanismu účinku je selektivní působení chemoterapie v maligních buňkách.<sup>140,141</sup>

Brentuximab vedotin ukázal v publikované studii fáze II v červnu 2012 mimořádně dobrou toleranci při velmi dobré účinnosti u relapsů po vysokodávkované léčbě.<sup>142</sup> Léčba až 16 cyklů brentuximab vedotinem v intervalu 3 týdnů navodila léčebnou odpověď u více než 90 % pacientů, přičemž bylo pozorováno 34 % kompletních remisí. Pozorované nežádoucí účinky byly převážně mírné a dobře zvladatelné.

Na základě jedinečného mechanismu účinku a klinicky přesvědčivého poměru účinnosti a toxicity by měl brentuximab vedotin být také začleněn do primární léčby. Americká studie fáze I s 51 pacienty testovala poprvé bezpečnost a toleranci BV v kombinaci s ABVD, potažmo AVD v primární léčbě pokročilého HL. Pacienti dostali buď 6 cyklů ABVD-A (Adcetris®, resp. ABVD-BV), nebo 6 cyklů AVD-A (resp. AVD-BV). Kvůli neočekávaným smrtelným případům na základě plicních událostí v kombinaci bleomycinu s brentuximab vedotinem bylo rameno ABVD-A zastaveno. V tomto rameni bylo 26 pacientů léčeno fixní dávkou BV (1,2 mg/kg). Neutropenie stupně 3 nebo 4 byla po této kombinaci 73 %, tedy vyšší než by bylo očekáváno po ABVD. Neuropatie (převážně gradu 1–2), která vypadala s 69 % pro senzorkou a 16 % pro motorickou neuropatii značně vysoká.<sup>130</sup> Autoři však neuvádějí, zda se po ukončení léčby neuropatie opět upravily, nebo ne. Ve studii ECHELON I publikované v roce 2018<sup>130</sup> a její aktualizaci publikované v letech 2021<sup>143</sup> a 2022<sup>144</sup> mezinárodní randomizované studii fáze III byla srovnávána kombinace sestávající z BV plus 6 cyklů AVD (AVD-A; n = 664) oproti 6 cyklům ABVD (n = 670) samotně u pacientů pokročilého stadia. Autoři referovali lepší účinnost pro AVD-A s 2letým modifikovaným PFS 82 % vs. 77 % pro konvenční schéma ABVD; s ohledem na neobvykle krátké období sledování a mezinárodně těžko porovnatelné primární endpointy (modifikovaný PFS). Recentní publikované 6leté sledování dokládá 39 událostí OS v rameni AVD-A vs. 64 pro ABVD s mediánem 73 měsíců (HR 0,590; 95% CI 0,396–0,879; p = 0,009) ve prospěch AVD-A. 6letý PFS je 82,3 % (79,1–85,0) vs. 74,5 % (70,8–77,7) pro AVD-A vs. ABVD (HR 0,678; 95% CI 0,532–0,863). Dlouhodobé hodnocení bezpečnosti ukázalo, profil AVD-A je srovnatelný s ABVD. V obou ramenech se neuropatie asociovaná s léčbou pomalu zlepšovala s výskytem 86 % (379/443) a 87 % (249/286) případů v rameni AVD-A a ABVD s kompletní úpravou (72 % vs. 79 %) nebo zlepšením (14 % vs. 8 %) v době posledního sledování. Ve studii bylo reportováno celkem 23 případů sekundárních malignit pro AVD-A a 32 případů pro ABVD.<sup>130,144(p1)</sup> Po uveřejnění této studie byl následně brentuximab v kombinaci s AVD schválen také pro léčbu první linie u pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem stadia IV.

### Studie GHSG s tzv. cíleným BEACOPP

Nasazení tzv. „targeted therapy“ bylo zkoumáno také německou pracovní skupinou pro Hodgkinovu nemoc. Zde bylo klasické schéma BEACOPP u zcela přepracováno a kombinováno ve dvou rozdílných variantách s brentuximab vedotinem. V konzervativním pojetí byl vinkristin nahrazen BV a bleomycin byl vypuštěn (BrECAPP: adriamycin=doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid, brentuximab vedotin, prednizon, prokarbazin). V intenzivněji modifikovaném schématu byl nahrazen prokarbazin dakarbazinem a dlouhodobější podání prednizonu bylo nahrazeno krátce podávaným dexametazonem (BrECADD: adriamycin=doxorubicin, cyklofosfamid, etoposid, brentuximab vedotin, dexametazon, dakarbazin). Cílem je především redukce vedlejších účinků zvláště prokarbazinu, bleomycinu a vinkristinu při udržení vysoké efektivity klasického eskalovaného BEACOPP. Obě nová schémata byla následně testována v randomizované studii fáze II „Targeted BEACOPP-Studie“ u 104 pacientů

pokročilého HL.<sup>145</sup> S ohledem na primární cíl a úroveň kompletních remisí po ukončení chemoterapie se ukázala účinnost obou variant, která odpovídala eskalovanému BEACOPP (86 % pro BrECAPP; 95% CI 73–94 %; a 88 % pro BrECADD; 95% CI 77–96 %). Velmi povzbudivá data byla především ohledně proveditelnosti a bezpečnosti, která byla pro obě varianty, zvláště pro schéma BrECADD, zřetelně vyšší než pro eskalovaný BEACOPP. Úroveň těžké orgánové toxicity byla 4 % pro rameno BrECADD ve srovnání s 17 % pro BrECAPP.

## Role PET/CT v rozhodování o další léčbě

### Klinická otázka 19

#### Má být použita PET/CT během chemoterapie v léčbě Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT během chemoterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez PET/CT
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.5 Prostřednictvím PET/CT během probíhající chemoterapie (interim-PET/CT) má být učiněno včasné individuální plánování léčby.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M) ⊕⊕⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑

### Souhrn důkazů

Doporučení 5.5 bylo založeno na jedné randomizované kontrolované studii.<sup>123</sup> V rámci studie (GHSG HD18) se ukázalo, že PET/CT po dvou cyklech chemoterapie BEACOPP dovoluje selekci pacientů, u kterých je možná redukce chemoterapie.

### Odůvodnění

PET/CT k posouzení léčebné odpovědi po 2 cyklech je dnes standardem.<sup>146</sup> Nadto bylo ve velkých randomizovaných studiích ukázáno, že časným PET/CT mohou být identifikováni pacienti s časnou progresí, ale také že pacienti odpovídající na léčbu profitují z léčby řízené dle PET/CT.<sup>47,123</sup>

## PET/CT po ukončení léčby

### Klinická otázka 20

Má být použita PET/CT po ukončení chemoterapie v léčbě Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	INTERVENCE	PET/CT po chemoterapii
<b>C</b>	KOMPARACE	Bez PET/CT
<b>O</b>	VÝSTUPY	Senzitivita a specifická

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.6 Pomocí PET/CT po ukončení léčby má být posouzena individuální strategie léčby.	⊕⊕⊕⊖ Specifická ⊕⊕⊕⊖ Senzitivita	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑
5.7 Po chemoterapii BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> má být rozhodnutí o konsolidační radioterapii reziduí velikosti ≥ 1,5 cm učiněno na základě výsledku PET/CT.	⊕⊕⊕⊖ Specifická ⊕⊕⊕⊖ Senzitivita	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑
5.8 Pro ostatní režimy chemoterapie je postavení PET/CT po chemoterapii u pokročilých stadií s ohledem na možnou adaptaci léčby nedostatečně ověřeno. Mimo klinické studie se nemá na základě PET/CT jakkoli odchylovat od standardní léčby.		EK > 95 %		EK

Poznámka: BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizon, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF).

### Souhrn důkazů

Doporučení 5.6 a 5.7 bylo založeno na dvou studiích.<sup>21,115</sup>

### Odůvodnění

U více než poloviny pacientů s pokročilým HL je po účinné chemoterapii patrná reziduální lymfomová tkáň. Pro správnou indikaci konsolidační radioterapie je rozhodující odlišení mezi aktivní a neaktivní nádorovou tkání.<sup>115</sup> PET/CT je standardem v hodnocení závěrečné léčebné odpovědi po chemoterapii.<sup>146</sup> Ve studii HD15 pro pokročilá stadia bylo možné ukázat, že u PET/CT negativních pacientů po účinné chemoterapii (BEACOPP) je možné ozáření vynechat.<sup>21,115,124</sup>

## Role radioterapie

### Klinická otázka 21

#### Jaký radioterapeutický postup má být použitý v léčbě Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pokročilého stadia Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů doplňující radioterapie
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání radioterapeutických postupů (s/bez), včetně provedení PET/CT a radioterapeutické techniky
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života; včetně analýzy vztahu dávka-odpověď

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
5.9 Pacienti, kteří již zahájili chemoterapii, ale mají na PET/CT-pozitivní zbytkový nádor, mají dostat lokální radioterapii.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊖⊖⊖ (M) ⊕⊖⊖⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊖⊖⊖	↑↑
5.10 Pacienti s pokročilým stadiem, kteří dostali předchozí polychemoterapii a u nichž je indikace pro aditivní radioterapii, mají být ozářeni dávkou 30 Gy.	⊕⊕⊕⊕ Analýzy vztahu dávka-odpověď	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑

#### Souhrn důkazů

Doporučení 5.9 bylo založeno na třech randomizovaných kontrolovaných studiích.<sup>21,125,139</sup> Doporučení 5.10 bylo založeno na analýze vztahu dávka-odpověď ve dvou studiích.<sup>147,148</sup>

#### Odůvodnění k doporučení 5.9

Role doplňující radioterapie po předchozí intenzivní polychemoterapii je stále předmětem mezinárodních kontroverzních diskusí. Existuje mnoho studií, které se touto otázkou zabývají. V tomto ohledu je třeba vyzvednout zvláště studii HD12 (GHSG). Zde byla radioterapie nasazena randomizovaným způsobem. Pacienti dostali po předchozí chemoterapii buď lokální ozáření dávkou 30 Gy na iniciálně postižené bulky oblasti, nebo na reziduální tumory  $\geq 1,5$  cm, nebo byli pouze sledováni. V závěrečném hodnocení po 5 letech bylo přežití bez selhání léčby (FFTF) všech pacientů, kteří byli zářeni 90 % oproti 87 % bez konsolidační radioterapie. Analýza podskupin ukázala zřetelný benefit konsolidační radioterapie u pacientů se zbytkovým onemocněním po ukončení chemoterapie (5,8 % rozdíl v FFTF). Pacienti s iniciálním bulky tumorem, kteří ale byli po ukončení chemoterapie v kompletní remisi (CR), však neprofitovali významně z doplňujícího záření. Ze studie HD12 byl takto definován závěr, že indikace pro doplňující radioterapii je omezena na pacienty, kteří mají po chemoterapii zbytkový nádor.<sup>139</sup> Dlouhodobá analýza studie HD12 s dobou sledování 10 let potvrdila přínos ozáření u této kohorty pacientů se zlepšením proporce přežití bez progresu (PFS) o 6,3 % a rozdílu v celkovém přežití (OS) o 6 %.<sup>125</sup> Významem konsolidační radioterapie po předchozí

chemoterapii se zabývala také holandská studie,<sup>149</sup> která vyhodnotila 739 pacientů pokročilých stadií. Po 6–8 cyklech chemoterapie dosáhlo 57 % pacientů kompletní remise a 33 % parciální remise. Pacienti v kompletní remisi byli buď ozáření 30 Gy (IF-RT), nebo sledováni. Všichni pacienti v parciální remisi byli ozáření 30 Gy IF-RT. Osmileté PFS a OS pro pacienty v parciální remisi a ozáření IF-RT bylo 76 % a 84 %, pro pacienty v kompletní remisi a IF-RT 73 % a 78 % a pro pacienty v kompletní remisi bez ozáření 77 % a 85%.<sup>149</sup> Z toho vyplývá, že pacienti v parciální remisi po předchozí chemoterapii profitují z konsolidační radioterapie. Loeffler a kol. provedli v roce 1998 metaanalýzu 14 studií s celkem 1 740 pacienty z mezinárodní databáze Hodgkinova lymfomu (International Hodgkin Data Base). Byly srovnávány dva typy studií:<sup>150</sup> 1.) Primární chemoterapie plus konsolidační radioterapie a 2.) primární chemoterapie následovaná konsolidační chemoradioterapií.

V první skupině bylo vyhodnoceno 918 pacientů ze sedmi protokolů. Po radioterapii klesá riziko recidivy o cca 40 % pro pacienty stadia I–III. Nejvíce z radioterapie profitovali pacienti s mediastinální masou nebo s histologickými podtypy nodulární sklerózy a Hodgkinova lymfomu bohatého na lymfocyty. Podle této analýzy však pacienti klinického stadia IV takto zřetelně z doplňující radioterapie neprofitovali. V celé skupině nebyl pozorován přínos ohledně OS.

837 pacientů ze 7 studií, kteří dostali buď konsolidační chemoterapii, nebo radioterapii, nevykazovali statisticky signifikantní lepší přežití bez nemoci ani jako celková skupina ani v jednotlivých podskupinách. OS všech pacientů po samotné chemoterapii byl však lepší ( $p = 0,045$ ). Analýza příčin úmrtí, která byla ale známa jen u 52 % případů, ukázala, že ve skupině s kombinovanou léčbou zemřelo více pacientů na onemocnění nesouvisející s HL než na Hodgkinův lymfom samotný.<sup>150</sup> Tuto metaanalýzu je však třeba interpretovat opatrně, neboť zde byly hodnoceny studie staré 20 let a starší. Mnoho kombinovaných režimů spočívalo kupříkladu na schématu MOPP a podobných protokolech, které jsou dnes považovány za překonané. Také byly v posledních desetiletích učiněny velké pokroky v provádění a technice radioterapie. Ve studii HD15 byli lokálně zářeni 30 Gy pouze pacienti s PET/CT pozitivním tumorem  $\geq 2,5$  cm. Negativní prediktivní hodnota (NPV) byla při mediánu sledování 18 měsíců kolem 94%.<sup>21,115</sup> Co se týká volby ozařovacích polí, jak bylo výše zmíněno, měla by být zvolena lokální radioterapie, která obsahuje PET/CT-pozitivní zbytkový tumor s odpovídajícím bezpečnostním lemem. Ve studii EORTC byli pacienti randomizováni do dvou skupin: 1.) pacienti, kteří dosáhli po předchozí chemoterapii kompletní remise, byli ozáření dávkou 24 Gy IF-RT, nebo jen sledováni, 2.) pacienti, kteří dosáhli parciální odpovědi, byli ozáření na všechna místa iniciálního postižení 30 Gy.<sup>149,151</sup> Pacienti ve skupině 1, kteří dostali IF-RT, měli pětileté přežití bez nemoci 79 % a celkové přežití 85 %. Pacienti v této skupině a bez ozáření, měli pětileté přežití bez nemoci 84 % a celkové přežití 91 %. Pacienti skupiny 2 měli pětileté přežití bez nemoci 79 % a celkové přežití 87 %. Z těchto výsledků vyplývá, že pacienti v kompletní remisi po chemoterapii neprofitují z doplňující radioterapie.

### Odůvodnění k doporučení 5.10

Existuje hodnocení, které zkoumá vztah mezi dávkou a účinností radioterapie u pacientů s HL. Tato data však pochází z doby, kdy se radioterapie používala jako samostatná léčba.<sup>147,148</sup> Nicméně z něj lze odvodit, že dávka 30 Gy se zdá být dostačující pro kontrolu subklinického postižení. Dále se ukázalo, že

zvyšování dávky nad 35 Gy nepřineslo další zvýšení efektu. Dále výsledky konečného vyhodnocení studie HD11 pro intermediární stadia ukázaly, že méně intenzivní chemoterapie zvláště u nižších dávek záření 20 Gy vede k horším výsledkům.<sup>68</sup> Toto by mohlo být relevantní také pro pokročilá stadia, z tohoto důvodu se snižování dávek záření nedoporučuje.



## 6. Léčba podskupin

### Klinická otázka 22

**Má být všem starším pacientům, pacientům s komorbiditami nebo HIV s Hodgkinovým lymfomem nabídnuta léčba v rámci klinické studie?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem – starší populace, komorbidní pacienti, pacienti s HIV asociovaným HL nebo nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem
<b>C</b>	<b>KONCEPT</b>	Účast a léčba v rámci klinické studie
<b>C</b>	<b>KONTEXT</b>	Onkologická péče

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.1 U starších pacientů, pacientů s komorbiditami a pacientů s HIV asociovaným Hodgkinovým lymfomem nebo nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem by se vždy mělo zvážit zařazení do klinické studie.	<b>EK</b>	> 95 %		<b>DDP</b>

### Odůvodnění

Kdykoli je to možné, měli by být pacienti zařazení do klinické studie, aby mohla být léčba optimalizována. To platí především pro starší pacienty, pacienty s komorbiditami, pacienty s HL asociovaným s HIV a pacienty s NLPHL, neboť pro tyto pacienty neexistují žádná robustní data.

### Doporučení léčby u starších pacientů

### Klinická otázka 23

**Jak mají být léčeni starší pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech stadií?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba podskupin dle věku (> 60 let) u pacientů s Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.2 U starších pacientů (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem časného stadia by měly být podány 2 cykly ABVD a následně radioterapie technikou „involved site“ (IS) v dávce 20 Gy.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	<b>B</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑?

101

Alternativně lze podat i 2x AVD + IS-RT 20 Gy (zejména u pacientů s plicní komorbiditou).	⊕⊕⊕⊕ (NÚ)		
6.3 Starší pacienti (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia by měli být léčeni 2 cykly ABVD a 2 cykly AVD, po kterých následuje radioterapie technikou „involved-site“ (IS-RT) v dávce 30 Gy. Alternativně lze podat u komorbidních nemocných (zejména s plicní toxicitou) i 4x AVD + IS-RT 30 Gy. BEACOPP by neměl být u této skupiny pacientů podáván.	EK > 95 %		DDP
6.4 U starších pacientů (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia mohou být jako alternativa k ABVD použity i jiné režimy nebo jednotlivé účinné látky jako například gemcitabin následovaný lokalizovanou radioterapií PET+ reziduí lymfomu (> 1,5 cm).	EK > 95 %		DDP
6.5 U fit starších pacientů (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem pokročilého stadia by měla být použita polychemoterapie 2 cykly ABVD následována 4 cykly AVD u PET2 negativních pacientů, u PET2 pozitivních nemocných je (po 2x ABVD) indikováno podání 4 cyklů ABVD/AVD (dle individuálního rizika). Následně je indikována radioterapie na reziduum (> 1,5 cm PET+) v dávce až do 30 Gy. BEACOPP by neměl být u této podskupiny podáván.	EK > 95 %		DDP
6.6 U všech pacientů s Hodgkinovým lymfomem a relevantními komorbiditami by měla být podána monoterapie například gemcitabinem nebo vinorelbinem, alternativně lze také použít samotnou lokalizovanou radioterapii.	EK > 95 %		DDP
6.7 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinovým lymfomem se může podat vysokodávková chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk, pokud jsou tito pacienti této léčby schopni (jsou v dobrém fyzickém stavu a bez zásadních doprovodných onemocnění).	EK > 95 %		DDP
6.8 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinova lymfomu, kteří nejsou schopni vysokodávkové léčby s následnou autologní transplantací kmenových buněk, by se měla podat léčba konvenční chemoterapií, může být zvážena cílená terapie BV, eventuálně inhibitory imunitních kontrolních bodů (PD-1).	EK > 95 %		DDP
6.9 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinova lymfomu může být podána paliativní radioterapie.	EK > 95 %		DDP

Poznámka: ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin); BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizón, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF); AVD (adriamycin=doxorubicin, vinblastin a dakarbazin).

## Souhrn důkazů

Doporučení 6.2 bylo založeno na jedné RCT,<sup>35</sup> které bylo doplněno autorským týmem o alternativní režim dle tří RCT.<sup>45,96,99</sup> Změny ve znění doporučení oproti zdrojovému KDP byly schváleny (viz Příloha C). Doporučení 6.3 je podpořeno třemi studiemi.<sup>47,96,99</sup>

## Odůvodnění

Hodgkinův lymfom se sice vyskytuje dominantně u mladších lidí, podíl starších pacientů však stoupá na významu v souvislosti s prodloužením střední délky života v průmyslových zemích. Pacienti starší 60 let tvoří podle onkologických registrů asi čtvrtinu z pacientů s Hodgkinovým lymfomem.<sup>152</sup> Ve srovnání s mladšími pacienty je HL u starších pacientů častěji diagnostikován v časném a pokročilém stadiu, zatímco intermediární stadia jsou zastoupena méně. Také je pozorována jiná distribuce histologických podtypů. Zatímco u mladších pacientů je nejčastěji zastoupen podtyp nodulární sklerózy, u starších pacientů je nalézán nejvíce typ smíšené buněčnosti.<sup>153</sup> HL starších lidí je navíc nejčastěji asociován s virem Epstein-Barrové; toto představuje v protikladu k mladším pacientům negativní prognostický faktor.<sup>154</sup>

Starší pacienti mají větší pravděpodobnost úmrtí z nelymfomových příčin včetně bleomycinové plicní toxicity, tudíž je léčba režimy ABVD nebo BEACOPP poměrně náročná. Velké klinické studie zahrnovaly vždy pouze malé proporce starších pacientů a je zde pouze několik prospektivních studií cíleně pro starší nemocné. Hodnocení přidružených komorbidit nemocných pomocí systému CIRS (CIRS = cumulative illness rating score) je silným prediktorem celkového přežití u starších nemocných, kteří jsou konsistentně neschopni dokončit léčbu.<sup>155</sup>

## Odůvodnění k doporučení 6.2

### Léčba starších pacientů s HL časných stadií

Ve studiích německé pracovní skupiny pro Hodgkinův lymfom (GHSG) pro pacienty s HL časných stadií byli pacienti mezi 18 a 75 lety. Starší pacienti byli v těchto studiích léčeni stejně jako pacienti mladší 60 let. Proto platí současná standardní léčba sestávající z dvou cyklů ABVD následovaná ozářením involved-site<sup>156</sup> v dávce 20 Gy také pro starší pacienty, pokud nejsou žádné limitující komorbidity, které by představovaly kontraindikace takové léčby.<sup>35</sup> Poněvadž mortalita asociovaná s léčbou bleomycinem je v populaci starších pacientů řádově vyšší, je pravděpodobné, že efekt bleomycinu na tumor je vyvážen právě touto toxicitou. Z tohoto důvodu je akceptovatelné úplné vynětí bleomycinu z kombinace ABVD u starších pacientů.<sup>128,157</sup>

## Odůvodnění k doporučením 6.3 a 6.4

### Léčba starších pacientů s HL intermediárních stadií

Léčba mladších pacientů založená na schématu BEACOPP by neměla být podávána pacientům nad 60 let, neboť je u této věkové skupiny provázena netolerovatelnou toxicitou a mortalitou.<sup>107</sup> Standardní léčba aplikovaná u mladších pacientů sestávající ze dvou cyklů eskalovaného BEACOPP následovaná dvěma cykly ABVD s konsolidační IS-RT dávkou 30 Gy je u starších nemocných nepoužitelná. Současný standard pro pacienty starší 60 let s HL, pokud celkový stav dovolí, spočívá v podání dvou cyklů ABVD následovaných dvěma cykly AVD stejně jako IS-radioterapií dávkou 30 Gy.<sup>109</sup> Bleomycin by neměl být dáván více než ve dvou cyklech na základě zvýšené míry plicních komplikací. V případě nedostatečné odpovědi na tuto léčbu spočívají léčebné možnosti v podání šesti až osmi cyklů jiné chemoterapie.

## Odůvodnění k doporučení 6.5

### Léčba starších nemocných s HL pokročilých stadií

Neboť u starších pacientů je léčba eskalovaným BEACOPP, která představuje standardní léčbu pro mladší pacienty s pokročilým HL, provázena značnou toxicitou, a není tudíž zde proveditelná, dostávají pacienti starší 60 let s pokročilým HL, pokud to jejich stav dovolí, dva cykly ABVD následované čtyřmi nebo šesti cykly AVD stejně jako lokalizovanou radioterapii zbytkového tumoru (> 1,5 cm PET+). Alternativně je možná i jiná léčba založená na polychemoterapii, následovaná lokalizovanou radioterapií zbytkového tumoru (> 1,5 cm PET+).<sup>109,158</sup>

## Odůvodnění k doporučení 6.6

### Léčba starších pacientů, kteří nemohou být indikováni k polychemoterapii

Pacienti, kteří nemohou dostat v důsledku komorbidit žádnou polychemoterapii, by měli dostat možnost léčby chemoterapií jednotlivou substancí, například gemcitabinem nebo vinorelbinem, případně v kombinaci s kortikoidy. U lokalizovaných případů lze uvažovat rovněž o radioterapii.

## Odůvodnění k doporučením 6.7–6.9

### Léčba starších pacientů s recidivou HL

Jen malý podíl starších pacientů s relabujícím HL je schopen podání vysokodávkované léčby s následnou autologní transplantací kmenových buněk. Proto zpravidla při relapsu následuje paliativní léčba, v jejímž rámci přicházejí do úvahy většinou konvenční cytostatika jako gemcitabin, vinorelbin, bendamustin, dále také některé cílené léky jako brentuximab vedotin, malé molekuly jako lenalidomid, everolimus nebo protilátky typu PD-1/PD-L1 jako nivolumab a pembrolizumab.<sup>141,159–164</sup> V individuálních případech lze uvážit paliativní radioterapii.

## Léčebná doporučení specifická dle pohlaví

### Klinická otázka 24

#### Jak mají být léčeni pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech stadií dle pohlaví?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba podskupin dle pohlaví u pacientů s Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.10 U dospělých pacientů s HL není žádných léčebných doporučení specifických dle pohlaví.	EK	> 95 %	DDP	

104

## Odůvodnění

U dospělých pacientů jsou obě pohlaví léčena podle stejných léčebných protokolů chemoterapie, tedy převážně ABVD a BEACOPP v první linii a režimem DHAP ve druhé linii (dexametazon, cytarabin, cisplatina) následovaný vysokodávkovanou chemoterapií BEAM (karmustin, etoposid, cytosin-arabinosid, melphalan) s autologní transplantací kmenových buněk. Ohledně možnosti odpovědi specifické podle pohlaví a z toho plynoucí možnosti specifické léčby podle pohlaví jsou k dispozici retrospektivní data. Na výsledcích více než 4 500 pacientů a pacientek bylo patrné, že ženy vykazují u stejné chemoterapie častěji hematologickou toxicitu stupně III/IV a současně mají signifikantně lepší přežití bez selhání léčby (FFTF) a celkové přežití ve srovnání s mužskými pacienty.<sup>165</sup> Neboť monitorování a stratifikace léčby na bázi chemoterapie dle hematologické toxicity je v praxi jen těžko proveditelné a léčba je nyní určována dle PET/CT, neměli a nemají tyto poznatky žádnou relevanci v léčbě HL.

## Hodgkinův lymfom asociovaný s HIV (HIV-HL)

### Klinická otázka 25

**Jak mají být léčeni pacienti s Hodgkinovým lymfomem asociovaným s HIV všech stadií?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pacientů s Hodgkinovým lymfomem asociovaným s HIV
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.11 U pacientů s Hodgkinovým lymfomem asociovaným s HIV by se mělo postupovat stejným léčebným algoritmem léčby jako u pacientů bez HIV. Protinádorová léčba je podávána současně s antiretrovirovou terapií.	<b>EK</b>	> 95 %	<b>DDP</b>	

## Odůvodnění

HL patří za nejčastější malignitu, která není součástí obrazu AIDS. Incidence HL je u pacientů s HIV infekcí zvýšena asi 10 až 20násobně.<sup>166–170</sup> V německé kohortě pacientů s HIV asociovanými lymfomy jsou HL u pacientů se stabilním imunologickým profilem (HIV-RNA < 50 kopií/ml po dobu > 12 měsíců stejně jako CD4+ buňky > 200/μl) stejně tak časté jako Nehodgkinův lymfom (NHL).<sup>171,172</sup> Riziko vývoje HL stoupá s klesajícím počtem CD4+ buněk.<sup>173</sup> Zvláště u aviremických pacientů předchází diagnóze HL pokles CD4+ buněk během předchozích 12 měsíců.<sup>172</sup> Ve srovnání s HIV-negativními osobami vykazují pacienti s HIV-HL častěji pokročilá stadia, B symptomy a extranodální postižení.<sup>174,175</sup> Histopatologicky dominuje podtyp smíšené buněčnosti a asociace s virem Epstein-Barrové je u více než 90 % případů.

## Prognóza

Zatímco medián přežití pacientů s HIV-HL byl před zavedením kombinace antiretrovirových léků (ART) mezi 12 až 18 měsíci, prognóza se od té doby značně zlepšila.<sup>176–179</sup> Základem této skutečnosti je snížená míra oportunních infekcí a lepší tolerance chemoterapie, kterou je proto možné důsledně podat.

## Léčba

Vzhledem k tomu, že jsou data z prospektivních studií k dispozici pouze v omezené míře, měla by léčba HIV pozitivních nemocných s HL sledovat rámcově etablované principy léčby HIV-negativních pacientů. Podle retrospektivního hodnocení vedlo podání ABVD v kombinaci s ART u HIV pozitivních pacientů s HL (n = 62) ke kompletní remisi (CR) v 87 % a pravděpodobnost pětiletého přežití bylo 76 %.<sup>180</sup> Ve třech srovnávacích retrospektivních studiích, ve kterých všichni nebo potažmo velká většina pacientů byla léčena režimem ABVD, nebyly vidět žádné rozdíly ohledně HIV-statusu v parametrech přežití.<sup>177,181,182</sup> V největší z těchto kohortových studií bylo srovnáváno 93 HIV-pozitivních a 131 HIV-negativních pacientů.<sup>182</sup> Po chemoterapii ABVD nebyli dosaženy odpovědi CR (74 % vs 79 %), přežití bez události (EFS) (59 % vs 66 %) a celkové přežití (OS) po 5 letech (81 % vs 88 %) mezi skupinami signifikantně rozdílné.

Dle jedné menší pilotní studie se schéma na bázi BEACOPP také ukázalo být dobře proveditelné u HIV pozitivních pacientů s HL.<sup>183</sup> Celková odpověď dosáhla 100 %. Konečné výsledky jsou k dispozici ve formě abstraktu výsledky prospektivní studie s režimem VEBEP (etoposid, epirubicin, bleomycin, cyklofosamid a prednisolon) u 71 pacientů.<sup>184</sup> Tento protokol vedl k 67 % celkových remisí a 2letému přežití 69 %.

V německé prospektivní multicentrické studii pro pacienty s HIV-HL léčených dle stadia a rizika bylo zařazeno 108 pacientů; 21 % pacientů bylo časného, 13 % intermediárního a 66 % pokročilého stadia.<sup>185</sup> Plánovaná léčba sestávala z dvou cyklů ABVD v kombinaci s IF-RT pro časná stadia, 4 cykly bazálního BEACOPP nebo 4 cykly ABVD v kombinaci s IF-RT pro intermediární stadia a 6 až 8 cyklů bazálního BEACOPP následovaného lokalizovanou radioterapií větších reziduí pro pokročilá stadia. V čase zahájení studie sestávala standardní léčba u HIV-negativních pacientů s HL časného stadia ze dvou cyklů ABVD následovaných IF-RT v dávce 30 Gy, přičemž byl tento protokol použit i pro HIV pozitivní pacienty s HL. Zdá se, že přístup analogický léčbě HIV-negativních pacientů je možný, takže je oprávněné u HIV pozitivních pacientů s HL podání aktuálního standardu sestávajícího ze dvou cyklů ABVD s následnou IS-radioterapií dávkou 20 Gy. Rovněž by měla být dostačující IS-radioterapie po chemoterapii u intermediárních stadií. Pacienti časných, intermediárních a pokročilých stadií dosáhli CR v 96 %, 100 % a 86 % a přežití bez progresu (PFS) 100 %, 88 % a 88 % ve dvou letech stejně jako 2leté OS 96 %, 100 % a 87 %.

Pokud jde o podání režimu eskalovaný BEACOPP, nejsou k dispozici žádná publikovaná data u pacientů s HIV-HL. Také není zcela jasné postavení PET/CT v této skupině pacientů. Vysokodávkovaná chemoterapie s následnou autologní transplantací kmenových buněk by měla být zvážena v případě recidivy HL u HIV pozitivních nemocných bez vážnějších komorbidit.<sup>186</sup>



HIV pozitivní pacienti s HL by měli být se zohledněním imunologického stavu léčeni dle stádií podobně jako nemocní bez HIV infekce a souběžně s antilymfomovou léčbou má být podávána antiretrovirová terapie. U pacientů s pokročilým HIV-HL lze použít i režimy ABVD nebo bazální BEACOPP.<sup>177,183,185</sup> U těchto pacientů je třeba dbát na antimikrobiální profylaxi u HIV-infekce a velmi pečlivé/časté sledování pacientů.

## Léčebná doporučení u NPLHL (nodulární lymfocytární predominantní Hodgkinův lymfom)

### Klinická otázka 26

**Jak mají být léčeni pacienti s nodulárním paraganulomem s lymfocytární predominancí?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba pacientů s nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.12 Pacienti s nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem (NPLHL) stadia IA bez rizikových faktorů mají být léčeni výlučně radioterapií, jako alternativu lze také podat rituximab v monoterapii, v případě totální exstirpace lymfomu je možná i observace.	EK	> 95 %	DDP	
6.13 U pacientů s NPLHL stadia IA bez rizikových faktorů má být provedena radioterapie technikou „involved site“ (dávkou 30 Gy) dle indikace radioterapeuta.	EK	> 95 %	DDP	
6.14 Pacienti s NPLHL, kteří nemají stadium IA bez rizikových faktorů, mohou být léčeni režimy s rituximabem, včetně kombinace rituximab + chemoterapie (CHOP, ABVD, COP) obvykle do počtu 6 cyklů s následnou „involved site“ radioterapií.	EK	> 95 %	DDP	
6.15 U pacientů s NPLHL, u kterých je podezření na recidivu, má být k ověření diagnózy provedena nová biopsie lymfatické uzliny, neboť zde existuje riziko transformace NPLHL do agresivního Nehodgkinova lymfomu.	EK	> 95 %	DDP	
6.16 Pacienti s relabujícím NPLHL mohou být léčeni zcela analogicky pacientům s klasickým HL vysokodávkovanou chemoterapií a následnou autologní transplantací kmenových buněk (viz také doporučení v kapitole 7).	EK	75–95 %	DDP	
6.17 Pacienti s relabujícím NPLHL mohou být alternativně k vysokodávkované chemoterapii léčeni také rituximabem nebo jinou anti-CD20-protilátkou nebo v kombinaci s konvenční chemoterapií.	EK	75–95 %	DDP	
6.18 Pacienti s relabujícím NPLHL mohou být léčeni alternativně k vysokodávkované chemoterapii lokalizovanou radioterapií, pokud mají rezervu v ozáření.	EK	> 95 %	DDP	

Poznámka: CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizon), ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin), COP (cyklofosfamid, vinkristin, prednizon).



## Odůvodnění

Nodulární lymfocytárně predominantní Hodgkinův lymfom (NLPHL) tvoří asi 5 % všech Hodgkinových lymfomů (HL). Liší se jak ohledně imunofenotypu, tak ohledně klinického průběhu klasického Hodgkinova lymfomu (cHL). Na maligních buňkách NLPHL je pravidelně exprimován marker B-buněk CD20. Klinický průběh je častěji indolentní než u histologických subtypů cHL. Diagnóza bývá stanovena častěji v časných stadiích.<sup>187</sup>

U pacientů s NLPHL klinického stadia IA podle Ann Arbor klasifikace bez rizikových faktorů může být dobře podána i méně intenzivní léčba při dosažení velmi dobrých léčebných výsledků. V novějších studiích byla testována role anti-CD20 protilátky v léčbě NLPHL, protože nádorové buňky jsou konzistentně CD20-pozitivní.

### Odůvodnění k doporučením 6.12 a 6.13

#### Léčba NLPHL stadia IA bez rizikových faktorů

NLPHL stadia IA podle Ann Arbor klasifikace bez rizikových faktorů se léčí na základě retrospektivních šetření jen radioterapií.<sup>188</sup> Zde se ukázalo, že IF-RT je stejně tak efektivní jako ozáření většího pole. Podle doporučení ILROG<sup>17</sup> je možno však dále redukovat rozsah ozařovaného pole, takže pacienti s NLPHL stadia IA bez rizikových faktorů mohou být ozářeni pouhou IS-RT v dávce 30 Gy. Podle recentního review je možnou alternativou<sup>189</sup> použít rituximab v monoterapii nebo zvolit i observaci zejména v případě úplně extirpovaného ložiska.

### Odůvodnění k doporučení 6.14

#### Léčba NLPHL všech ostatních stadií vyjma stadia IA bez rizikových faktorů

Odhlédnuto od stadia IA bez rizikových klinických faktorů jsou pacienti s nově diagnostikovaným NLPHL léčeni analogicky pacientům s cHL, tedy kombinovanou léčbou chemoradioterapií u časných stadií a samotnou chemoterapií u pokročilých stadií, popřípadě doplněnou o lokalizovanou radioterapii u větších, PET/CT pozitivních reziduí.<sup>35,96,123</sup> Výsledky léčby u těchto stadií jsou dle velké retrospektivní analýzy GHSG srovnatelné s cHL.<sup>187</sup>

### Odůvodnění k doporučení 6.15–6.18

#### Léčba relabujícího NLPHL

NLPHL má sklony k pozdním recidivám, především když je iniciálně diagnostikován v pokročilém stadiu.<sup>187</sup> Pokud existuje podezření na recidivu NLPHL, měla by být bezpodmínečně provedena nová biopsie lymfatické uzliny, neboť zde je riziko transformace NLPHL do agresivního lymfomu, které se pohybuje po 20 letech až kolem 30 % a stoupá dále v čase.<sup>190</sup>

Analogicky k cHL sestává standardní léčba u diseminované recidivy z vysokodávkované léčby následované autologní transplantací kmenových buněk. Spolehlivá data založená na prospektivních studiích nebo analýzách podskupin, v nichž by byli pacienti výlučně s recidivou NLPHL, chybějí.

V posledních letech byly prováděny vícero pracovními skupinami studie s malými počty nemocných, ve kterých byly testovány protilátky anti-CD20 rituximab a ofatumumab v monoterapii u relabujícího

NLPHL.<sup>191–193</sup> Úroveň odpovědí byla excelentní a dosahovala 90–100 %. Zčásti bylo dokonce dosaženo trvalých remisí, což při uvážení velmi nízké toxicity protilátek činí z této léčby dobrou alternativu k vysokodávkované chemoterapii s následnou transplantací kmenových buněk. Další léčebné možnosti sestávají dle rozsahu a předléčenosti z chemoterapie a lokální radioterapie.<sup>194</sup>

## Léčba Hodgkinova lymfomu u gravidních pacientek

### Klinická otázka 27

**Jak mají být léčené gravidní pacientky s Hodgkinovým lymfomem všech stadií?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Léčba gravidních pacientek s Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Možnosti léčebných postupů dle stanovených diagnostických kritérií (chemoterapie, radioterapie)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání poskytnutí typu chemoterapie a radioterapie, včetně počtu cyklů, objem a celková radiační dávka PET/CT)
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
6.19 Během celé gravidity má být zajištěna interdisciplinární kooperace specialistů (zvláště gynekologů/porodníků, neonatologů, onkologů a genetiků).	EK	> 95 %	DDP	
6.20 Kvůli vysokému riziku (např. vrozených vývojových vad) by mělo být zahájení chemoterapie u pacientek s iniciální diagnózou Hodgkinova lymfomu stanovenou v prvním trimestru, pokud možno odloženo minimálně na začátek 2. trimestru, po celou dobu má být pacientka často klinicky kontrolována.	EK	> 95 %	DDP	
6.21 Pokud je chemoterapie Hodgkinova lymfomu indikována v průběhu prvního trimestru, má být s pacientkou vedena diskuze ohledně existujících možností a individuálního poměru rizika/benefitu pro matku i dítě.	EK	> 95 %	DDP	
6.22 Pacientky, u kterých byl diagnostikován Hodgkinův lymfom ve druhém či třetím trimestru, mohou být v principu léčeny chemoterapií. Individuálně má být však ověřeno v úzké interdisciplinární spolupráci s experty, zda není možné vyčkat za častých kontrol se zahájením léčby po porodu.	EK	> 95 %	DDP	
6.23 Dávky chemoterapeutik by měly být přepočítány na aktuální hmotnost pacientky.	EK	> 95 %	DDP	
6.24 Předčasnému porodu, zvláště před 32. týdnem gestace, by se mělo vyvarovat.	EK	> 95 %	DDP	
6.25 Chemoterapie by měla být ukončena nejpozději mezi 35. a 37. týdnem těhotenství, případně 2 týdny před plánovaným porodem.	EK	> 95 %	DDP	
6.26 Během těhotenství by neměla být prováděna radioterapie.	EK	> 95 %	DDP	
6.27 Pacientky, které dostávají chemoterapii během těhotenství, mohou absolvovat konsolidační radioterapii po porodu. Mezi ukončením chemoterapie a zahájením radioterapie by neměla uplynout doba delší než 12 týdnů.	EK	> 95 %	DDP	

109

6.28 U gravidních pacientek s Hodgkinovým lymfomem má být prováděn častý porodnický monitoring, tzn. provádění ultrazvukového vyšetření s měřením plodu, plodové vody a fetálního dopplerovského měření nad rámec standardních vyšetření v intervalu každé 3 týdny.	EK > 95 %	DDP
---	--------------	-----

### Odůvodnění k doporučení 6.19

Kvůli relativně vysoké incidenci Hodgkinova lymfomu v mladém dospělém věku je tento nádor diagnostikován častěji než jiné malignity během těhotenství. Během celého těhotenství má pokračovat úzká interdisciplinární spolupráce mezi gynekologem, porodníkem, neonatologem a hematologem. Terapeutická opatření u pacientek s primodiagnózou Hodgkinova lymfomu během těhotenství závisí vedle stadia choroby, pokud se dá určit, především na gestačním věku.<sup>195,196</sup> Staging zpravidla obsahuje rentgenový snímek hrudníku, sonografii krku a břicha. Zobrazovací metody založené na CT obvykle není možné provést, neboť negativní dopady záření na plod nastupují již od dávky 0,1 Gy.<sup>197</sup> Rovněž během gravidity není doporučena ani magnetická rezonance, zejména s použitím kontrastní látky.<sup>198</sup>

### Odůvodnění k doporučení 6.20–6.25

Léčba cytostatiky je spojena v prvním trimestru s vysokým rizikem vývojových vad, spontánních potratů a odumření plodu. Proto by se mělo u těhotných pacientek, které byly diagnostikovány během prvního trimestru, s léčbou vyčkat za pravidelných četných klinických kontrol, pokud je to možné. Pokud odložení léčby není možné a léčba je naléhavě indikována (např. pro kompresní syndrom horní duté žíly), mělo by být s pacientkou diskutováno v rámci individuálního zvážení rizika pro matku a dítě i ukončení těhotenství. Pacientky, u kterých je diagnostikován Hodgkinův lymfom ve druhém či třetím trimestru, mohou být principiálně léčeny chemoterapií.<sup>196</sup> Dávka má být kalkulována na aktuální tělesnou hmotnost. Současně je třeba se vyvarovat podle možností a uvážení komfortu pro matku i dítě porodu před 32. týdnem gravidity (uvážení stavu matky/zrlosti plodu).<sup>198</sup> Také je třeba nastavit interdisciplinární spolupráci mezi gynekologem, porodním týmem, neonatologem a hematologem. Vzhledem k tomu, že by neměla být v době porodu myelosuprese matky ani plodu, je doporučeno podat chemoterapii nejpozději mezi 35. a 37. týdnem gestace potažmo alespoň dva týdny před plánovaným porodem. Kojení je během podání chemoterapie obecně kontraindikováno.

### Odůvodnění k doporučení 6.26–6.28

Nejčastěji podávaný léčebný protokol je u těhotných pacientek s Hodgkinovým lymfomem stejně jako u netěhotných ABVD.<sup>195,196,199,200</sup> V souvislosti s tímto protokolem dochází pouze sporadicky k těžkým infekčním komplikacím nebo signifikantní hematologické toxicitě, takže je pro matku i dítě zpravidla bezpečný. Data pro nasazení agresivnějších a s větší toxicitou spojených léčebných schémat typu eskalovaného BEACOPP u gravidních pacientek s Hodgkinovým lymfomem chybějí, nicméně tento protokol lze podat u této skupiny pacientek za intenzivního monitorování na některých hematologických centrech.

Obecně platí, že i přes možnost podání cytostatické léčby u pacientek s diagnózou Hodgkinova lymfomu ve druhém či třetím trimestru je třeba vždy individuálně rozhodnout, zda je zahájení chemoterapie naléhavě indikováno, či lze akceptovat vyčkávací strategii a léčbu zahájit až po porodu.

Provádění radioterapie u těhotných pacientek se supradiafragmatickou lokalizací Hodgkinova lymfomu je v jednotlivých případech popsáno, avšak tato léčebná možnost by měl být zvolena jen v život ohrožujících situacích, kde nelze použít jinou alternativu.<sup>199,200</sup> U mnoha pacientek, které dostaly během těhotenství chemoterapii, představuje ale léčebnou možnost podání konsolidační radioterapie po porodu, přičemž analogicky jiným nádorům by neměla být mezi ukončením chemoterapie a zahájením radioterapie delší doba než 12 týdnů.

Přes uvedené limitace léčby se zdá, že prognóza pacientek, u nichž byl diagnostikován Hodgkinův lymfom během těhotenství, není zásadně jiná než prognóza jiných pacientů s nově diagnostikovaným HL. Dle šetření u 40 pacientek s primodiagnózou Hodgkinova lymfomu během gravidity (Stadium I: 5 %; Stadium II: 70 %; Stadium III: 20 %; Stadium IV: 5 %) bylo 3leté přežití bez progresu (PFS) a celkové přežití (OS) kolem 85 %, respektive 97 %.<sup>199</sup> Další retrospektivní studie zahrnovala 134 pacientek, u nichž byl diagnostikován Hodgkinův lymfom během gravidity. Medián věku pacientek byl 27 let, medián gestačního věku v době diagnózy byl 20 týdnů. Chemoterapie, která byla podána buď po ukončení těhotenství (porod dítěte, potrat nebo přerušení těhotenství), nebo během gravidity, sestávala ve všech případech z ABVD. Pětileté PFS a OS byly u pacientek s Hodgkinovým lymfomem časných stadií 82,6 %, potažmo 97,3 %, u pacientek pokročilých stadií 90,0 %, potažmo 100 %. Léčebné výsledky se po 5 letech tedy nelišily od pacientek, které v době diagnózy Hodgkinova lymfomu nebyly gravidní.<sup>200</sup>

Pokud u pacientky dojde během těhotenství k recidivě Hodgkinova lymfomu, závisí péče stejně jako v případě iniciální diagnózy na gestačním věku a naléhavosti léčby, avšak roli také hraje předchozí léčba. Existuje možnost podat při recidivě opět ještě jednou konvenční chemoterapii, která je možná analogicky k iniciální diagnóze od druhého trimestru. V málo pravděpodobném případě rychlé progresu choroby a při vyčerpaných léčebných možnostech chemoterapie je indikováno podání vysokodávkované léčby s následnou transplantací kmenových buněk po předcházející reindukční léčbě. Tyto i jiné možnosti by měly být diskutovány s pacientkou při zvážení poměru riziko/benefit a v závislosti na gestačním věku.

Chemoterapie podaná u gravidní pacientky ať už v rámci léčby první linie, nebo v léčbě relapsu může být provázena růstovou retardací, oligohydramnionem, gestózou, předčasným porodem apod. Z tohoto důvodu je nutné provádění častých kontrol v prenatální poradně. Minimálně každé 3 týdny by se měla provést ultrazvuková vyšetření s fetometrií, kontrola plodové vody a fetální Dopplerovské vyšetření navíc ke standardním kontrolám, případně i častěji.

## 7. Léčba relapsu

### Role PET/CT u relapsu

#### a) PET/CT v diagnostice relapsu

#### Klinická otázka 28

**Má být použita PET/CT a/nebo histologické vyšetření v diagnostice relabujícího a refrakterního Hodgkinova lymfomu všech stadií?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relabujícím a refrakterním Hodgkinovým lymfomem všech stadií
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Diagnostická PET/CT, případně histologické potvrzení
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání diagnostických postupů/testů
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifita diagnostických testů

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.1 K diagnóze a určení klinického stadia relabujícího nebo refrakterního Hodgkinova lymfomu má být provedena diagnostická CT s kontrastem, preferováno je celotělové PET/CT vyšetření.	⊕⊕⊕⊕ Specifita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	<b>A</b> 75– 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.2 Pokud je pomocí CT nebo PET/CT zjištěn suspektní relaps/progrese, respektive relabující nebo refrakterní Hodgkinův lymfom, je-li to možné, má být provedeno histologické vyšetření pro potvrzení relapsu/progrese (viz také kapitola Diagnostika a stanovení klinického stadia).	⊕⊕⊕⊕ Specifita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	<b>A</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.3 Pokud nelze u relapsu nebo podezření na perzistenci Hogkinova lymfomu na PET/CT provést histologické ověření, mohou být při zvažování potřeby terapie prováděna průběžná (kontrolní) PET/CT vyšetření.	⊕⊕⊕⊕ Specifita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	<b>O</b> > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

#### Odůvodnění

Využití PET/CT u recidivy nebo progresu je analogické situaci u iniciální diagnózy, které umožňuje podmínky optimalizace stagingu k přesnému zjištění klinického stadia a rizikových faktorů, optimalizace diagnostiky kostní dřeně při vynechání biopsie kostní dřeně a stratifikace léčby během chemoterapie a po jejím ukončení.<sup>9,15,83</sup> Rovněž analogicky k situaci při iniciální diagnóze je třeba provést v rámci PET/CT diagnostickou CT s kontrastem. Také u progresu či recidivy se prostřednictvím PET/CT odhalí často vyšší stadium, což má léčebné konsekvence. (viz také Konsolidační léčba po (první) transplantaci u vysoce rizikových pacientů). V případě důvodného podezření na recidivu nebo progresi nebo v případě již histologicky ověřeného relapsu by měla být provedena PET/CT v rámci stagingu a před stanovením léčby.

Méně jasná je pozice PET/CT v následné péči po léčbě první linie. V jedné větší prospektivní studii, ve které bylo zařazeno 57 pacientů s mediastinálním Hodgkinovým lymfomem, mělo 21 z nich pozitivní PET/CT po ukončení léčby nebo v časně fázi sledování. Biopsie u těchto pacientů ukázaly, že jen 10 z 21 pacientů má perzistující či recidivující lymfom. Jiné biopsie byly uzavřeny s nálezem fibrózy nebo jiné benigní příčiny.<sup>201</sup> V jedné menší prospektivní studii s 36 pacienty s HL byla prováděna PET/CT po ukončení léčby každých čtyři až šest měsíců. Takto byl identifikován jeden pacient s perzistentním nádorem a čtyři pacienti s recidivou, a to několik měsíců před klinickou manifestací, nálezy v laboratoři nebo na CT. Bylo zde však také šest případů falešně pozitivních PET/CT-vyšetření, která byla vysvětlena (bez důkazu progresu) dalšími stagingovými metodami nebo opakovanou PET/CT.<sup>202</sup> V další větší prospektivní studii se 160 pacienty s HL byli účastníci po úspěšné léčbě (kompletní remise, CR) pravidelně vyšetřováni PET/CT. Množství falešně pozitivních PET/CT-vyšetření bylo v této studii díky zavedení modifikovaného systému hodnocení PET/CT nepatrné. V asi 10 % případů byly vyšetření odhaleny časně recidivy, které nebylo možné zjistit jiným způsobem.<sup>203</sup> Retrospektivní analýza sledovala 94 pacientů s HL a negativní PET/CT po ukončení léčby, u kterých byla prováděna PET/CT vyšetření během dalšího sledování.<sup>204</sup> U 18 asymptomatických pacientů byly v průběhu sledování pozitivní PET/CT nálezy, avšak pouze u třetiny z nich byl diagnostikován relaps nebo jiný nádor. U 27 pacientů s klinicky domnělým relapsem bylo 55 % PET/CT vyšetření falešně pozitivních. Jen 4 % rutinně ordinovaných PET/CT vyšetření vedla v této studii ke správné diagnóze recidivy nebo sekundárního nádoru. V jiné podobně koncipované retrospektivní analýze bylo hodnoceno užití zobrazovacích metod ve sledování u 192 pacientů s HL v kompletní remisi. Na základě vysokého počtu falešně pozitivních nálezů zde byla prediktivní hodnota PET/CT jen 23 %.<sup>205</sup> Ve třetí retrospektivní analýze s podobným designem bylo hodnoceno 134 pacientů, kteří měli PET/CT vyšetření po dosažení kompletní remise a u kterých byla v případě pozitivní PET/CT provedena biopsie. Zde byla zjištěna pozitivní prediktivní hodnota PET/CT 0,98.<sup>206</sup> Další retrospektivní analýza 161 pacientů s alespoň parciální remisí po léčbě první linie, kteří měli v dalším průběhu opakovanou PET/CT, rozlišovala mezi tzv. rutinní PET/CT a klinicky indikovanou PET/CT. Míra správně pozitivních PET/CT byla jen 5 % u rutinních a 13 % u klinicky indikovaných PET/CT. Pozitivní prediktivní hodnota PET/CT byla v této studii 28 %, negativní prediktivní hodnota PET/CT byla 100 %.<sup>13</sup>

Souhrnně lze říci, že PET/CT se v principu hodí k včasnému rozpoznání recidivy stejně jak u asymptomatických pacientů, tak i u klinického podezření na progresi. V různých studiích však značně kolísá počet recidiv rozpoznávaných časně pomocí PET/CT i pozitivní prediktivní hodnota PET/CT. Dále nejsou k dispozici žádné studie, které by doložily, že je možné zlepšit léčebné výsledky pomocí časnějšího rozpoznání recidivy v rámci sledování po léčbě. Také je třeba zohlednit radiační zátěž způsobenou častým prováděním PET/CT vyšetření a poměru rizika k zisku.<sup>205</sup> Se současnými daty se nedá role rutinní PET/CT ve sledování po léčbě jednoznačně vyhodnotit, je tady naléhavá potřeba intenzivního výzkumu v této oblasti. Zřetelně ale z dat vyplývá, že falešně pozitivní nálezy na PET/CT ve fázi sledování jsou velmi časté. U pozitivní PET/CT po ukončení léčby zahrnující eventuálně radioterapii<sup>115,207</sup> by mělo následovat histologické ověření. Pokud toto není možné (např. ohrožení života při obtížně dostupné lokalizaci), musí se uvážit jednak potřeba léčby oproti jistoty diagnózy.



Alternativně lze zvolit také kontrolní PET/CT s časovým odstupem, neboť falešně pozitivní PET/CT vyšetření se může v čase stát negativním.<sup>202</sup>

## b) PET/CT před vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací

### Klinická otázka 29

**Má být provedena PET/CT u pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po salvage terapii před autologní transplantací
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez PET/CT
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specifická diagnostických testů

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.4 U pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem má být po salvage terapii před autologní transplantací provedena PET/CT.	⊕⊕⊕⊖ Specifická ⊕⊕⊕⊖ Senzitivita	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑
7.5 Samotná pozitivita PET/CT před plánovanou autologní transplantací nemá vést ani ke zrušení transplantační strategie ani nemá být podnětem změny směrem k allogenní transplantaci.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↓↓

### Souhrn důkazů

Doporučení 7.4 bylo založeno na dvou studiích.<sup>208,209</sup> a 7.5 na třech studiích.<sup>209-211</sup>

### Odůvodnění

Mnohá data ukazují, že pacienti s pozitivní PET/CT před transplantací mají horší přežití bez progresu i horší celkové přežití, než pacienti s negativní PET/CT. Ve společné analýze funkčních vyšetření s buď PET/CT, nebo galiovým skenem po záchranné léčbě před transplantací bylo 3leté celkové přežití 58 % u pacientů s pozitivním a 87 % u pacientů s negativním funkčním vyšetřením. Pacienti v parciální remisi na CT byli funkčním vyšetřením rozděleni do dvou skupin: Pacienti s negativním výsledkem měli podobné celkové přežití po třech letech (80 %) jako pacienti v kompletní remisi (90 %), zatímco pacienti s pozitivním vyšetřením zřetelně zaostávali (65 %).<sup>212</sup> Velká analýza pacientů po záchranné léčbě ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid) ukázala podobné výsledky s pětiletým přežitím bez události 31 % u pacientů s pozitivním funkčním vyšetřením a 75 % u pacientů s negativním vyšetřením.<sup>213</sup> Menší sestava 24 pacientů s PET/CT provedenou po 2 cyklech záchranné léčby ukázala dvouleté přežití bez progresu 93 % u PET/CT negativních a 10 % u PET/CT pozitivních pacientů.<sup>214</sup> Schot et al.<sup>215</sup> uvedli, že

114



výsledky PET/CT po záchranné léčbě jsou nezávislým rizikovým prediktorem léčebných výsledků u 101 analyzovaných pacientů. Zde bylo ale zahrnuto pouze 23 pacientů s Hodgkinovým lymfomem.<sup>215</sup> V analýze 76 pacientů s Hodgkinovým lymfomem s PET/CT po záchranné léčbě zrelabovalo po autologní transplantaci 11 z 20 PET/CT pozitivních a 14 z 56 PET/CT negativních pacientů. V univariantsí analýze byla negativní PET/CT před transplantací identifikována jako jediný signifikantní faktor pro lepší PFS i OS ve dvou letech. Toto bohužel ale nebylo potvrzeno multivariantsí analýzou.<sup>216</sup> Ve větší retrospektivní studii se 111 pacienty s Hodgkinovým lymfomem, kteří dosáhli před autologní transplantací parciální remise, byla pozitivní PET/CT po záchranné léčbě asociován s horším PFS (PET/CT+ 23 %, PET/CT- 79 %) a OS (PET/CT+ 55 %, PET/CT- 90 %).<sup>210</sup> V prospektivní studii, která měla za cíl zhodnocení léčby druhé linie s nezkríženou rezistencí, dostali pacienti s pozitivní PET/CT po salvage ICE další chemoterapii gemcitabinem, vinorelbinem a lipozomálním doxorubicinem, aby dosáhli negativní PET/CT. Pacienti, kteří byli léčeni autologní transplantací s negativní PET/CT, měli EFS > 80 % ve srovnání s 28,6 % u pacientů s pozitivní PET/CT.<sup>211</sup>

Systematické review ukázalo rovněž prognostický význam PET/CT před autologní transplantací.<sup>208</sup> Konečně byla potvrzena velkou mezinárodní validační studií s 389 pacienty vysoká prognostická hodnota rizikového skóre s pozitivní PET/CT po záchranné léčbě jako jednoho z pěti signifikantních neredundantních rizikových faktorů pro PFS.<sup>209</sup> Celkově vzato PET/CT status má být znám před vysokodávkovanou chemoterapií a autologní transplantací, aby mohl být stanoven v kombinaci s jinými rizikovými faktory rizikový profil individuálního pacienta. U vysoce rizikových pacientů by se měla podávat konsolidační léčba po vysokodávkované chemoterapii (viz také Konsolidační léčba po (první) transplantaci u vysoce rizikových pacientů). Na tomto místě musí být zdůrazněno, že pozitivní PET/CT před salvage nemá být nadhodnocována oproti jiným rizikovým faktorům. Ve výše uvedené velké analýze<sup>209</sup> prokázalo v multivariantsí analýze všech pět rizikových faktorů podobný vliv na PFS: stadium IV u relapsu, primární progresse (relaps  $\leq$  3 měsíců), ECOG  $\geq$  1, Bulk  $\geq$  5cm a špatná odpověď na salvage. Neboť také velkou část pacientů s pozitivní PET/CT po záchranné léčbě lze vyléčit<sup>210,211</sup> a data ohledně superiority jiné strategie chybí, pozitivní PET/CT před autologní transplantací může buď vést ke zrušení této strategie, nebo k uvážení alogenní transplantace.

### c) PET/CT po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci

#### Klinická otázka 30

**Má být provedena PET/CT u pacientů s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem po autologní transplantaci
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	PET/CT
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez PET/CT
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Senzitivita a specificita diagnostických testů

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.6 U pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem je možno na ozřejmění remise po autologní transplantaci (u před tím pozitivního nálezu) provést PET/CT.	⊕⊕⊕⊕ Specificita ⊕⊕⊕⊕ Senzitivita	0  75–95 %	⊕⊕⊕⊕	?

## Souhrn důkazů

Doporučení 7.6 bylo založeno na dvou studiích.<sup>217,218</sup>

## Odůvodnění

Ohledně významu PET/CT ve restagingu po transplantaci nejsou žádná prospektivní data. V jedné retrospektivní studii bylo zahrnuto 43 pacientů s HL s PET/CT jeden měsíc po autologní transplantaci.<sup>217</sup> 13 pacientů mělo pozitivní PET/CT. Přežití bez progresu bylo u pacientů s negativní PET/CT v době posledního sledování 72,9 % oproti 0 % u pacientů s pozitivním PET/CT. Celkové přežití bylo 95,8 % vs. 49,8 %. Pacienti s negativní PET/CT po transplantaci měli signifikantně lepší přežití bez progresu. V jedné analýze nebyla naopak pozorována žádná signifikantní asociace mezi PET/CT po transplantaci a prognózou.<sup>218</sup> V této studii bylo ovšem pouze 30 pacientů s HL.

Na základě těchto rozporupných výsledků a nedostatku prospektivních šetření musíme konstatovat, že role PET/CT po transplantaci není dosud jasná. Nejsou nadále k dispozici žádné studie, které by hodnotily význam pozitivní PET/CT bez CT-morfologické progresu po transplantaci. Je zde tedy naléhavá potřeba výzkumu a prospektivních studií. V nejasných případech (např. rozporupné nálezy v laboratoři, klinické symptomatologii a/nebo nejednoznačný CT nález) může ale PET/CT ovlivnit rozhodnutí o dalším postupu. Tak může PET/CT příkladně poskytnout pomoc v rozhodování o indikaci k biopsii, ozáření nebo provádění průběžných kontrol.

### d) PET/CT ve sledování po autologní transplantaci (follow-up)

K roli PET/CT ve sledování (follow-up) po autologní transplantaci nejsou žádná data. Lze ale použít srovnání s podobnou situací u první recidivy nebo progresu (viz Role PET/CT u relapsu), aniž by byla dostupná srovnatelná data pro tuto situaci (follow-up). Na základě nedostatečné sestavy dat nelze formulovat pro tuto situaci žádná doporučení. Pro tuto situaci je třeba naléhavě a nezbytně prospektivních studií.

## Terapie relapsu

### a) Výběr pacientů pro transplantaci

#### Klinická otázka 31

**Má být pacientům při relapsu nebo progresi Hodgkinova lymfomu podána vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací kmenových buněk?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti při relapsu nebo progresi Hodgkinova lymfomu a pacienti s pozdní recidivou (podskupiny: do a nad 60 let bez nebo s komorbiditami, dle fyzického stavu)
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Léčba vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Konvenční chemoterapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.7 Pacienti do 60 let bez těžkých komorbidit mají být při relapsu nebo progresi Hodgkinova lymfomu léčeni vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊖⊖ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊖⊖	↑↑
7.8 Pacienti nad 60 let v dobrém fyzickém stavu a bez komorbidit mohou být léčeni vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací kmenových buněk.	EK > 95 %		DDP	
7.9 Pacienti s pozdní recidivou (alespoň jeden rok) po autologní transplantaci mohou být léčeni druhou autologní transplantací.	EK > 95 %		DDP	

#### Souhrn důkazů

Doporučení 7.7 bylo založeno na jednom systematickém review.<sup>219</sup>

#### Odůvodnění k doporučení 7.7

Dvě randomizované studie,<sup>220,221</sup> které byly zahrnuty do systematického review,<sup>219</sup> potvrdily výhodu vysokodávkované léčby s autologní transplantací kmenových buněk ve srovnání s konvenční chemoterapií u relabovaných nebo refrakterních HL. První studie byla provedena Britskou národní lymfomovou skupinou (British National Lymphoma Investigation, BNLI) a srovnávala 2–3 cykly mini-BEAM s BEAMem a autologní transplantací. Výsledky autologní transplantace kmenových buněk byly lepší ve vztahu k přežití bez události (53 % oproti 10 % ve třech letech).<sup>220</sup> Druhá studie (HD-R1) byla prováděna společně GHSG s Evropskou společností pro transplantace kostní dřeně (EBMT). Pacienti byli randomizováni mezi léčbu čtyřmi cykly konvenční chemoterapie (Dexa-BEAM) a 2 cykly Dexa-BEAM následované vysokodávkovanou léčbou BEAM s autologní transplantací kmenových buněk. Po

117

finálním vyhodnocení 144 hodnotitelných pacientů se ukázalo, že chemosenzitivní pacienti profitovali z vysokodávkované léčby (FFTF po třech letech 55 % oproti 34 %).<sup>221</sup>

Systematické review ukázalo, že celkové přežití po vysokodávkované léčbě se ve srovnání s konvenční léčbou nepodařilo zlepšit (HR 0,67, 95% CI 0,41–1,07; 157 pacientů). Autologní transplantace kmenových buněk má však lepší výsledky ve vztahu k přežití bez události (HR 0,55, 95% CI 0,35–0,86). V těchto velkých prospektivních randomizovaných studiích s autologní transplantací kmenových buněk u relabovaného nebo progredujícího HL byli zařazeni pouze pacienti do 60 let.<sup>220–222</sup> Pro pacienty starší 60 let nejsou k dispozici žádná prospektivní data. Proto mají být pacienti až do 60 let léčeni vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací kmenových buněk. Pacienti s těžkým doprovodným onemocněním byli ze studií rovněž vyřazeni. Proto platí toto doporučení jen pro pacienty bez těžkých komorbidit. Těžkým doprovodným onemocněním se rozumí mimo jiné: druhé aktivní nádorové onemocnění (odhlédnuto od basaliomu, cervikální nebo intraepiteliální neoplázie); nestabilní angina pectoris; srdeční nedostatečnost NYHA II a vyšší; dekompenzovaný diabetes mellitus; chronické plicní onemocnění se zřetelně omezenou plicní funkcí; srdeční infarkt během posledního měsíce; renální insuficience s výrazně omezenou funkcí; aktivní infekce. Těhotenství a laktace je zásadní kontraindikací provedení vysokodávkované léčby s autologní transplantací kmenových buněk.

### Odůvodnění k doporučení 7.8

Kvůli demografickým změnám a zlepšené podpůrné léčbě mohou dnes starší pacienti (> 60 let) podstoupit vysokodávkovanou léčbu. Jedna monocentrická retrospektivní analýza srovnávala léčebné výsledky autologní transplantace kmenových buněk u pacientů s relabovaným či progredujícím HL nad a pod 60 let věku.<sup>223</sup> Celkové přežití ve 3 letech bylo 88 % ve skupině starších a 84 % ve skupině mladších pacientů, přičemž nedošlo k úmrtím asociovaným s transplantací. Naproti tomu jedna rovněž retrospektivní analýza německé studijní skupiny (GHSG) pozorovala nedostatečný efekt vysokodávkované léčby ve srovnání s konvenční chemoterapií u starších pacientů.<sup>158</sup> Toto zdůrazňuje nutnost zásadního prověření indikace vysokodávkované léčby u starších pacientů s ohledem na biologický věk a doprovodná onemocnění. Pečlivě vybraní pacienti starší 60 let (viz také doporučení 9.7.) mohou podstoupit autologní transplantaci kmenových buněk.

### Odůvodnění k doporučení 7.9

V retrospektivní analýze 40 pacientů s lymfomem, kteří podstoupili druhou autologní transplantaci kmenových buněk, byla mortalita spojená s léčbou ve stech dnech 11 % a přežití bez progresu i celkové přežití bylo v 5 letech po 30 %.<sup>224</sup> Analýza obsahovala 21 pacientů s HL; nebylo zde možno prokázat rozdíly mezi pacienty s Hodgkinovým a Nehodgkinovým lymfomem. Pacienti, kteří podstoupili druhou transplantaci během jednoho roku po první, měli horší přežití bez progresu v 5 letech (0 %) oproti pacientům, kteří měli odstup mezi první a druhou transplantací minimálně jeden rok (32 %). Při zohlednění limitací retrospektivní nerandomizované analýzy a malého počtu případů je druhá autologní transplantace kmenovými buňkami alternativou pro pacienty s pozdní recidivou po autologní transplantaci.

## b) Reindukční chemoterapie (salvage terapie) vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací

### Klinická otázka 32

Má být pacientům s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací podána reindukční (salvage) chemoterapie?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Reindukční chemoterapie (salvage terapie), různé režimy a počet cyklů
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez reindukční chemoterapie
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresse (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.10 Pacienti mají dostat před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací reindukční (salvage) terapii.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑
7.11 Jako reindukční (salvage) terapii by měli pacienti dostat před vysokodávkovanou léčbou dva až tři cykly časově intenzifikované chemoterapie platinovým nebo kombinovaným gemcitabinovým režimem.	⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑?
7.12 Pacienti, kteří dosáhnou po salvage terapii alespoň stabilní choroby, mají být časně/brzy transplantováni.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↑↑
7.13 Pacienti s progresí po salvage terapii mohou před vysokodávkovanou léčbou dostat alternativní salvage terapii se substancemi bez zkřížené rezistence.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊖	?
7.14 Jako možnou alternativu se může u progresse po reindukci (salvage) podat léčba brentuximab vedotinem nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).	<b>BV</b> ⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ) <b>Anti-PD1</b> ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊖	?

### Souhrn doporučení

Doporučení 7.10 bylo založeno na jedné publikaci.<sup>221</sup> Doporučení 7.11 bylo založeno na jedné studii.<sup>225</sup> Doporučení 7.12 bylo založeno na stejné studii a jednom systematickém review.<sup>219</sup> Doporučení 7.13 bylo založeno na studii Moskowitz et al.<sup>211</sup> Doporučení 7.14 týkající se brentuximab vedotinu bylo založeno na studii od Walewski et al.<sup>226</sup> a část týkající se anti-PD1 na studii od Kuruvilla et al.<sup>227</sup>

## Odůvodnění k doporučení 7.10

Ve srovnání s BNLI studií v podstatně větší studii HD-R1, která ukázala přednost autologní transplantace vůči konvenční léčbě (viz také doporučení 9.7), byla podávána záchranná chemoterapie DEXA-BEAM před vlastní vysokodávkovanou léčbou. Dále je dnes neobvyklé, tak jak tomu bylo ve studii BNLI, použití transplantace kostní dřeně, která má horší poměr riziko/užitek oproti transplantaci krvetvorných kmenových buněk. Kmenové krvetvorné buňky se dnes získávají obecně skrze mobilizaci záchrannou léčbou a následnou aferézou. Více studií ukazuje, že dobrá odpověď po záchranné léčbě je spojena s lepším přežitím bez nemoci (viz doporučení 9.5). Reindukční záchranná (salvage) terapie před vysokodávkovanou léčbou je vnímána jako standard.

## Odůvodnění k doporučení 7.11

Neexistuje žádný mezinárodní standard reindukční záchranné léčby. Řada studií zkoušela různé záchranné režimy před vysokodávkovanou chemoterapií. Ačkoli léčebná odpověď i toxicita různých reindukčních záchranných režimů byla různá, srovnávací analýzy mohly být provedeny jen velmi omezeně, neboť většina studií vyšetřovala pouze relativně málo pacientů a rozdílné populace (např. relabující a refrakterní pacienty). Při nejlepším povědomí, nejsou známy žádné studie, ve kterých byla přímo srovnána efektivita a toxicita různých salvage režimů. Proto by měla být volba záchranné léčby určena na základě tolerance a léčebné odpovědi, tak aby co možná nejvíce pacientů bylo dovedeno k vysokodávkované léčbě. DEXA-BEAM užívaný ve studii HD-R1 je ve srovnání s moderními schémata nahlížen jako poměrně toxický jak pro orgány, tak pro kostní dřeň. Dva cykly časově intenzifikovaného režimu DHAP se ukázaly v jedné prospektivní multicentrické studii fáze II s úrovní celkové odpovědi 89 % jako velmi efektivní a relativně málo toxické (jen v 48 % všech cyklů mělo toxicitu gradu III nebo IV dle WHO).<sup>225</sup> Podání časově intenzifikovaného režimu DHAP se tímto doporučuje jako standardní přístup.

Při kontraindikaci režimu DHAP lze také použít alternativní schéma. Například režim IGEV (ifosfamid, gemcitabin, prednisolon, vinorelbin) se zdá mít příznivý profil účinnost/toxicita (celková odpověď 81 %)<sup>228</sup> a je doporučován jako alternativní režim. Také režim GDP (gemcitabin, dexamethason, cisplatin) se zdá vykazovat dobrý poměr účinnost/toxicita.<sup>229,230</sup> Na základě vícero studií fáze II<sup>231,232</sup> lze také užít brentuximab vedotin jako salvage léčbu, následovaný další polychemoterapií. Nicméně ale neexistují žádné randomizované studie k tomuto tématu.

V randomizované studii HD-R2 byla zkoušena doplňující sekvenční vysokodávkovaná chemoterapie po DHAP sestávající z vysokodávkovaného cyklofosfamidů, vysokodávkovaného metotrexátu s vinkristinem a vysokodávkovaného etoposidu před podáním BEAM oproti samotnému DHAP. V intenzifikovaném rameni studie byla průměrná doba léčby zřetelně delší, podstatně častější byly také toxicity gradu IV a deviace protokolu. Mortalita byla v obou ramenech podobná a nebyl patrný žádný významný rozdíl s ohledem na FFTF, přežití bez progresu a celkové přežití.<sup>222</sup> Z toho plyne, že pacienti nemají dostávat sekvenční vysokodávkovanou léčbu mezi záchrannou a vysokodávkovanou léčbou. Namísto toho má být co nejdříve provedena myeloablativní vysokodávkovaná chemoterapie s následnou transplantací. Toto platí také pro pacienty, kteří například po 2 cyklech DHAP dosáhli kompletní remise (viz také doporučení 7.2).

120



### Odůvodnění k doporučení 7.12

Ve studii HD-R2<sup>222</sup> se ukázalo, že také pacienti, kteří dosáhli po záchranné léčbě pouze parciální odpovědi nebo stabilizace onemocnění, docílili velmi dobrých výsledků s autologní transplantací. Pacienti, kteří po záchranné léčbě dosáhnou alespoň stabilizace choroby, mají být, pokud možno, co nejdříve léčeni vysokodávkovanou chemoterapií a mají být autologně transplantováni. Pro pacienty s progredujícím onemocněním na záchranné léčbě by se měl uvážit individuální postup (viz také doporučení 7.2).

### Odůvodnění k doporučení 7.13

Neexistuje žádný standardní postup, jak mají být léčeni pacienti, kteří nedosáhnou po záchranné léčbě alespoň stabilizace choroby (stable disease, SD). Určitou možnou strategií je podání druhé záchranné léčby před vysokodávkovanou chemoterapií, která sestává ze substancí bez zkřížené rezistence<sup>211,233,234</sup> (například GVD [Gemcitabin, Vinorelbin, lipozomální Doxorubicin], ICE [Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid] nebo IGEV [Ifosfamid, Gemcitabin, Prednisolon, Vinorelbin]). Tímto by ale měla být vysokodávkovaná léčba co nejméně odsunuta.

### Odůvodnění k doporučení 7.14

Alternativně k doporučení 7.13 (alternativní záchranná léčba po progresi onemocnění pod první záchrannou léčbou) lze u progresivní choroby pod záchrannou léčbou zvážit podání brentuximab vedotinu (BV), aby se umožnilo následné podání vysokodávkované léčby. Východiskem pro toto doporučení jsou jednak špatné léčebné výsledky u pacientů s progresí choroby po salvage a jednak vysoká míra léčebných odpovědí po BV ve studiích fáze I a fáze II u pacientů s relapsem HL,<sup>14,142</sup> stejně jako výsledky studie fáze IV, v níž byli také léčeni pacienti s progresí po salvage.<sup>226</sup> V poslední studii bylo zařazeno 60 pacientů s relabujícím nebo refrakterním HL, kteří dostávali alespoň jednu systémovou léčbu a nebyli vhodní pro podání kombinované chemoterapie. Celková léčebná odpověď (PR + CR) byla 50 % a 47 % pacientů obdrželo v dalším průběhu transplantaci kmenových buněk. Analýzy ze studie fáze I a retrospektivních dat<sup>235</sup> u netransplantovaných pacientů, kteří byli léčeni brentuximab vedotinem, ukázaly podobné výsledky.<sup>236–238</sup> Všechna tato data poukazují na to, že se špatné výsledky u pacientů s progredujícím onemocněním po záchranné léčbě dají zlepšit vloženou salvage s brentuximab vedotinem před vysokodávkovanou léčbou, pokud je pomocí brentuximab vedotinu dosaženo léčebné odpovědi. Zde je ale bezpodmínečně nutné dbát na to, že podání brentuximab vedotinu je možné po alespoň dvou předchozích liniích léčby, přičemž nepřichází do úvahy autologní transplantace kmenových buněk nebo kombinovaná chemoterapie. Také je třeba dbát co nejmenšího prodlení vysokodávkované léčby, neboť maximální odpověď po brentuximabu je pozorována v průměru po čtvrtém cyklu, později by nemělo být již očekáváno žádné další zlepšení.<sup>142</sup>

Randomizovaná, otevřená studie KEYNOTE-204 pro pacienty s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) hodnotila 304 pacientů. Pacienti byli stratifikováni podle předchozí ASCT (ano vs. ne) a dle stavu onemocnění po první linii léčby (primárně refrakterní vs. relaps < 12 měsíců vs. relaps 12 ≥ měsíců) a randomizováni do větve s pembrolizumabem 200 mg i.v. à 3 týdny vs. brentuximab vedotinem 1,8 mg/kg i.v. à 3 týdny.



Mezi 304 pacienty ve studii KEYNOTE-204 byla subpopulace 112 pacientů, u nichž před zařazením do studie selhala transplantace, a 137 pacientů, u nichž selhaly 2 nebo více předchozích terapií, přičemž ASCT nebyla možností léčby v době zařazení do studie. V ITT analýze byl medián doby následného sledování u 151 pacientů léčených pembrolizumabem 24,9 měsíce (rozmezí: 1,8 až 42,0 měsíce). Výsledky počáteční analýzy vedly k HR u PFS 0,65 (95% CI: 0,48 až 0,88) s jednostrannou hodnotou  $p = 0,0027$ ; dvouletý PFS byl 35 % vs. 24 % pro pembrolizumab. ORR byla 66 % pro pembrolizumab ve srovnání s 54 % pro standardní léčbu s hodnotou  $p = 0,0225$ .<sup>227</sup>

V jedné studii fáze II s pembrolizumabem u pacientů s relabujícím nebo refrakterním HL bylo léčeno 81 pacientů s progresí nebo relapsem po záchranné léčbě s brentuximabem.<sup>239,240</sup> Celková léčebná odpověď (CR + PR) byla 64,2 % za velmi příznivého profilu vedlejších účinků. Po dvou letech bylo celkové přežití pro tuto kohortu pacientů 90,6 %, přežití bez progresce 18,2 %. Pembrolizumab by měl být tedy použit po progresi či recidivě po salvage a brentuximab vedotinu. Pembrolizumab je (mimo jiné) u HL je možné podat po selhání léčby s brentuximab vedotinem, pokud je kontraindikována autologní transplantace. Toto platí také pro situace progresce nebo recidivy po salvage a brentuximab vedotinu.

### c) Vysokodávkovaná léčba před autologní transplantací

#### Klinická otázka 33

**Jaký režim vysokodávkované léčby před autologní transplantací mají dostat pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem indikovaní k vysokodávkované léčbě
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Jednotlivé režimy vysokodávkované léčby (BEAM, TAM, BAM)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Jednotlivé režimy vysokodávkované léčby
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresce (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.15 Pacienti by měli dostat před autologní transplantací přípravný režim BEAM (BCNU [Carmustin], Etoposid, Ara-C [Cytarabin], Melphalan). (event. TEAM, kde je carmustin nahrazen thiotepou)	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (M)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
7.16 Vysoce riziková pacientů mohou být konsolidováni tandemovou transplantací, BEAM jako první a TAM (Total body irradiation, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) nebo BAM (Busulfan, Ara-C [Cytarabin], Melphalan) jako druhé dávkovací schéma.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?

## Souhrn důkazů

Doporučení 7.15 bylo založeno na dvou randomizovaných studiích.<sup>220,221</sup> Doporučení 7.16 bylo založeno na třech studiích.<sup>210,241,242</sup>

### Odůvodnění k doporučení 7.15

Dvě randomizované studie ukázaly superioritu vysokodávkované léčby s autologní transplantací kmenových buněk ve srovnání s konvenční chemoterapií u pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem. První studie byla prováděna BNLI a srovnávala 2–3 cykly mini-BEAM s HD-BEAM následovaným autologní transplantací kmenových buněk. Autologní transplantace kmenových buněk se ukázala ve vztahu k přežití bez události lepší (53 % proti 10 % po třech letech).<sup>220</sup> Druhá studie (HD-R1) byla organizována GHSG spolu s EBMT. Pacienti byli randomizováni mezi rameno 4 cyklů konvenční chemoterapie (Dexa-BEAM) a rameno 2 cyklů Dexa-BEAM následovaných vysokodávkovaným BEAMem a autologní transplantací kmenovými buňkami. Konečné vyhodnocení 144 hodnotitelných pacientů přineslo zjištění, že chemosenzitivní pacienti profitují z podání vysokodávkované léčby (FFTF po třech letech 55 % vs. 34 %).<sup>221</sup>

Obě randomizované klinické studie, které ukázaly přednost autologní transplantace oproti konvenční léčbě, používaly jako vysokodávkované schéma před transplantací BEAM. BEAM je proto upřednostňován jako vysokodávkovaný režim.

Menší nerandomizované studie zkoušely také jiná vysokodávkovaná schémata zčásti ve srovnání s historickými kontrolami, které vedly k dobré účinnosti a nepatrné toxicitě. Avšak nejsou k dispozici žádné randomizované studie, které by srovnávaly účinnost a toxicitu těchto schémat. Z tohoto důvodu by neměla být podávána rutinně. V odůvodněných výjimečných případech (např. kontraindikace složek použitých v BEAMu) se lze vyhnout (BEAMu) použitím alternativního schématu jako např. CBV (cyklofosfamid, karmustin, etoposid)<sup>243</sup> nebo schématu etoposid s melfalanem.<sup>244</sup>

### Odůvodnění k doporučení 7.16

Tandemová (resp. dvojitá) transplantace byla zkoušena v prospektivní, multicentrické nerandomizované studii H96 Francouzské společnosti pro transplantaci kostní dřeně (Société Française de Greffe de Moelle, SFGM) a Studijní skupiny adultních lymfomů (Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte, GELA).<sup>241,242</sup> Zde bylo léčeno 150 pacientů s vysokým rizikem (primárně refrakterní onemocnění nebo  $\geq 2$  následujícími rizikovými faktory v prvním relapsu (časný relaps, stadium III nebo IV v době recidivy, relaps v předtím ozářené oblasti) a 95 pacientů s intermediárním rizikem (jen jeden rizikový faktor v době relapsu) buď jednou transplantací, nebo tandemovou transplantací. Vysocerizikovní pacienti dostali CBV-Mx (cyklofosfamid, karmustin, etoposid, mitoxantron) nebo BEAM jako první a TAM (celotělové ozáření, tj. total body irradiation, cytarabin, melfalan) nebo BAM (busulfan, cytarabin, melfalan) jako druhé vysokodávkované schéma. Pacienti s intermediárním rizikem byli konsolidováni BEAM. V ITT (intention-to-treat) analýze bylo 5leté celkové přežití 85 % pro intermediární a 57 % pro vysokorizikové pacienty. Výsledky léčby byly tedy u vysoce rizikových pacientů zřetelně lepší ve srovnání s historickými daty. Vysoce rizikovní pacienti profitovali z tandemové

transplantace.<sup>241</sup> Nicméně nejsou zde žádné důkazy z randomizované studie. Srovnatelně dobré výsledky s tandemovou transplantací twrvají<sup>242</sup> a byly potvrzeny velkou retrospektivní analýzou.<sup>210</sup> Ve studii AETHERA s konsolidací brentuximab s vedotinem byly také léčeni někteří pacienti s tandemovou transplantací, takže u pacientů s nejvyšším rizikem lze v rámci individuální rozvahy léčby uvážit také po tandemové transplantaci konsolidaci s brentuximab vedotinem. Podle současných poznatků jsou rizikové faktory užitá ve studii H96 nevhodné ke správné identifikaci vysoce rizikových pacientů. Jedna nová větší analýza<sup>209</sup> s cílem identifikovat rizikové faktory došla k následujícím závěrům: stadium IV v relapsu, primární progresse (relaps  $\leq$  3 měsíců), ECOG  $\geq$  1, bulk  $\geq$  5 cm a špatná odpověď na záchrannou léčbu byly rizikovými faktory, přičemž přítomnost 3 z 5 rizikových faktorů definovala skupinu s obzvláště vysokým rizikem.

#### d) Konsolidační léčba po (první) transplantaci u vysoce rizikových pacientů

### Klinická otázka 34

**Mají pacienti, kteří jsou vysoce riziková k recidivě Hodgkinova lymfomu (po vysokodávkované léčbě), dostat konsolidační léčbu brentuximab vedotinem?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Vysoce riziková pacienti stran recidivy Hodgkinova lymfomu po vysokodávkované léčbě
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Konsolidační léčba po (první) transplantaci u vysoce rizikových pacientů
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez konsolidační léčby
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresse (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.17 Vysoce riziková pacienti stran recidivy Hodgkinova lymfomu by měli dostat konsolidační léčbu brentuximab vedotinem.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Souhrn důkazů

Doporučení 7.17 bylo založeno na dvou studiích.<sup>245,246</sup>

### Odůvodnění

V posledních dekádách byla vyšetřována celá řada rizikových faktorů, jejichž přítomnost zhoršovala výsledky u nemocných s relapsem Hodgkinova lymfomu. Různé analýzy přitom identifikovaly řadu rizikových faktorů, přičemž primární progresse (relaps  $\leq$  3 měsíce) byla spojena ve všech analýzách se špatnými léčebnými výsledky. Nejaktuálnější a dosud největší analýza na toto téma identifikovala z dat 1 045 pacientů s relapsem Hodgkinova lymfomu stadium IV, primární progresi (relaps za  $\leq$  3 měsíce), ECOG  $\geq$  1, bulk  $\geq$  5 cm a špatnou odpověď na záchrannou léčbu jako nezávislé rizikové faktory pro PFS a OS.<sup>209</sup> Současně tyto jednotlivé rizikové faktory potvrdily podobný vliv na PFS v multivariantsní

analýze. V posledních letech byla studována rozdílná schémata konsolidace, aby se zlepšila prognóza u vysoce rizikových pacientů.

Do prospektivní, randomizované studie fáze III AETHERA bylo zařazeno 329 pacientů s vysokým rizikem relapsu Hodgkinova lymfomu. Vysoké riziko bylo definováno jako přítomnost alespoň jednoho z rizikových faktorů: primárně refrakterní onemocnění (nedosažení kompletní remise dle lokálního rozhodnutí), časný relaps (< 12 měsíců) nebo přítomnost extranodálního postižení při zahájení záchranné léčby.<sup>231</sup> Pacienti dostávali léčbu s brentuximab vedotinem až do max. 16 cyklů á 3 týdny vs. placebo. V nezávislém review bylo přežití bez progresu 42,9 měsíců ve skupině s brentuximab vedotinem, zatímco jen 24,1 měsíců ve skupině léčené placebem. V analýze podskupin se ukázal konzistentní benefit ohledně PFS u všech analyzovaných faktorů, přičemž z léčby nejvíce profitovali pacienti s více než jedním rizikovým faktorem: primárně refrakterní onemocnění nebo relaps < 12 měsíců, dosažení parciální odpovědi nebo stabilní choroby jako nejlepší odpovědi před vysokodávkovanou léčbou, extranodální postižení v době relapsu, B symptomy v době relapsu, dvě nebo více předchozích linií záchranné léčby. Z tohoto důvodu mají pacienti s více než jedním rizikovým faktorem dostat po vysokodávkované léčbě konsolidaci brentuximab vedotinem. Ohledně hodnocení individuálního rizika pacienta by se měly vzít v úvahu nejen faktory zjištěné ve studii AETHERA, neboť tyto faktory byly pro studii AETHERA vybrány, ještě než byla k dispozici analýza.<sup>209</sup> Místo toho by měly být uvažovány rizikové faktory, které byly až dosud identifikovány v největších analýzách rizikových faktorů: stadium IV v době relapsu, primární progresu (relaps  $\leq$  3 měsíců), ECOG  $\geq$  1, Bulk  $\geq$  5 cm a špatná odpověď na záchrannou léčbu,<sup>209</sup> neboť tyto rizikové faktory byly stanoveny na základě testovací a validační kohorty. Až dosud nebyl pozorován žádný benefit v celkovém přežití u konsolidace s brentuximab vedotinem oproti placebo (40 pacientů ve skupině s brentuximab vedotinem a 37 pacientů v kontrolní skupině zemřelo po 5 letech). Toto ovšem také nelze očekávat na základě cross-overu placebo pacientů v relapsu, 86,5 % pacientů v kontrolním rameni s novou recidivou dostalo brentuximab vedotin. Výhoda v PFS zůstává ale také v dalším průběhu stabilní, což ukazuje na vyšší dlouhodobou míru vyléčení konsolidací s brentuximab vedotinem ve srovnání s placebem (HR, 0,521; 95% CI 0,379–0,717).<sup>246</sup> Zvláště s vědomím, že dosud nebyl prokázán žádný rozdíl v celkovém přežití, je ale důležité, že pacienti byli podrobně informováni o možném užití a možných vedlejších účincích konsolidace brentuximab vedotinem.

#### e) Restaging po autologní transplantaci

Po ukončení léčby následuje restaging pacientů za účelem hodnocení léčebné odpovědi. Povinná (obligátní) vyšetření restagingu zahrnují:

- anamnézu,
- fyzikální vyšetření,
- laboratorní diagnostiku zahrnující sedimentaci erytrocytů, diferenciální krevní obraz, biochemii séra (včetně GGT, ALT, AST, bilirubinu, kreatininu, kyseliny močové), ALP, CRP
- PET/CT, CT, eventuálně i další vyšetření jako sonografii břicha, biopsii kostní dřeně, rentgenové vyšetření atd.

## f) Alternativní léčba k transplantaci

### Klinická otázka 35

Jaké alternativní režimy mohou být použity místo autologní transplantace a u kterých podskupin pacientů s recidivou Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s recidivou Hodgkinova lymfomu (různé podskupiny)
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Alternativní léčba k transplantaci (radioterapie, intenzivní konvenční chemoterapie, brentuximab vedotin, atd)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání různých typů terapie a režimů
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.18 Vybraní pacienti s lokalizovaným pozdním relapsem bez B symptomů a v dobrém celkovém stavu mohou alternativně k autologní transplantaci být léčeni radioterapií.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?
7.19 Pacienti s relapsem po samotné radioterapii mohou být léčeni alternativně k autologní transplantaci intenzivní konvenční chemoterapií (např. BEACOP) a ozáření reziduí.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊕	?
7.20 Pacienti, u nichž nepřichází do úvahy transplantace, by měli být léčeni brentuximab vedotinem, chemoterapií, radioterapií, nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).	<b>Radioterapie</b> ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) <b>Chemoterapie (gemcitabin)</b> ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) <b>Brentuximab vedotin</b> ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) <b>Anti-PD1</b> ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Souhrn důkazů

Doporučení 7.18 bylo založeno na studii od Josting et al.<sup>247</sup> a doporučení 7.19 na studii od Ruffer et al.<sup>248</sup> U doporučení 7.20 byla podkladem pro radioterapii jedna studie,<sup>247</sup> pro chemoterapii jedna studie,<sup>159</sup> pro brentuximab vedotin dvě studie<sup>142,249</sup> a pro anti-PD1 jedna studie.<sup>227</sup>

### Odůvodnění k doporučení 7.18

Josting et al. studovali retrospektivně léčebný efekt a prognostické faktory u 100 pacientů s relapsem nebo progresí, kteří byli léčeni samotnou radioterapií.<sup>247</sup> B symptomy, pokročilé stadium v době relapsu a špatný celkový stav dle Karnofského byly nepříznivými rizikovými faktory. U pacientů s lokalizovaným relapsem/progresí byla délka první remise signifikantní příznivý rizikový faktor. Samotná radioterapie může být zvažena u pacientů s lokalizovaným pozdním relapsem, kteří jsou v dobrém celkovém stavu a nemají žádné B symptomy. Toto platí zvláště pro pacienty, kteří byli léčeni v časném stadiu samotnou chemoterapií a mají pozdní, lokalizovaný relaps.

### Odůvodnění k doporučení 7.19

Dnes je jen velmi malá skupina pacientů, která dostala v rámci primární léčby pouze radioterapii. Tito pacienti mohou být v případě relapsu úspěšně léčeni konvenční chemoterapií. Německá skupina GHSB publikovala v retrospektivní analýze výsledky léčby COPP/ABVD (cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison / ABVD) nebo BEACOPP u iniciálně ozářených „extended field“ časných stadiích s celkovým přežitím 89 % a mediánem sledování 45 měsíců.<sup>248</sup> Režim BEACOPP měl lepší výsledky v multivariální analýze lepší než hybridní režim COPP/ABVD. Proto mohou být pacienti s relapsem po samotné radioterapii léčeni intenzivní konvenční chemoterapií a případně ozářením reziduí.

### Odůvodnění k doporučení 7.20

Není k dispozici žádný standard pro relabující nebo refrakterní pacienty, kteří nejsou vhodní k transplantační léčbě (první autologní, druhá autologní nebo alogenní) nebo si ji nepřejí. Této skupině pacientů se doporučuje zcela jistě zařazení do klinických studií. Toxinový imunokonjugát brentuximab vedotin přinesl ve studii fáze I (dávkovací eskalační studie) se 42 pacienty a ve studii fáze II se 102 pacienty relabujícími po autologní transplantaci působivou úroveň léčebných odpovědí při velmi dobré toleranci.<sup>14,142,249</sup> Srovnatelně dobré výsledky byly také docíleny s brentuximab vedotinem ve studii fáze IV pro transplantace-naivní pacienty,<sup>226</sup> zde obnášel medián PFS 4,8 měsíce (viz také Doporučení 7.16). Brentuximab vedotin lze podat nemocným s relapsem po autologní transplantaci nebo po alespoň dvou liniích chemoterapie, pokud nejsou vhodní k podání autologní transplantace nebo kombinované chemoterapie. Brentuximab vedotin by měl být použit u relapsu u transplantace-naivních pacientů, kteří nejsou vhodní k podání autologní transplantace. V paliativní intenci léčby lze použít lokální radioterapii,<sup>247</sup> gemcitabin<sup>159</sup> a vinca-alkaloidy<sup>250,251</sup> stejně jako další chemoterapeutika<sup>252</sup> samotně, nebo v kombinaci se steroidy.

Ve studii fáze II s pembrolizumabem u pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem bylo léčeno 81 pacientů s relapsem nebo progresí po záchranné léčbě a BV.<sup>239</sup> Celková úroveň léčebné odpovědi (CR + PR) byla 64,2 % při příznivém profilu nežádoucích účinků s mediánem PFS 11,1 měsíců (95% CI, 7,6–13,8 měsíců). Tyto výsledky jsou v retrospektivním srovnání lepší než ty, které mohly být dosaženy jinými léčebnými možnostmi, takže při relapsu/progresi po BV by měly být nasazeny protilátky anti-PD1. Pembrolizumab je povolen (mimo jiné) u Hodgkinova lymfomu po selhání léčby s brentuximab vedotinem, když není možné provedení autologní transplantace.



## g) Relaps po transplantaci

### Klinická otázka 36

**Mají být pacienti s relapsem nebo progresí Hodgkinova lymfomu po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk léčeni brentuximab vedotinem nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem)?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relapsem nebo progresí Hodgkinova lymfomu po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Další alternativní režimy po transplantaci (Brentuximab vedotin, anti-PD1 (nivolumab nebo pembrolizumab) atd.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání různých režimů
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresce (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.21 Pacienti s relapsem nebo progresí po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk by měli být léčeni brentuximab vedotinem nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).	BV ⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ) Anti-PD1 ⊕⊕⊕⊕ (PFS) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Souhrn důkazů

Doporučení 7.21 se opírá o tři studie.<sup>142,227,249</sup>

### Odůvodnění

Toxinový imunokonjugát brentuximab vedotin přinesl ve studii fáze II, v níž bylo léčeno 102 pacientů s relapsem Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kostní dřeně, vysokou úroveň léčebných odpovědí 75 % při dobré snášenlivosti.<sup>142</sup> V pětileté aktualizaci této studie obnášel medián PFS 9,3 měsíců a medián OS 40,5 měsíců.<sup>249</sup> Proto by měli být pacienti s relapsem/progresí po vysokodávkované léčbě a autologní transplantaci kmenových buněk léčeni brentuximab vedotinem.

Ve studii fáze II s nivolumabem byli léčeni mimo jiných pacienti s relapsem po vysokodávkované léčbě a autologní transplantaci kmenových buněk. U 66,3 % pacientů byla dokumentována dobrá nádorová odpověď při dobré toleranci.<sup>162</sup> Dvanáctiměsíční OS byl 95 %, a medián PFS obnášel 14,7 měsíců.<sup>253</sup> Podobné výsledky přinesla také studie fáze II s pembrolizumabem. Zde bylo léčeno 210 pacientů, z nichž 129 dostávalo v předchozím průběhu v různých liniích léčby autologní transplantaci a brentuximab vedotin. Úroveň léčebné odpovědi byla u všech pacientů v této studii 69 %.<sup>240</sup> Celkové přežití (OS) a PFS ve 24 měsících v celé studii byly 90,9 % a 31,3 %.<sup>239</sup> Po delší době sledování byl medián

128



PFS 14,7 měsíců (95% CI, 11,3–18,5 měsíců) pro nivolumab a 13,7 měsíců (95% CI, 11,1–17,0) pro pembrolizumab při příznivém profilu nežádoucích účinků tedy zřetelně vyšší než po jiných substancích v retrospektivním srovnání v takové situaci.

Randomizovaná otevřená studie KEYNOTE-204 pro pacienty s relabujícím nebo refrakterním klasickým Hodgkinovým lymfomem (cHL) hodnotila 304 pacientů. Pacienti byli stratifikováni podle předchozí ASCT (ano vs. ne) a stavu onemocnění po první linii léčby (primární refrakterní/relaps < 12 měsíců vs. relaps 12 ≥ měsíců). Randomizace byla mezi rameno s pembrolizumabem 200 mg i.v. à 3 týdny (n = 151) vs. brentuximab vedotinem 1,8 mg/kg i.v. à 3 týdny (n = 153). Mezi 304 pacienty ve studii KEYNOTE-204 byla subpopulace 112 pacientů, u nichž před zařazením do studie selhala transplantace, a 137 pacientů, u nichž selhaly 2 nebo více předchozích terapií, přičemž ASCT nebyla možností léčby v době zařazení do studie. Při mediánu sledování od randomizace v době analýzy 25,7 měsíců (IQR 23,4–33,0), byl medián PFS 13,2 měsíce (95% CI 10,9–19,4) pro pembrolizumab vs. 8,3 měsíce (95% CI 5,7–8,8) pro brentuximab vedotin (HR 0,65; 95% CI 0,48–0,88; p = 0,0027).<sup>227</sup> Proto pacienti s relapsem po autologní transplantaci mohou být léčeni brentuximab vedotinem nebo pembrolizumabem a pacienti s relapsem po autologní transplantaci a brentuximab vedotinu by měli dostat léčbu s nivolumabem nebo pembrolizumabem.

#### h) Postavení alogenní transplantace v léčbě relapsu

##### Klinická otázka 37

**Má být u pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem podána alogenní transplantace kmenových buněk?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Alogenní transplantace kmenových buněk (protokol s redukovanou intenzitou)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez alogenní transplantace kmenových buněk
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), mortalita v souvislosti s léčbou (M), dlouhodobé nežádoucí účinky (NÚ) (sekundární novotvar), kvalita života

##### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
7.22 Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem, kteří už byli autologně transplantováni, nebo jsou k autologní transplantaci nevhodní, kteří dosáhli po poslední léčbě alespoň parciální odpověď a jsou v dobrém celkovém stavu, mohou být léčeni přípravným režimem s redukovanou intenzitou a alogenní transplantací kmenových buněk. U těchto pacientů se zvláště doporučuje zařazení do klinické studie. Indikace, typ transplantace a volba přípravného režimu je v pravomoci transplantáčního centra.	⊕⊕⊕⊖ (OS) ⊕⊕⊕⊖ (PFS) ⊕⊕⊕⊖ (NÚ)	0 > 95 %	⊕⊕⊕⊖	?

## Souhrn důkazů

Doporučení 7.22 se opírá o devět publikací.<sup>254–262</sup>

### Odůvodnění

Bezpečnost alogenní transplantace kostní dřeně by mohla být zlepšena nasazením protokolů s redukovanou intenzitou (reduced-intensity allogenic stem cell transplantation, RIC-allo). Podle jedné retrospektivní analýzy 168 pacientů byla úroveň s transplantací asociované mortality snížena po třech letech z 48 % u myeloablativních na 24 % s RIC přípravným režimem.<sup>263</sup> Bohužel jsou dlouhodobé výsledky dostupných prospektivních a retrospektivních studií s RIC přípravnými režimy poněkud zklamáním, pokud jde o přežití bez progresu nebo celkové přežití.<sup>254–262</sup> Na druhou stranu ukazují, že alogenní transplantace kostní dřeně u relabujícího HL může zásadním způsobem přispět k vyléčení. Nejlepší výsledky byly dosaženy u pacientů s chemosenzitivním onemocněním v dobrém celkovém stavu. Oba pozitivní prediktory byly také potvrzeny v jedné velké retrospektivní analýze<sup>264</sup> a prospektivní studii fáze II HDR-ALLO s 92 pacienty.<sup>265</sup> Randomizované studie, které by srovnávaly alogenní transplantace s redukovanou intenzitou, ale neexistují. Aktuálně tedy není žádné jasné stanovisko ohledně alogenní transplantace kostní dřeně u relabujícího HL. Alogenní transplantace kostní dřeně zůstává potenciálně kurativní léčebnou možností pro pacienty, kteří nechtějí nebo už nemohou podstoupit autologní transplantaci kostní dřeně. Pacienti s onemocněním odpovídajícím na léčbu a v dobrém celkovém stavu, u nichž nepřichází do úvahy autologní transplantace kmenovými buňkami, mohou být léčeni alogenní transplantací kostní dřeně s RIC conditioningem. Zcela jistě se doporučuje pro tuto skupinu pacientů zařazení do klinických studií.

Výsledky alogenní transplantace kostní dřeně od nepříbuzného dárce se zdá být stejně efektivní jako od příbuzného dárce.<sup>254,261,263,264,266</sup> Přežití bez progresu i celkové přežití je v publikovaných studiích srovnatelné.<sup>263,266</sup> Dále byly také pozorovány srovnatelné výsledky s haploidentickými transplantacemi a transplantací pupečnickové krve.<sup>254–256,259,260,267</sup> V systematickém review nebyl identifikován žádný parametr pro určitý typ dárcovství spojený s lepším výsledkem.<sup>268</sup> Proto mohou pacienti s relabujícím HL, u nichž by měla být provedena alogenní transplantace kostní dřeně a kteří nemají příbuzného shodného dárce, transplantováni nepříbuzenským nebo haploidentickým dárce.

## 8. Opatření, životospráva a ochrana fertility před, v průběhu a po onemocnění

### Výživa

Doporučení o výživě při léčbě Hodgkinova lymfomu jsou dostupná na webu: <https://www.linkos.cz/pacient-a-rodina/pece-o-pacienta/vyziva/vyziva-onkologicky-nemocneho/> a <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-knihacos/aktualni-vydani-modre-knihy/28-30-indikace-nutricni-podpory-onkologicky-nemocnych/>

### Alternativní léčebné metody

#### Klinická otázka 38

**Jak má být pacient s Hodgkinovým lymfomem informován o komplementární a/nebo alternativní léčbě v procesu rozhodování o typu léčby?**

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Komplementární a/nebo alternativní léčba
<b>C</b>	KONTEXT	Komunikace s pacientem při rozhodování o typu léčby

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.1 Všichni pacienti by měli být dotázáni, zda požadují komplementární nebo alternativní léčbu. Pacienti, kteří vyžadují tento postup, mají být upozorněni na možná rizika a také na interakce se standardní terapií.	EK	> 95 %	DDP	

#### Odůvodnění 8.1

Lékař by měl s pacienty hovořit o užívání a poskytování metod alternativní a komplementární medicíny. Pokud je to možné, měl by lékař upozornit na rizika, vedlejší účinky a změnu účinnosti nebo pacienty odkázat na odpovídající informační místa nebo odborníka/poradce.

### Sport

#### Klinická otázka 39

**Mají být provozovány sportovní aktivity během a po léčbě pacientů s Hodgkinovým lymfomem?**

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	INTERVENCE	Sportovní aktivity
<b>C</b>	KOMPARACE	Žádné sportovní aktivity
<b>O</b>	VÝSTUPY	Mortalita (M), kvalita života, funkčnost, deprese, strach, únava, nežádoucí účinky (NÚ)

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.2 Sportovní aktivity by měly být provozovány během léčby a po jejím ukončení.	⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (kvalita života) ⊕⊕⊕⊕ (funkčnost) ⊕⊕⊕⊕ (deprese) ⊕⊕⊕⊕ (strach) ⊕⊕⊕⊕ (únava) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

### Souhrn důkazů

Doporučení 8.2 je založeno na jednom systematickém review.<sup>269</sup>

### Odůvodnění 8.2

Výsledky aktualizovaného systematického review,<sup>269</sup> ve kterém bylo zahrnuto 18 randomizovaných kontrolovaných studií s celkem 1 892 účastníky s různými hematologickými onemocněními, ukázaly pozitivní efekt tělesného pohybu na různé cílové body. Tělesná aktivita vedla k menšímu stupni únavy (9 studií s 826 účastníky, SMD 0,31, 95% CI 0,13–0,48) a patrně také k méně depresím (6 studií s 445 účastníky, SMD = 0,19, 95% CI 0,00–0,38) a méně vedlejším účinkům (6 studií s 435 účastníky, RR 1,39, 95% CI 0,94–2,06), stejně jako možnému zlepšení kvality života (8 studií s 1 259 účastníky, SMD 0,11, 95% CI -0,03–0,24) a zlepšení tělesných funkcí (8 studií s 1 329 účastníky, SMD 0,15, 95% CI -0,01–0,32). Je zde ovšem dále potřeba větších studií s delší dobou sledování, především proto, aby mohla být zodpovězena otázka vlivu pohybové aktivity na celkové přežití (jedna uzavřená studie, RR 0,67, p = 0,112, 105 účastníků). Alternativně komentovalo počet zemřelých pacientů šest studií (1 172 účastníků), nebyl shledán žádný rozdíl mezi intervenční a kontrolní skupinou (RR 1,10; 95% CI 0,79–1,52), avšak důvěra v důkazy je kvůli malému počtu událostí nízká.<sup>269</sup>

## Podpůrná léčba

### a) Infekční profylaxe

#### Klinická otázka 40

**Má být během léčby pacientům s Hodgkinovým lymfomem podána antibiotická profylaxe?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Infekční profylaxe antibiotiky
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez profylaxe
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Mortalita (M), počet febrilních pacientů, bakteriémie

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.3 Při ABVD schématu chemoterapie by neměla být antibiotická profylaxe rutinně doporučována.	⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊖ (Febrilita) ⊕⊕⊕⊕ (Bakteriémie)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊖	↓?
8.4 Při schématu eBEACOPP by měla být podána antibiotická profylaxe kotrimoxazolem během celého průběhu léčby. Při neutropenii by navíc měla být podána profylaxe fluorochinolony 2. nebo 3. generace.		EK > 95 %	DDP	

Poznámka: ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin); BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizón, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF).

#### Odůvodnění

Během léčby ABVD se obvykle nepočítá s těžkou neutropenií, proto není profylaktické podání antibiotik rutinně doporučeno a neprovádí se. Během léčby eskalovaným BEACOPPEm se má podávat antibiotická profylaxe kotrimoxazolem<sup>105,270,271</sup> a ve fázi aplázie se má rozšířit o fluorochinolon (2. nebo 3. generace). Ve velké randomizované placebem kontrolované studii snížila profylakticky podávaná léčba levofloxacinem počet horečnatých infekcí během neutropenie indukované chemoterapií.<sup>272–278</sup> Tyto výsledky byly potvrzeny také aktualizovaným systematickým review.<sup>279</sup>

### b) Růstové faktory

#### Klinická otázka 41

**Mají být podány růstové faktory jako podpůrná léčba pacientům s Hodgkinovým lymfomem?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Podpůrná léčba růstovými faktory (granulocytární kolonie stimulující faktor, G-CSF, erythropoetin, EPO)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez podání růstových faktorů

<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití, febrilní neutropenie (FN), infekce (I), mortalita v souvislosti s infekcí (M), kvalita života (Q), nežádoucí účinky (NÚ) (přerušení léčby), počet pacientů, kterým byly podány koncentráty červených krvinek (APE), trombotická událost (T), mortalita během studie (MS)
----------	----------------	---

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.5 Při ABVD terapii Hodgkinova lymfomu by G-CSF nemělo být použito k primární profylaxi.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (FN) ⊕⊕⊕⊕ (I) ⊕⊕⊕⊕ (M) ⊕⊕⊕⊕ (Q) ⊕⊕⊕⊕ (NÚ)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓?
8.6 Při BEACOPP eskalovanou terapii Hodgkinova lymfomu G-CSF mají být podány jako podpůrná léčba.		A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8.7 Při léčbě relapsu Hodgkinova lymfomu vysokodávkovanou terapií s autologní transplantací kmenových buněk G-CSF mají být podány jako podpůrná léčba.		A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8.8 Při AVD-A terapii Hodgkinova lymfomu se mají podat G-CSF.	<b>Vytvořeno českým autorským týmem</b>		⊕⊕⊕⊕	↑?
8.9 Erythropoetin nemá být podáván jako podpůrná léčba během primární léčby nebo léčby relapsu Hodgkinova lymfomu.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (MS) ⊕⊕⊕⊕ (T) ⊕⊕⊕⊕ (Q) ⊕⊕⊕⊕ (APE)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Poznámka: granulocytární kolonie stimulující faktor (G-CSF), ABVD (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, vinblastin a dakarbazin); BEACOPP (adriamycin=doxorubicin, bleomycin, cyklofosamid, etoposid, vinkristin, prednizón, prokarbazin s mandatorním podáváním G-CSF); AVD-A (doplněno o brentuximab vedotin).

## Souhrn důkazů

Doporučení 8.5–8.7 byla založena na třech studiích.<sup>104,280,281</sup> Doporučení 8.8 bylo založeno na jedné randomizované studii.<sup>143</sup> Doporučení 8.9 bylo založeno na dvou studiích, které nedokládají relevantní potřebu léčby erythropoetinem v terapii HL.<sup>14,282</sup>

## Odůvodnění k doporučením 8.5–8.8

Systematické review Cochrane skupiny pro hematologické malignity ukázalo, že profylaktické podání G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor) a GM-CSF (Granulocyte-Monocyte-colony-stimulating factor) u pacientů s lymfomem snižuje riziko těžké neutropenie, febrilní neutropenie a infekce během konvenční chemoterapie, ovšem nemá žádný vliv na celkové přežití.<sup>280</sup> Schéma ABVD by se mělo podávat bez rutinního nasazení G-CSF. Výskyt febrilní neutropenie je řídký.<sup>283–286</sup> Naopak při podání eskalovaného BEACOPP je vysoké riziko febrilní neutropenie,<sup>104</sup> takže se doporučuje profylaktické podání.<sup>281</sup> Během léčby eskalovaným BEACOPPem se mají podávat G-CSF ode dne +4 každého cyklu. Jako alternativa k denní aplikaci G-CSF se může použít i pegylovaná forma.<sup>287,288</sup> Vysazení je možné až leukocyty dosáhnou po 3 po sobě následující dny po překonání nadiru hladinu 1000/mm<sup>3</sup>. Také u pacientů s rekurentním lymfomem po autologní transplantaci kmenových buněk mají být podávány G-CSF.<sup>289,290</sup>

## Odůvodnění k doporučení 8.9

Systematické review Cochrane skupiny pro hematologické malignity ukázalo, že podání erythropoetinu (EPO) nebo darbepoetinu u pacientů s nádorovými chorobami redukuje relativní riziko krevních transfuzí a jejich počet. Avšak u pacientů bylo zvýšeno relativní riziko trombembolické události. V další meta-analýze Cochrane skupiny byla prokázána zvýšená mortalita během trvání studie a horší celkové přežití pacientů s nádory po podání erythropoézu-stimulujících faktorů.<sup>282</sup> Velká randomizovaná placebem kontrolovaná studie GHSJ testovala profylaktické podání erythropoetinu během primární léčby pokročilého HL BEACOPPem. Pokud hladina hemoglobinu vystoupala během léčby nad 13 g/dl, bylo v doplňující medikaci pokračováno z bezpečnostních důvodů teprve při poklesu < 12 g/dl. Erythropoetin vedl k redukci potřebných erytrocytárních koncentrátů. Ukázalo se však, že zde nebyl žádný rozdíl ohledně únavy a dalších parametrů kvality života (patient reported outcomes; PRO). V této studii nebyl vidět také žádný rozdíl v trombembolických událostech mezi pacienty, kteří byli léčeni Epoetinem alfa a těmi, kteří dostávali placebo.<sup>14</sup> Také u pacientů s rekurentním lymfomem bylo zkoušeno randomizované podání EPO během intenzivní myeloablativní léčby a autologní transplantace kmenových buněk. Ve skupině EPO léčených pacientů bylo pozorováno velmi malé množství podání erytrocytárních koncentrátů.<sup>291</sup> V jiných studiích se naopak neukázal žádný rozdíl v počtu erytrocytárních koncentrátů po podání EPO k G-CSF.<sup>292</sup>

### c) Profylaxe zvracení

V České republice není dostupný žádný klinický doporučený postup pro profylaxi zvracení, který by mohl být použit u pacientů s Hodgkinovým lymfomem. Zdrojový doporučený postup odkazuje na aktualizovaný postup od Nadnárodní asociace podpůrné onkologické péče (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) „MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline“ z roku 2021.<sup>293</sup> Dle tohoto postupu jsou u pokročilého onkologického onemocnění antiemetiky první linie metoklopramid a haloperidol a druhé linie levomepromazin a olanzapin.

### d) Krevní deriváty/transfuzní přípravky

KDP odkazuje na oficiální doporučení české transfuzní společnosti: [www.transfuznispolecnost.cz/doporucene-postupy](http://www.transfuznispolecnost.cz/doporucene-postupy), které jsou v konkrétních případech upřesněny transfuzními komisemi příslušných zdravotnických zařízení a institucí.

## Klinická otázka 42

### Mají pacienti s Hodgkinovým lymfomem dostávat výlučně ozářené transfuzní přípravky ?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Transfuzní přípravky (typ)
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba



## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.10 U pacientů s HL má být zvážena aplikace ozářených transfuzních přípravků.	EK > 95 %		DDP	

## Odůvodnění

Na základě rizika s transfuzí asociované reakce štěpu proti hostiteli (Graft versus Host Disease, GvHD) u pacientů s Hodgkinovým lymfomem by měly být transfuzní přípravky ozářeny.<sup>294–296</sup>

### e) Polyneuropatie

## Klinická otázka 43

### Má pacient s Hodgkinovým lymfomem s neuropatickými vedlejšími účinky vysadit léčbu?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů, kteří mají neuropatické vedlejší účinky v souvislosti s léčbou vinca-alkaloidy a brentuximab vedotinem
<b>C</b>	KONCEPT	Vysazení léků a další management
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.11 Při nástupu neuropatických vedlejších účinků v souvislosti s léčbou vinca-alkaloidy (např. vinkristinem) a brentuximab vedotinem se má zvážit jejich redukce dávky nebo vysazení.	EK > 95 %		DDP	

## Odůvodnění

Vinca-Alkaloidy (nap. vinkristin) a brentuximab vedotin mohou být příčinou jak periferních nervových poruch (svědění/brnění, pocit necitlivých rukou a nohou, bolesti), stejně jako postižení autonomního nervového systému (např. zácpa, ileus, ortostatická hypotenze). Nejčastěji pacienti vyvíjejí sensorickou neuropatii, která je závislá na dávce vinkristinu. Při nástupu polyneuropatických bolestí by měla být zavedena cílená léčba bolesti, např. antikonvulziva (gabapentin, pregabalin apod.), vhodná antidepressiva, slabé opioidy, potažmo doplněna o lokální léčbu a nemedikamentózní opatření. Pro léčbu eskalovaným BEACOPP bylo možné prokázat, že předčasné ukončení podání vinkristinu při nástupu vedlejších účinků nevede ke zhoršení prognózy.<sup>297</sup>

## Antikoncepce během/po ukončení léčby

### Klinická otázka 44

#### Má být během léčby u pacientů s Hodgkinovým lymfomem aplikovaná antikoncepce?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Antikoncepce
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.12 Během léčby má být aplikována dvoubariérová antikoncepce.	EK	> 95 %	DDP	
8.13 Po ukončení léčby by mělo být o antikoncepci rozhodnuto individuálně, nikoli paušálně.	EK	> 95 %	DDP	

### Odůvodnění 8.12 a 8.13

Látky používané k léčbě Hodgkinova lymfomu mohou mít škodlivý vliv na vývoj nenarozeného dítěte. Ženy i muži ve fertilním věku mají bránit početí pomocí vysoce efektivních metod antikoncepce po celou dobu léčby. Neboť zvracení a průjem mohou být častými nežádoucími účinky chemoterapeutické léčby, není dostačujícím prostředkem bránícím početí orálně užívaná antikoncepce (např. orální estrogen a gestagen obsahující prostředky: „pilulky“). Během léčby má být aplikována dvojitá antikoncepce, např. orální antikoncepce u ženy a použití kondomu u muže. Po léčbě mohou být nasazeny metody antikoncepce individuálně podle přání pacienta a interdisciplinární konzultace (hemato-onkologové, gynekologové a reprodukční specialisté, endokrinologové). Několik studií mohlo až dosud prokázat, že pro děti rodičů dříve léčených pro nádor nevzniká zvýšené riziko vrozených poškození.<sup>298–303</sup> Nelze vyloučit, že vysoké dávky různých léčiv poškozují zárodečné buňky a také nejsou přesně odhadnutelné účinky na těhotenství velmi brzy po léčbě. Další sbírání případů těhotenství a dětí pacientů s HL jsou velmi žádoucí.

### Opatření k zachování fertility

Zejména u mladých pacientů často s neukončeným plánováním rodičovství hraje riziko neplodnosti významnou roli. V době stanovení iniciační diagnózy by měla být podstatná část rozhovoru mezi lékařem a pacientem věnována rizikům terapií indukované infertility a možnostem ochrany plodnosti, tak aby mohla být co možná nejčasněji zahájena ochranná opatření. Konzultace, stanovení indikace, uvážení a provedení opatření na ochranu fertility mají být prováděna s ohledem a v souladu s onkologickou péčí.

V práci Behringer et al. byla analyzována data 1 323 mužů a žen, kteří se účastnili studií HD13–HD15.<sup>304</sup> Pravidelný menstruační cyklus byl pozorován v průběhu jednoho roku po terapii u > 90 % žen léčených s časným stadiem HL. Naproti tomu u žen, které podstupovaly intenzivní léčbu pokročilých stadií, hrál

rozhodující roli věk. Ženy věku < 30 let měly pravidelný cyklus v 82 % po léčbě, ve srovnání se 45 % u žen ≥ 30 let věku. Nadto trpělo 34 % žen této skupiny těžkými menopauzálními symptomy. Vyhodnocení jedné podskupiny pacientek, které byly léčeny v rámci studie RATHL, podalo velmi podobný obraz. Vyšší věk a intenzivní léčba BEACOPP-14 nebo eskalovaným BEACOPP byly asociovány jen s velmi nepatrným zotavením ovariálních funkcí.<sup>305,306</sup>

V rámci rozhodovacího procesu je třeba uvážit a zohlednit také ostatní rizika (např. riziko spojené s celkovou anestezií apod.).<sup>306</sup>

## Klinická otázka 45

### Jaká opatření platí pro zachování fertility u dospělých pacientek a pacientů?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacientky a pacienti s Hodgkinovým lymfomem
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Intervence pro zachování fertility (ovlivňující faktory, medikamentózní opatření, kryokonzervace apod.)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Žádná opatření k zachování fertility
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Obnovení menstruace při follow-upu ≤ 12 měsíců, obnovení menstruace při follow-upu > 12 měsíců, ovulace, těhotenství, ovariální insuficience, návaly, vaginální suchost, počet oocytů, počet spermatoocytů

## Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.14 Doporučení k zachování fertility u dospělých pacientek s Hodgkinovým lymfomem má zohledňovat věk a potenciální gonadální toxicitu léčby (v závislosti na dávce, účinných látkách a režimu chemoterapie, eventuálně radioterapie).	Viz 8.15 a 8.16	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8.15 Měly by být zváženy následující postupy týkající se léků a metod reprodukční medicíny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Analoga gonadotropin releasing hormonu (GnRH) spolu s kombinovanou hormonální kontracepcí nebo estrogeny transdermálně</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ <b>Obnovení menstruace ≤ 12 měsíců</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>Obnovení menstruace &gt; 12 měsíců</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>Ovulace</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>Těhotenství</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>Ovariální insuficience</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>Návaly</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>Vaginální suchost</b>	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
8.16 Měly by být zváženy následující metody reprodukční medicíny: <ul style="list-style-type: none"> <li>Kryokonzervace oplodněných/neoplozených oocytů</li> </ul>	⊕⊕⊕⊕ <b>Těhotenství</b> ⊕⊕⊕⊕ <b>Počet oocytů</b>	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?

138

• Zamražení ovariální tkáně				
8.17 Každý pacient nezávisle na stadiu choroby má být informován před zahájením léčby o možnosti kryoprezervace spermatu.	⊕⊕⊕⊕ Těhotenství	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
8.18 Jestliže nelze získat spermie z ejakulátu, existuje pro kryokonzervaci možnost extrakce spermií z tkáně varlat.	⊕⊕⊕⊕ Počet spermatocytů	O > 95 %		?

## Souhrn důkazů

Doporučení 8.15 bylo založeno na osmi studiích.<sup>304,307–313</sup> Doporučení 8.16 bylo založeno na třech studiích.<sup>314–316</sup> Doporučení 8.17 a 8.18 byla založena na dvou studiích.<sup>317,318</sup>

## Odůvodnění k doporučením 8.14–8.16

### Opatření ochrany fertility u žen

#### Medikamentózní opatření: GnRH-analoga

Podání analog gonadotropin releasing hormonu (GnRH) během léčby je předmětem kontroverzních diskuzí. Pro doprovodnou léčbu pacientek s Hodgkinovým lymfomem chybí velká randomizovaná studie, která by prokazovala protektivní efekt na ovaria. Ve dvou malých randomizovaných studiích protektivní efekt nebylo možno prokázat. Autoři Cochrane systematického review ohledně nasazení GnRH-analog k udržení fertility u žen s nádorovým onemocněním došli k závěru, že je možné je zvážit. Intramuskulární nebo podkožní aplikace se zdá chránit ovaria v průběhu chemoterapie (data ze 4 studií se 780 účastnicemi, ovariální selhání RR 0,44; 95% CI 0,31–0,61) a použití v případě amenorrhoe / předčasné menopauzy (sledování až 12 měsíců: data z 5 studií se 460 účastnicemi, RR 1,6; 95% CI 1,14–2,24; sledování déle než 12 měsíců: data z 8 studií s 869 účastnicemi, RR 1,08, 95% CI 0,95–1,22) stejně jako podporu udržení ovulace (data ze 2 studií s 95 účastnicemi, RR 2,47, 95% CI 1,43–4,26). Nicméně se neprokázal žádný rozdíl v ohledu na počty těhotenství (data ze 7 studií se 703 účastnicemi, RR 1,59, 95% CI 0,93–2,70).<sup>307</sup> V práci Behringer a kol. byl testován protektivní účinek jen u pokročilých stadií a byl vztažen jen na měření AMH (ovariální rezerva / ovariální pool folikulů).<sup>319</sup> V jedné randomizované studii nebyla sice pozorována žádná amenorrhoea ve skupině léčené GnRH, ve srovnání se 46 % ve skupině bez GnRH, avšak nebyl prokázán rozdíl v testech ovariální rezervy a doba sledování po léčbě byla signifikantně delší ve skupině bez GnRH.<sup>320</sup> Randomizovaná kontrolovaná studie se 129 pacientkami s různými lymfomy testovala nasazení analog GnRH s primárním cílem hodnocení předčasné ovariální insuficience. Více než polovina pacientek měla Hodgkinův lymfom. Tato studie nebyla schopna zjistit žádný protektivní efekt nasazení analogů GnRH ohledně primárního cíle.<sup>309</sup> Tři pozitivní randomizované studie, které byly publikovány k tomuto tématu, se vztahují na pacientky s karcinomy mammy.<sup>308,311,321</sup>

Doporučení pro pacientky s Hodgkinovým lymfomem se mohou opírat pouze o výsledky studií typu případů a kontrol stejně jako o výsledky retrospektivních studií.<sup>322–326</sup> Jsou zde dvě obsáhlá review na toto téma vztažená na pacientky s různými nádorovými entitami. Beck-Fruchter a kol. zahrnuli 12 publikací (dvě z nich byly malé, prospektivní a randomizované), s celkem 345 ženami, které dostávaly analoga GnRH a 234 žen, které dostaly chemoterapii bez analog GnRH. Předčasné selhání ovarií

139

(premature ovarian failure (POF)) nebo trvalá amenorrhoea byla ve skupině GnRH kolem 9 % ve srovnání s 59 % v kontrolní skupině.<sup>327</sup> Na podobné výsledky přišli také Blumenfeld a von Wolff, kteří zahrnuli celkem 9 studií a referovali míru ovariálního selhání 11,1 % ve skupině léčené GnRH (n = 225) a 55,5 % v kontrolní skupině (n = 189).<sup>328</sup> Navzdory těmto datům oba autoři uzavírají, že výsledky nemají dostatečnou důkazní sílu a přimlouvají se za provedení velké dobře naplánované randomizované prospektivní studie.

Studie publikovaná Huserem et al. vyšetřovala protektivní účinek GnRH-analoga u celkem 117 pacientek s Hodgkinovým lymfomem a budila dojem efektu jen u žen, které dostávaly režimy s nízkou toxicitou (ABVD nebo 2x ABVD + 2x eBEACOPP).<sup>325</sup> V jedné retrospektivní studii GHSG skupiny bylo u 263 žen intermediárního stadia pozorováno signifikantně více gravidit po podání GnRH-analoga během léčby.<sup>326</sup>

### Metody reprodukční medicíny

V posledních letech bylo dosaženo značného pokroku v oblasti kryokonzervace oocytů a ovariální tkáně.<sup>314</sup> Kterou z těchto technik lze doporučit mladé pacientce s Hodgkinovým lymfomem před zahájením léčby, závisí na mnoha faktorech: stadium lymfomu a s tím související intenzita léčby, věk, dostupnost partnera, klinický stav pacientky a s tím související využitelný čas před zahájením léčby. Různé metody lze i vzájemně kombinovat.<sup>316,329</sup>

#### 1. Ovariální stimulace a kryoprezervace oplodněného a neoplozeného vajíčka

Pro obě metody je třeba časové rozpětí alespoň dva týdny. Modifikované stimulační procedury, které jsou proveditelné do 2 týdnů, byly úspěšně vyzkoušeny.<sup>316</sup> Kryokonzervace oplodněných oocytů je zavedená metoda,<sup>330</sup> míra gravidit je závislá na množství dostatečně funkčních vajíček, která lze odebrat. Úspěch kryokonzervace neoplozených oocytů závisí silně na zmrazovací metodě a zkušenostech centra reprodukční medicíny.

#### 2. Kryokonzervace ovariální tkáně

Kryokonzervace ovariální tkáně představuje alternativní metodu, zvláště v případech, kdy není čas na ovariální stimulaci anebo pacientka nemá žádného partnera. Při této metodě lze sotva hovořit o možném prodloužení léčby, vyžaduje však laparotomii, aby bylo možno získat tkáň. Kombinace této metody s jinou výše zmíněnou je rovněž možná. Ovariální tkáň se získá odběrem z ovaria, ihned je zpracována a zamrazena. Když po léčbě vyvstane přání mít dítě a ovariální funkce nejsou dostatečně zreparovány, lze tkáň transplantovat zpět buď ortotopicky do oblasti ovaria, nebo heterotopicky. Až dosud bylo publikováno celkem 24 živě narozených dětí,<sup>305,309,314,315</sup> ovšem všechny po ortotopické transplantaci. Práce na myších modelech vedly k obavám, že ovariální tkáň může obsahovat nádorové buňky, které by mohly skrze reimplantaci způsobit recidivu tumoru.<sup>331</sup> V praxi dosud nebyl publikován žádný případ reimplantovaného tumoru u pacientky s Hodgkinovým lymfomem.<sup>316,332</sup> Existuje zde ale riziko, že by ovariální tkáň mohla obsahovat maligní buňky, proto je nutné důkladné vyšetření na případnou minimální zbytkovou nemoc (MRD).<sup>314,316,333,334</sup>

## Odůvodnění k doporučením 8.17 a 8.18

### Opatření na ochranu fertility u mužů

Kryokonzervace spermií je standardní postup v péči o pacienty s nádory, který by měl být nabídnut všem mužům před zahájením léčby.<sup>317,335–339</sup> Také před léčbou ABVD se má usilovat o kryoprezervaci, neboť v případě časného relapsu nemusí být spermie kvalitativně a kvantitativně regenerovány a pohlavní orgány jsou opět vystaveny účinkům léčby. Kryoprezervace by měla být provedena nezávisle na koncentraci získaných spermií, neboť i malý počet spermií je v případě intracytoplazmatické injekce dostačující.<sup>317</sup> U pacientů s Hodgkinovým lymfomem se může objevit již před léčbou tzv. nádorem podmíněná subfertilita.<sup>340–343</sup> Jestliže nejsou žádné spermie prokazatelné již před léčbou, má se zkusit extrakce spermií z tkáně varlat (Testikulární extrakce spermií, TESE).<sup>317</sup> Rovněž při trvalé azoospermii po léčbě je možnost testikulární extrakce.<sup>318</sup>

### Komunikace lékař-ošetřovatel-pacient

#### Klinická otázka 46

**Jak má probíhat komunikace stran onemocnění mezi pacientem s Hodgkinovým lymfomem a ošetřujícím lékařem?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	<b>KONCEPT</b>	Komunikace lékař-ošetřovatel-pacient
<b>C</b>	<b>KONTEXT</b>	Podpůrná léčba

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.19 Komunikace stran onemocnění, léčby a účinků léčby má probíhat mezi pacientem, lékařem případně ošetřujícím personálem před, během i po ukončení léčby.	<b>EK</b>			<b>DPP</b>
	> 95 %			

#### Odůvodnění

Komunikace mezi zdravotnickým personálem a pacienty s nádorovým onemocněním o jejich chorobě, léčbě stejně jako o jejich následcích je základem dobré kvality péče. Ústřední význam má způsob vedení rozhovoru s cílem identifikovat individuální potřeby pacienta stejně jako poskytnout odpovídající informace a psychosociální podporu.<sup>344,345</sup> Pozitivní účinek úspěšné komunikace mezi lékařem / pečujícím personálem – jako členy léčebného týmu – a pacientem s nádorovým onemocněním je patrný na zlepšení psychosociálního přizpůsobení pacienta, podpoření v hledání rozhodnutí, adherenci k léčbě a spokojenosti s péčí.<sup>346</sup>

Pacienti s nádorovým onemocněním si obvykle přejí být dobře informováni. Lékaři a pečující personál jsou často nejdůležitějším informačním zdrojem, zvláště pokud jde o diagnózu, léčbu nebo prognózu. Šetření ukazují, že kolem 70 % pacientů si přeje dostat informace od klinických specialistů.<sup>347</sup>

Mimo poskytování informací je pro úspěšnou komunikaci také důležité, aby vysvětlení bylo přizpůsobeno individuálně a s ohledem na pocity pacienta. Umění a způsob, jakým klinické sdělují informace, má zásadní vliv na zapamatování a porozumění pacienty.<sup>348</sup> Výsledky studií ukazují, že pacienti preferují citlivý a klidný styl a individuální pohovor.<sup>349</sup>

### Všeobecné kompetence pro interakce s pacientem

Následující kompetence jsou důležité pro komunikaci, popřípadě interakci s pacientem s nádorovým onemocněním v každé fázi choroby.

#### Podporující komunikace

- Identifikace preferencí pacienta a jejich zohlednění v procesu výměny informací a nalezení rozhodnutí.
- Podpora pacienta umožněním účasti doprovodné osoby na konzultacích. Pacient má být v úvodu rozhovoru na tuto možnost upozorněn.
- Projevení zdvořilosti a zájmu skrze verbální i nonverbální komunikaci vztaženou k věku, kulturním a individuální preferencím.
- Podpoření odpovědi pacienta pomocí aktivního a empatického naslouchání.
- Umožnění vyjádřit osobní rozpoložení, obavy, strachy, zlost způsobem, který odpovídá komunikačním potřebám pacienta (např. mluvení nebo pláč).
- Přizpůsobení pohovoru pacientovi ohledně trapných nebo citlivých témat.
- Nabídka přístupu psychosociální podpory, která vychází z individuálních potřeb pacienta
- Výběr vhodného prostoru pro osobní a důvěrnou atmosféru rozhovoru

#### Komunikace srozumitelným jazykem

- Ověření, že pacient porozuměl výkladu před sdělováním dalších doplňujících informací.
- Zohlednění kulturních odlišností.
- Upřednostnění profesionální překladatelské služby před překládáním pomocí kolegů, dobrovolníků nebo členů rodiny.

#### Strategie k podpoře porozumění a schopnosti zapamatování

- Vyzvání k pokládání otázek.
- Používání nákresů, diagramů a obrázků, pokud jsou smysluplné.
- Shrnutí a zopakování důležitých informací.
- Upevnění důležitých informací, pokud je vyžádáno pomocí:
  - Vypsání relevantních informací.
  - Zvýraznění konzultací, pokud je zájem.
  - Zaslání nebo vydání písemných souhrnů k pročtení.



## Doporučení stran chování/návyků

### Klinická otázka 47

Jaká doporučení týkající se chování/návyků mají být komunikována pacientům s Hodgkinovým lymfomem?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Kouření
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.20 Na základě zvýšeného rizika sekundárních solidních nádorů, zvláště bronchiálního karcinomu, se má pacientům důrazně doporučit, aby nekouřili. Mají být odkázáni na strukturovaný odvykáací program pro kuřáky.	<b>EK</b>			<b>DPP</b>

### Odůvodnění

Na základě zvýšeného rizika sekundárních solidních nádorů (viz kapitola Následná péče a sledování po léčbě), zvláště bronchiálního karcinomu je třeba důrazně odrazovat od kouření. Je evidentní, že riziko bronchiálního karcinomu se mnohonásobně zvyšuje multiplikačním efektem různých karcinogenů (např. radioterapie a kouření).<sup>350</sup>

## Následná rehabilitace

### Klinická otázka 48

Jaká doporučení týkající se následné rehabilitace po ukončení léčby mají být komunikována pacientům s Hodgkinovým lymfomem?

<b>P</b>	POPULACE/PACIENT	Pacienti s Hodgkinovým lymfomem všech typů
<b>C</b>	KONCEPT	Následná rehabilitace po ukončení léčby
<b>C</b>	KONTEXT	Podpůrná léčba

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
8.21 Po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu má být všem pacientům nabídnuta léčebná rehabilitace (lázeňská péče), tak aby bylo zajištěno začlenění do pracovního i společenského života.	<b>EK</b>			<b>DPP</b>

## Odůvodnění

Lázeňskou péči musí vždy doporučit ošetřující lékař, návrh podává praktický lékař (nebo ošetřující lékař, pokud je pacient hospitalizován) a podléhá schválení lékařem zdravotní pojišťovny. Schválení či neschválení návrhu je v plné kompetenci příslušné zdravotní pojišťovny ([www.nzip.cz](http://www.nzip.cz); Zvláštní druhy zdravotních služeb – Lázeňská péče).

Rozhodujícím při podávání návrhu na lázeňskou péči je posouzení zdravotního stavu praktickým lékařem nebo ošetřujícím lékařem dle daného onemocnění, a to s ohledem na přínos a rizika konkrétní lázeňské léčebně rehabilitační péče.

Obecně se lázeňská péče může poskytnout dětem i dospělým u skupin onkologických nemocí, nemocí oběhového ústrojí, trávicího ústrojí, nemocí z poruch výměny látkové a žláz s vnitřní sekrecí, nemocí dýchacího ústrojí, nervových, pohybového ústrojí, močového ústrojí, duševních poruch, nemocí kožních a gynekologických.

Konkrétní podmínky čerpání lázeňské léčebně rehabilitační péče stanovuje § 33 a příloha č. 5 zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a vyhláška č. 2/2015 Sb., o stanovení odborných kritérií a dalších náležitostí pro poskytování lázeňské léčebně rehabilitační péče.

Hodgkinův lymfom vede k těžkým změnám v individuálním životě a mnoha potížím v sociální oblasti. Pacient zažívá omezení spojená s onemocněním i léčbou ve smyslu různých funkčních poruch. Obzvláště obtěžující je značné snížení výkonnosti podmíněné přechodným nebo trvalým poškozením orgánů (srdce/plíce) následkem léčby anebo sarkopenií. Tato bývá způsobena opakovanou imobilizací během fází léčby a také účinkem léčby samotné (mimo jiné kortikoidy). Onemocnění a léčba způsobují často bolesti a polyneuropatie. K tomu přistupují zhusta problémy s koncentrací.<sup>351</sup> Patologická únava (fatigue)<sup>352,353</sup> je příznačná pro všechna stadia a léčbu pacientů s Hodgkinovým lymfomem.<sup>354</sup>

Onemocnění vyvolává strach a závislosti, často jsou kladeny názorové otázky, které zřetelně ovlivňují kvalitu života s ohledem na citelné existenční ohrožení. Často je vynucena nová orientace v plánování života. Léčebná rehabilitace nabízí se svým celostním pojetím vícestrannou pomoc pro pacienty i jejich sociální okolí.

Důležitými součástmi léčebné rehabilitace u Hodgkinova lymfomu je pohybově terapeutická nabídka jako vytrvalostní trénink, budování svalové hmoty (silový trénink), koordinační trénink zahrnující ergoterapii u funkčních poruch vzniklých následkem onemocnění či léčby (snížení výkonnosti, muskulární atrofie, únava ale také polyneuropatii, bolesti a problémy s koncentrací).<sup>351,355</sup> Důležitou komponentou každé léčebné rehabilitace je také výživová medicína s diagnostikou podvýživy, sarkopenie a nabídkou výživové terapie. Pravidelným problémem ve smyslu zpracování nemoci je také u pacientů s Hodgkinovým lymfomem i s nejlepší prognózou strach z recidivy/progrese, ztráta motivace a deprese. Na podporu má být k dispozici doprovodná psychoonkologická nabídka různých relaxačních postupů přes tematické podpůrné skupiny až k individuální psychoterapii.

Také sociálně-medicínská nabídka a poradenství patří do léčebné rehabilitace. U pacientů s Hodgkinovým lymfomem je napříč všemi klinickými stadii celkové přežití zcela excelentní.<sup>356,357</sup> Stále narůstající význam tedy má opětovné rychlé profesní zařazení po onemocnění a léčbě.<sup>358-361</sup>

Zvláště v posledních letech se zcela změnilo vnímání k profesnímu znovu-začlenění po překonání nádorového onemocnění, neboť úhel pohledu již není u nádorových chorob asociován s úvahou „práce, nebo zdraví“, nýbrž právě u Hodgkinova lymfomu s dlouhodobým přežitím nyní převažuje pojetí „práce a zdraví“.<sup>362</sup>

Aktuálně se vrací průměrně 63,5 % všech onkologických pacientů v produktivním věku po diagnóze a léčbě zpět na své pracovní místo.<sup>363</sup>

## 9. Následná péče a sledování po léčbě

### Následná péče k identifikaci recidivy

#### Klinická otázka 49

Jak mají být plánovány kontroly pro asymptomatické pacienty po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Následná péče k identifikaci recidivy, četnost, vyšetření (fyzikální, laboratorní, CT, PET/CT, PET/MRI, atd)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Srovnání vyšetření
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), detekce recidivy (R)

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.1 Asymptomatictí pacienti mají být sledováni každé tři měsíce po dobu dvou let (4x ročně), poté každých šest měsíců do čtvrtého roku (včetně) a jedenkrát ročně od pátého roku dále.	EK > 95 %		DPP	
9.2 Při každém kontrole má být odebrána důkladná anamnéza. Pozornost by měla být věnována zvláště přítomnosti B symptomů nebo výskytu zvětšených uzlin.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.3 Při každé kontrole má být provedeno celkové fyzikální vyšetření s palpací periferních uzlin a břicha.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.4 V rámci kontroly se má provést vyšetření krevního obrazu, CRP, sedimentace erytrocytů.	EK > 95 %		DPP	
9.5 U asymptomatických pacientů v kompletní remisi bez klinického podezření na relaps by se neměla rutinně provádět CT v rámci kontrol ani PET/CT (riziko falešně pozitivního nálezu).	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.6 Rutinní rentgenové vyšetření hrudníku by nemělo být u asymptomatických součástí pravidelných kontrol.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (R)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.7 Při klinickém podezření na relaps se má zajistit CT nebo PET/CT a dle možností také histologická verifikace.	EK > 95 %		DPP	
9.8 Při podezření na recidivu dle zobrazovacích vyšetření má být provedeno histologické ověření. (viz také Histologická diagnostika a Léčba relapsu).	EK > 95 %		DPP	

#### Souhrn důkazů

Doporučení 9.2 a 9.3 byla založena na třech studiích.<sup>364–366</sup> Doporučení 9.5 bylo založeno na dvou studiích.<sup>366,367</sup> Doporučení 9.6 bylo založeno na jedné studii.<sup>365</sup>

## Odůvodnění k doporučení 9.1

Je žádoucí provádět časté kontroly k časnému záchytu recidivy zejména v prvních pěti letech od ukončení léčby. Ke dvěma třetinám relapsů dochází v průběhu prvního dva a půl roku, 90 % se pak vyskytne během pěti let. Zvláště velký prognostický význam má riziko relapsu v průběhu prvního roku po léčbě, takže zde by měly být intervaly kontrol co nejkratší.

## Odůvodnění k doporučením 9.2, 9.3 a 9.6

Zásadním pilířem následné péče je důkladná anamnéza a pečlivé fyzikální vyšetření. Retrospektivní šetření Radforda a kol. z roku 1997 ukázalo, že celkem 81 % z 210 pacientů s prokázanou recidivou mohlo být identifikováno na základě pátrání po podrobné historii choroby.<sup>364</sup> Klinické podezření budí zejména nápadné údaje z anamnézy, fyzikálního vyšetření nebo doplňkových vyšetření, např. sonografie nebo vyšetření krve. Podle analýzy publikované Torrey et al. u 709 pacientů bylo možno odhalit přinejmenším 55 % relapsů pomocí důkladné anamnézy.<sup>365</sup> Ve studii publikované v roce 2003 byly 2/3 všech relapsů nápadné již z anamnézy pacientů.<sup>366</sup> Srovnatelná čísla jsou uvedena také ve studii dosud publikované jen ve formě abstraktu na konferenci Americké společnosti pro hematologii (American Society of Hematology, ASH) v roce 2009.<sup>368</sup> Torrey et al. analyzovali v jejich šetření dále, která opatření vedou nejpravděpodobněji k identifikaci recidivy. Nejvyšší pravděpodobnost byla prokázána u kombinace anamnézy a fyzikálního vyšetření (78 relapsů na 10 000 odebraných anamnéz a fyzikálního vyšetření během doby sledování). Na druhém místě to bylo pravidelné rentgenové vyšetření hrudníku, díky kterému bylo odhaleno 23 % relapsů. Nicméně pravděpodobnost odhalení recidivy těmito metodami klesá zřetelně po třech letech.<sup>365</sup> Rovněž v analýze publikované Dryver et al. byla odhalena asi ¼ recidiv pomocí pravidelného rentgenového vyšetření. Tyto intervence byly ale také spojeny s asi polovinou nákladů vynaložených na následnou péči.<sup>366</sup> V šetření publikovaném Radfordem et al. bylo odhaleno pravidelným rentgenovým vyšetřením hrudníku stejné množství recidiv jako při fyzikálním vyšetření, a sice kolem 45 %.<sup>364</sup> Takže by pravidelné rentgenové vyšetření pacientů nemělo být prováděno.

## Odůvodnění k doporučení 9.4

Pro použití laboratorních vyšetření k diagnostice relapsu existuje jen velmi málo důkazů. Torrey et al. identifikovali relaps pouze na základě zvýšené sedimentace erytrocytů.<sup>365</sup> Podle práce Dryver et al. se podařilo prokázat relaps pomocí laboratorního vyšetření ve dvou případech.<sup>366</sup> Proto se zdá, že mikroskopický (manuální) diferenciální krevní obraz má smysl provádět jen během nebo krátce po ukončení léčby, v dalším sledování by se toto vyšetření provádět nemělo. Přičemž se ale zdá, že hodnocení krevního obrazu s ohledem na rozpoznání toxicity léčby je smysluplné a mělo by se tedy provádět v rámci sledování po léčbě.

## Odůvodnění k doporučení 9.5

Pro rozhodnutí, zda u asymptomatických pacientů v kompletní remisi provádět, či neprovádět v rámci dlouhodobé pravidelné následné péče vyšetření výpočetní tomografií (CT), nejsou v tuto chvíli žádné důkazy. Pomocí rutinní výpočetní tomografie mohl Dryver et al. identifikovat jen 9 % relapsů.<sup>366</sup> Zcela

jasnou limitací této studie je retrospektivní charakter stejně jako nedefinované časové body kontrolních vyšetření pro CT s mediánem jen 2 vyšetření na pacienta a časovým obdobím 38 měsíců. V práci autorů Basciano et al. byl podíl CT prokázaných asymptomatických relapsů kolem 38 %, ale pro tuto skupinu nebyl prokázán žádný přínos v přežití ve srovnání s pacienty s klinickými projevy v době stanovení relapsu.<sup>368</sup> Také v jiné malé studii, která zahrnovala jen 42 relabovaných pacientů s HL, nebyl prokázán žádný benefit v celkovém přežití u asymptomatických pacientů s relapsem. Autoři avšak cílili na dlouhodobé přežití.<sup>369</sup> Ovšem je nutné zdůraznit, že výpovědní síla výsledků byla silně ovlivněna malým množstvím pacientů. Jedna retrospektivní analýza týmu Jakobsen et al. ukázala ve srovnání dánských a švédských pacientů, že pravidelná následná péče založená na CT obecně není spojena s lepším přežitím po remisi.<sup>367</sup>

Guadagnolo et al. prezentovali výpočetní model pro rutinní screening prostřednictvím CT pro asymptomatické pacienty jednak časných a jednak pokročilých stadií. Zde bylo možno prokázat u časných stadií snížené očekávané přežití kvalita-adjustované při vysokých nákladech. Pro pokročilá stadia byl prokázán jen nepatrný přínos pro očekávané kvalita-adjustované přežití. Autoři doporučili proto rutinní pravidelné kontroly CT v následné péči neprovádět.<sup>370</sup> Na základě jiné struktury nákladů v americkém zdravotním systému jsou výsledky a závěry studie prezentované kolektivem Guadagnolo et al. jen podmíněně přenositelné na situaci v evropských zemích včetně ČR.

Role ultrazvuku (sonografie) v následné péči nebyla až dosud zkoušena v žádné studii. Avšak z odborného pohledu je oprávněné jeho použití pro určité lokalizace vzhledem k chybějící radiační zátěži, senzitivitě a specifitě a rovněž velmi nízkým nákladům.

### **Odůvodnění k doporučení 9.7**

Celkově vzato není nyní k dispozici žádný důkaz pro, nebo proti přínosu použití rutinní výpočetní tomografie u asymptomatických pacientů v kompletní remisi. Expozice radiačnímu záření opakovaným CT ovlivňuje indikace pro asymptomatické pacienty v kompletní remisi. K ověření podezření na relaps zůstává výpočetní tomografie metodou volby. Pokud je kontraindikace k CT například z důvodu alergie na kontrastní látku nebo jiná kontraindikace, mělo by být provedeno jiné alternativní zobrazovací vyšetření například MRI. Viz také kapitola Léčba relapsu.

Použití/indikace pozitronové emisní tomografie viz také kapitola Role PET/CT u relapsu.

### **Odůvodnění k doporučení 9.8**

Pokud je na zobrazovacím vyšetření podezření na recidivu, mělo by být postupováno jako v případě diagnostiky iniciální diagnózy (viz kapitola Diagnostika a stanovení klinického stadia). Terapie recidivy je popsána v kapitole Léčba relapsu.

## Časné rozpoznání sekundárních neoplázií

### Klinická otázka 50

Jaká opatření mají být doporučena ve vztahu k prevenci lymfomu a jeho časnému zjištění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Časné rozpoznání sekundárních neoplázií (screeningová vyšetření, ultrazvukové a mamografické vyšetření, samovyšetření prsu, atd)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez vyšetření
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), Detekce sekundární neoplazie (SN)

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.9 Pacienti s Hodgkinovým lymfomem, kteří přežívají dlouhodobě, mají být nabádáni, aby všichni využili nabídku screeningových vyšetření na časně zjištění rakoviny.	<b>EK</b> > 95 %		<b>DDP</b>	
9.10 Pacienti s Hodgkinovým lymfomem, kteří přežívají dlouhodobě, mají být nabádáni, aby přestali kouřit.	<b>EK</b> > 75–95 %		<b>DDP</b>	
9.11 Počínaje 8 let od ukončení radioterapie nebo od 40 let věku (dle toho, co nastane dříve), mají být zahájeny pravidelné intenzivní preventivní kontroly (klinické a ultrazvukové vyšetření, eventuelně mamografie) 1x ročně.	<b>EK</b> > 75–95 %		<b>DDP</b>	
9.12 Samovyšetření prsu, klinické vyšetření prsu ani ultrazvukové vyšetření nepostačují jako jediná metoda screeningu rakoviny prsu u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu v rámci prevence sekundárních neoplázií.	<b>EK</b> > 75–95 %		<b>DDP</b>	
9.13 Klinické vyšetření prsu, což znamená inspekce, palpce prsu a posouzení lymfatické drenáže, by mělo být nabídnuto v rámci zákonného screeningu časných nádorů ženám do věku 30 let.	<b>EK</b> > 95 %		<b>DDP</b>	
9.14 Klinické vyšetření prsu a axily nemá být doporučeno jako jediná metoda časného screeningu rakoviny prsu.	<b>EK</b> > 95 %		<b>DDP</b>	
9.15 Ženám, které měly v době iniciální diagnózy Hodgkinova lymfomu < 30 let a byly zářeny na oblast hrudníku, by mělo být nabídnuto od 8 let od ukončení léčby účast na intenzivním screeningovém vyšetření ve specializovaném centru gynekologické/onkogynekologické péče např. v rámci univerzitních nemocnic (zahrnující optimálně roční vyšetření mamografické i MRI nebo alternativně mamografii a UZV).	<b>⊕⊕⊕⊕ (SN)</b>	<b>B</b> > 95 %	<b>⊕⊕⊕⊕</b>	<b>↑?</b>
9.16 Ženy, které měly v době iniciální diagnózy Hodgkinova lymfomu mezi 30 a 41 lety a byly zářeny na oblast hrudníku, nemají být zařazeny do intenzivního screeningového	<b>EK</b> > 95 %		<b>DDP</b>	

149



programu ve specializovaném centru. Sledování možno u registrujícího gynekologa.		
--	--	--

## Souhrn důkazů

Doporučení 9.15 bylo založeno na čtyřech studiích.<sup>371–374</sup>

### Odůvodnění k doporučení 9.9 a 9.10.

Obecně se mají všichni dlouhodobě přežívající pacienti s Hodgkinovým lymfomem podporovat, aby využili nabídku vyšetření předčasné diagnostiky rakoviny a odvykání kouření.

V retrospektivní analýze publikované skupinou Schaapveld et al. na 3 905 pacientech se podařilo ukázat, stejně jako v předchozí analýze Alemana et al., že sekundární neoplázie představují podstatné riziko mortality pro pacienty dlouhodobě přežívající s HL.<sup>94,151</sup> V protikladu k riziku úmrtí podmíněném HL, které po 20 letech bylo zanedbatelné, se ukázalo v čase narůstající riziko úmrtí na základě sekundární neoplázie. K sekundárním neopláziím s rozhodujícím významem patří hematologické malignity jako akutní myeloidní leukémie (AML), myelodysplastický syndrom (MDS), ne Hodgkinovy lymfomy (NHL) a solidní nádory jako bronchiální karcinom, karcinom mamy a kolorekta.<sup>94,375–379</sup> V Cochrane review publikovaném skupinou Franklina, v němž bylo zahrnuto 16 studií, se ukázala opět nepatrná úroveň sekundárních neoplázií u chemoterapie samotné oproti chemoterapii s konsolidační radioterapií (úroveň sekundárních neoplázií při 8letém follow-up byla 4 % vs. 8 %), zvláště u sekundárních akutních leukemií. Nicméně autoři nebyli schopni na základě heterogenity dat říci, zda má některá forma terapie výhodu s ohledem na PFS a OS. Pacienti pokročilých stadií, kteří byli léčeni intenzivně, měli zvýšené riziko onemocnění sekundární AML, při lepším PFS v dávkově intenzifikovaném protokolu chemoterapie (8letý PFS 75 % vs. 69 % pro léčbu založenou na ABVD). Snížení počtu cyklů chemoterapie, zmenšení ozařovaných polí a snížení ozařovacích dávek nemělo však prakticky žádný dopad na úroveň sekundárních malignit.<sup>380</sup> Celkové hodnocení výsledků i s ohledem na to, že pro část rizikových skupin nelze na základě výsledků randomizovaných studií vynechat ozáření, je takové, že tyto výsledky by neměly (pokud jde o sekundární neoplázie) mít žádný vliv na podání léčby. Také aktualizovaná data studií obsažených v review potvrzují tyto výsledky.<sup>36</sup> Dlouhodobě přežívající pacienti s Hodgkinovým lymfomem, kteří mají rodinnou zátěž kolorektálním karcinomem, karcinomem bronchů nebo mamy, mají zvýšené riziko sekundárních malignit ve srovnání s pacienty bez takovéto rodinné zátěže.<sup>381</sup>

Sekundární AML a MDS vykazují ve srovnání s jinými sekundárními neopláziemi zřetelně kratší dobu latence a jsou s incidencí mezi 0,5–2 % vzácné. Asi 25 % případů se vyskytne v průběhu prvního roku a asi 80 % v průběhu prvních pěti let po ukončení léčby HL.<sup>382–384</sup> Při tom je jako důležitý rizikový faktor označována léčba alkylačními látkami.<sup>383–385</sup> Až dosud však není prognóza sekundární AML nebo MDS i s využitím alogenní transplantace kostní dřeně uspokojivá. V retrospektivní studii publikované Jostingem et al. bylo celkové přežití ve dvou letech 8 %.<sup>383</sup> V retrospektivní analýze bylo hodnoceno 11 952 pacientů po léčbě Hodgkinova lymfomu, u 106 (0,9 %) pacientů došlo k vývoji AML/MDS asociované s léčbou.<sup>386</sup> Medián intervalu mezi ukončením léčby a diagnózou AML byl 31 měsíců. Medián OS byl jen 7,2 měsíce. Jak bylo také už prokázáno v jiných retrospektivních studiích, měli mladší

pacienti (< 35 let) léčení alogenní transplantací kostní dřeně lepší výsledky než pacienti starší 35 let.<sup>386–388</sup>

Nehodgkinovy lymfomy se objevují většinou teprve po delší době latence mezi 5 až 15 lety.<sup>379,389–391</sup> Poněvadž je nutné je histologicky odlišit od recidivy Hodgkinova lymfomu, mělo by vždy při podezření na onemocnění lymfomem být provedeno histologické ověření. S ohledem na časný rozpoznání není zde žádný zásadní rozdíl v obecné následné péči.

Bronchiální karcinom tvoří asi 25 % všech sekundárních neoplázií,<sup>392</sup> kouření ještě riziko způsobené léčbou zvyšuje.<sup>350</sup> Dosud nebyla publikována žádná randomizovaná studie, která by srovnávala výsledky sekundárních bronchiálních karcinomů s de-novo tumory. Avšak v retrospektivních analýzách byla pozorována špatná prognóza pacientů se sekundárními bronchiálními karcinomy. V průběhu 21 měsíců od diagnózy došlo k 70 % úmrtí pacientů.<sup>393</sup> V jiné práci se uvádí medián přežití těchto pacientů 10 měsíců,<sup>394</sup> další kohorty uvádí 12,6 měsíců.<sup>375</sup> Pro pacienty bez dalších rizikových faktorů vývoje bronchiálního karcinomu nejsou k dispozici žádná data, která by dokládala zlepšení přežití při včasném rozpoznání tumoru

### Odůvodnění k doporučením 9.11–9.16

U žen po léčbě HL představuje karcinom mammy nejčastější sekundární neoplázií.<sup>376</sup> Individuální riziko závisí na věku v době radioterapie, dávce záření a ozařovaném objemu, nastupuje po době latence cca 8 let po ozáření hrudníku.<sup>395,396</sup> Zvláště u mladých žen, které mají v době diagnózy HL méně než 30 let, je riziko největší.<sup>378,395,397–399</sup> Pro ženy bylo odhadnuto 20leté kumulativní riziko rakoviny prsu 3,1 % (dávka 35 Gy technikou „mantel field“), 1,5 % (35 Gy IFRT) a 1,1 % (20 Gy IFRT); ve srovnání s tím je očekávaná incidence odpovídající věkové skupiny kolem 0,5 %.<sup>395</sup> Srovnatelná data byla prezentována i jinou studií. Zde byla kumulativní incidence dlouhodobě přežívajících s HL s diagnózou před 21. narozeninami ve věku 50 let kolem 35 % (95% CI 29–40).<sup>400</sup> Ve srovnání s tím je prospektivní kumulativní incidence rakoviny prsu pro nositelky mutace BRCA1 do 50 let věku 43 % (95% CI 39–48) a pro nositelky mutace BRCA2 asi 35 % (95% CI 29–41).

Ve studii s více než 5 000 pacientkami, které byly zářeny v letech 1956–2003 ve Velké Británii supradiafragmaticky technikou „mantel field“ nebo IF, bylo u žen mladších 36 let v době diagnózy HL prokázáno zvýšené riziko vzniku rakoviny prsu.<sup>373</sup> Zvláště pro pacientky v pubertě (10–14 let) bylo riziko karcinomu prsu zvýšeno ve srovnání s věkově odpovídající obecnou populací (SIR 47,2 %; 95% CI 28–79,8) a zůstalo zvýšené i po 40 letech sledování. Je třeba ale zmínit, že zde nebyly zohledněny žádné další relevantní rizikové faktory (genetika, hormonální léčba) vzniku karcinomu mammy. Pro vznik mamárního karcinomu po léčbě HL hraje ozáření rozhodující roli.<sup>94,156,379,380,385,398,401</sup> Dřívější šetření vycházela z redukce rizika pomocí moderních ozařovacích technologií.<sup>395,402,403</sup> V aktuálních pracích však žádná redukce rizika zmenšením dávek záření (20 Gy vs. 36 Gy) anebo ozařovacího pole (EF vs. IF) pozorována nebyla.

Mezinárodně se nabízí ženám po radioterapii v oblasti hrudníku, kde je prsní tkáň zejména v mladším věku velmi citlivá (zvláště platí pro ženy s diagnózou HL před 30. rokem věku), účast v intenzivních screeningových programech rakoviny prsu.<sup>371,372,374,396,404–408</sup> Pro tyto pacientky se zdá být kumulativní

incidence karcinomu mammy podobně vysoká jako pro nositelky mutací vysoce rizikových genů rakoviny prsu BRCA1 a BRCA2.<sup>396</sup>

Vzhledem k době latence vzniku sekundárního karcinomu mammy, by měl screening (mamografie) následovat od 8. roku od ukončení primární léčby, avšak ne před 25. rokem věku.<sup>371,372,396,409</sup> Podle současných znalostí je oprávněné použití MRI v indikaci mamárního screeningu.<sup>396,406,410</sup> V jedné práci se MRI ukázalo být bez vyšší senzitivity než mamografie. Autor ale dále uzavírá, že se obě vyšetření v rámci mamárního screeningu dobře doplňují.<sup>411</sup> V aktuálním zahraničním konsenzuálním vydání doporučení je již implementováno provádění MRI v kombinaci s mamografií ([www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org)). Vždy avšak zůstává indikace konvenční mamografie na zvažení především s ohledem na známá omezení při husté tkáni prsní žlázy (mladší věk) a stávající radiační zátěži oproti výpovědní hodnotě daného vyšetření.<sup>396</sup>

U žen, které jsou v době stanovení diagnózy HL starší 30 let, by měly být uváženy další rizikové faktory individuálně stran nutnosti provádění mamárního screeningu po léčbě až do doby, než pacientky dosáhnou věku 50 let. Screeningová vyšetření karcinomu mammy nejsou výlučně jen užitečná ale také spojená s riziky. Proto by měl být mamární screening prováděn jen tehdy, je-li popsáno skutečně zvýšené riziko výskytu. Pro pacientky nad 30 let věku v době iniciální diagnózy není po radioterapii prokázáno zvýšené riziko karcinomu prsu.<sup>403</sup> Na základě latence mezi léčbou a výskytem karcinomu mammy, která se pohybuje dle většiny prací mezi 15–20 lety po léčbě,<sup>94,374,407</sup> jsou ve většině těchto publikací analyzovány pacientky léčené od roku 1950. Přičemž je nutné zdůraznit, že se mezitím léčba HL podstatně změnila ve smyslu nižších dávek záření a také výrazně menších ozařovacích polí, než byla data popsána v těchto publikovaných dlouhodobých analýzách. Vynechání radioterapie je nyní možné u intermediárních a pokročilých stadií. Snížená expozice prsní tkáně a s tím snížená toxicita se nemohla projevit v aktuálních publikacích pro velmi dlouhou dobu sledování. V rámci opatření na časné vyhledávání karcinomu prsu (mamární screening) se lze orientovat podle platných doporučení české onkologické společnosti ([Program screeningu karcinomu prsu; mamoc.cz](#)). Dále dle doporučení ESMO Interactive guidelines: Breast cancer risk after radiation therapy for Hodgkin Lymphoma: Influence of gonadal hormone exposure.<sup>412</sup>

Také v případě kolorektálního karcinomu se ukazuje zvýšení rizika.<sup>376,377,393</sup> V práci Hodgsona a spolupracovníků se ukázalo, pacienti dlouhodobě přežívající po léčbě Hodgkinova lymfomu vykazují zvýšené riziko výskytu kolorektálního karcinomu o 10–15 let dříve než běžná populace.<sup>395</sup> V analýze amerických pacientů s Hodgkinovým lymfomem a sekundárním gastrointestinálním tumorem bylo pozorováno kratší celkové přežití než u pacientů s de-novo nádory.<sup>413</sup> V současné době však nejsou k dispozici žádná prospektivní data, která by potvrdovala význam časného screeningu.

## Časné rozpoznání orgánových toxicit

### a) Kardiotoxicita

#### Klinická otázka 51

Jaká opatření mají být doporučena k prevenci kardiovaskulárních onemocnění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Screening zaměřený na zjištění kardiotoxických účinků (fyzikální vyšetření, echokardiografie, EKG, screening ICHS)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez screeningu
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), rozpoznání orgánové toxicity (srdeční) (OT)

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.17 Příznaky ischemické srdeční choroby, srdeční insuficience nebo onemocnění chlopní mají být zjišťovány při každém kontrolním vyšetření v rámci sledování u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (OT)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.18 Poslech srdce by měl být součástí fyzikálního vyšetření při každé kontrole v rámci sledování po léčbě.	EK > 95 %		DDP	
9.19 Přítomnost klasických rizikových faktorů ischemické choroby srdeční (ICHS) a srdečního selhání by měla být zjišťována.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.20 V případě přítomnosti kardiovaskulárních rizikových faktorů má být péče dle aktuálních léčebných doporučení.	EK > 95 %		DDP	
9.21 Asymptomatictí pacienti s ≥ 2 kardiálními rizikovými faktory, kteří absolvovali ozáření na oblast mediastina a/nebo dostali léčbu s antracykliny, by měli mít od 10 let po ukončení léčby každých 5 let echokardiografii, EKG, stejně jako screening ICHS.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.22 Asymptomatictí pacienti věku < 45 let v době iniciální diagnózy s žádným nebo jedním kardiálním rizikovým faktorem, kteří byli léčeni ozářením oblasti mediastina ≥ 20 Gy bez antracyklinů, by měli mít po 10 letech echokardiografii, EKG, stejně jako vyšetření na ICHS.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.23 Asymptomatictí pacienti věku < 45 let v době iniciální diagnózy, s žádným nebo jedním kardiálním rizikovým faktorem, ozářením ≥ 20 Gy na oblast mediastina a antracykliny by měli mít po 5 letech echokardiografii a EKG. Po 10 letech by měli mít také vyšetření na ICHS.	EK > 95 %		DDP	
9.24 U asymptomatických pacientů bez ozáření, avšak léčených antracykliny, by mělo být provedeno po 10 letech ECHO, EKG, stejně jako vyšetření na ICHS.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.25 Při nevýrazném nálezu má být opakováno vyšetření po 5 letech.	EK > 95 %		DDP	

153

9.26 U pacientů s kardiálními příznaky nebo odchylkami má následovat ihned další vhodné došetření.	EK > 95 %	DDP		
9.27 K diagnostice ICHS se má využít diagnostický algoritmus odpovídající národním doporučením.	EK > 95 %	DDP		
9.28 K diagnostice srdeční nedostatečnosti by měly být v rámci ECHO hodnoceny systolická i diastolická funkce.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.29 Při stávajícím srdečním onemocnění má být toto léčeno dle aktuálních doporučení.	EK > 95 %	DDP		

Poznámka k doporučení 9.27: Při podezření na srdeční onemocnění se má postupovat dle platných doporučení české kardiologické společnosti.<sup>414</sup>

## Souhrn důkazů

Doporučení 9.17 bylo založeno na pěti publikacích.<sup>415–419</sup> Doporučení 9.21 a 9.22 byla založena na pěti publikacích.<sup>415,417,420–422</sup> Doporučení 9.24 bylo založeno na jedné studii<sup>423</sup> a 9.28 rovněž na jedné studii.<sup>424</sup>

## Odůvodnění

Srdeční onemocnění patří k nejčastějším příčinám úmrtí u dlouhodobě přežívajících pacientů s HL. To byla schopna ukázat holandská studie na 1 261 pacientech, u kterých stoupalo riziko kardiální mortality v čase a po 10 letech překročilo už riziko podmíněné HL. V tomto výzkumu vykazovaly srdeční choroby po sekundárních neopláziích druhé nejvyšší riziko úmrtí v dlouhodobém sledování.<sup>151</sup> Zřetelně zvýšené riziko výskytu kardiálních následků léčby, jako jsou onemocnění koronárních tepen, infarkt myokardu, systolické a diastolické srdeční selhání, poruchy chlopní, arytmie a onemocnění perikardu, byly potvrzeny i v jiných studiích.<sup>149,378,415–419,423–427</sup>

Za zvýšené riziko jsou zodpovědné jak ozáření, tak i léčba antracykliny. Především byl zkoumán vztah mezi ozářením mediastina, zvýšením koronárního srdečního postižení a infarktu myokardu.<sup>149,401,415,428–431</sup> V jedné studii s 1 474 dlouhodobě přežívajícími pacienty bylo pozorováno relativní riziko (RR) srdečního infarktu 3,6 při absolutním riziku (AER) 25,6 na 10 000 člověko/let v případě samotné radioterapie.<sup>149</sup> Riziko při tom stoupá po 10 letech a zůstává zvýšeno ještě dalších 25 let od léčení.<sup>149</sup> V dalších analýzách se prokázalo 2,2–7,6 krát vyšší riziko ve srovnání s „normální“ populací.<sup>401,415,429–431</sup> Při tom je třeba vycházet ze vztahu mezi dávkou a účinkem. Ve většině studií u dospělých pacientů s Hodgkinovým lymfomem bylo popsáno zvýšené riziko pro dávky na srdce > 35 Gy.<sup>149,401,415,425</sup> Toto pozorování bylo rovněž potvrzeno publikací Cutter et al.<sup>428</sup> Dávky záření > 30 Gy na oblast srdce zvyšovaly riziko onemocnění chlopní. Při současně používané dávce záření 20–30 Gy se očekává, že 30leté riziko oproti tomu bude zvýšeno jen o 1,4 %.<sup>428</sup> Analýza pacientů s HL v Holandsku ukázala riziko pro vznik kardiální insuficience od ozáření dávkou > 25 Gy.<sup>432</sup> Stále ale je třeba zohlednit, že malé dávky záření byly zavedeny do léčby HL teprve od poloviny devadesátých let minulého století, a tudíž sotva budou k dispozici data týkající se aktuálních léčebných modalit. Z jedné studie s dlouhodobě přežívajícími pacienty, kteří byli léčeni jako děti nebo mladí dospělí pro HL, je však zřejmé, že ozáření 15–34 Gy je spojeno s HR 2,4 pro výskyt infarktu myokardu ve srovnání s pacienty bez ozáření ( $p = 0,01$ ).<sup>433</sup> Kúpeli et al.<sup>422</sup> udává 6,8násobně vyšší riziko pro pacienty ozářené dávkou více než 20 Gy.<sup>422</sup> Co se týče vlivu antracyklinů na riziko srdečního infarktu, nejsou data jednoznačná. Swerdlow

et al. prokázal standardizovaný poměr mortality pro infarkt myokardu 7,8 po samotném režimu ABVD. Pokud byla léčba ABVD podávána spolu se supradiafragmatickou radioterapií, byl poměr mortality 12,1.<sup>415</sup> V holandské studii, kde bylo pouze malé množství pacientů léčených samotnou chemoterapií s antracykliny, jsou tudíž výsledky této skupiny limitované kvality. Zde se však nepodařilo najít významný rozdíl v riziku srdečního infarktu mezi skupinami samotné radioterapie a kombinované léčby s antracykliny a ozářením (3,9 versus 3,5).<sup>149</sup> Rovněž skupina Myrehaug a Galper et al. neprokázala signifikantní riziko pro kombinovanou léčbu.<sup>418,425,427</sup> Nicméně se zdá, že kombinovaná léčba má negativní dopad na poruchy čerpací funkce. V jedné holandské studii bylo prokázáno nejvyšší riziko vzniku srdečního selhání ve skupině s kombinovanou léčbou.<sup>149</sup> Retrospektivní analýza pracovních skupin EORTC-GELA/LYSA ukázala signifikantní souvislost mezi kardiovaskulární událostí a kumulativní dávkou antracyklinů, stejně jako záření.<sup>434</sup> Ale také samotná léčba antracykliny vede ke zvýšení rizika srdečního selhání, jak dokládá studie publikovaná Avilesem.<sup>423</sup> Ovšem je třeba zmínit, že v této studii nebylo hodnoceno jen srdeční selhání jako událost ale také infarkt myokardu a také že aktuální léčebná modalita jako eskalovaný BEACOPP s maximální dávkou doxorubicinu 280 mg/m<sup>2</sup> používá zřetelně nižší dávky antracyklinů.

Pro tyto typy léčby nejsou k dispozici žádná prospektivní data, neboť riziko pozdních kardiálních následků nastupuje po pěti až deseti letech od ukončení léčby.<sup>149,415,422,425,427</sup>

Vzhledem k těmto datům je cílená kardiální následná péče indikována především u mladších nemocných, jelikož u nich toto riziko existuje a v tomto věku jsou kardiální potíže podceňovány a prognóza kardiálního onemocnění jako následek léčby Hodgkinovy choroby neodpovídá běžné populaci.<sup>420</sup> Dále pacienti s HL vyvíjí jen zřídka typické symptomy a až u 3,1 % asymptomatických pacientů bylo možné identifikovat stenózu vyžadující akutní intervenci.<sup>421,435</sup>

Také s ohledem na poruchy chlopenního aparátu se jeví včasný screening smysluplný. Wethal et al. vyšetřovali 116 pacientů 10 let po léčbě a zjistili asi u 31 % středně významnou chlopenní nedostatečnost. 51 pacientů této kohorty bylo dále opakovaně kontrolováno s mediánem sledování 22 let. Zde bylo možno sledovat zřetelné zhoršení již stávajících poškození chlopní a taktéž výskyt nových stenóz. Celkem tři pacienti museli dokonce podstoupit náhradu chlopně.<sup>436</sup> Echokardiografie představuje málo zatěžující vyšetřovací nástroj, který je k dispozici. Bohužel dosud nemáme žádná data, která by posoudila význam časně medikamentózní léčby u antracykliny indukované srdeční nedostatečnosti, ovšem průběžné kontroly se jeví jako klinicky vhodné, aby byla pečlivě stanovena indikace k zahájení léčby. Dále by se mělo dbát na to, že těhotenství může mít vliv na stávající srdeční insuficienci. To platí také pro odpovídající chlopenní vady.



## b) Štítná žláza

### Klinická otázka 52

Jaká opatření mají být doporučena k prevenci onemocnění štítné žlázy u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Screening zaměřený na zjištění poruch štítné žlázy (fyzikální vyšetření, TSH)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez screeningu
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), rozpoznání orgánové toxicity (srdeční) (OT)

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.30 Rutinní anamnéza v rámci následné péče má obsahovat symptomy hypo- nebo hypertyreózy.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.31 Po ozáření, které mohlo zasahovat i štítnou žlázu, má být provedeno stanovení TSH jedenkrát ročně.	⊕⊕⊕⊕ (OT)	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.32 Léčba poruch štítné žlázy má být vedena dle aktuálních medicínských standardů.	EK > 95 %		DDP	

### Souhrn důkazů

Doporučení 9.30–31 byla založena na třech publikacích.<sup>437–439</sup>

### Odůvodnění

Hypothyreóza patří k nejčastějším pozdním následkům léčby HL. Zejména radioterapie je zodpovědná za zvýšení rizika hypothyreózy. V současné literatuře se popisuje incidence až k 35 % po ozáření krku a šíje, horní hrudní apertury, stejně jako u ozáření technikou mantle a totálního ozáření uzlin. Předmětem diskuze je dále, zda kombinace radioterapie a chemoterapie obnáší další zvýšení rizika. Ve studii publikované Hancockem a kol. z roku 1991, ve které bylo dohromady 1 787 pacientů a u nichž byla vyšetřována přítomnost poruch štítnice, byl zjištěn nárůst rizika latentní nebo manifestní hypothyreózy o 40 % až 49 %.<sup>439</sup> Ve dvou menších studiích z let 2000 a 2003 však nebylo možno prokázat žádné zvýšení rizika v případě kombinované léčby.<sup>437,438</sup> Všechny tři studie ale nepozorovaly žádnou zvýšenou hypothyreózu v případě chemoterapie samotné.<sup>437,439</sup>

Zvýšené riziko se rovněž popisuje pro rozvoj Basedowovy choroby, přičemž mechanismus a rizikové faktory nejsou dosud plně objasněny.<sup>437–439</sup>

Z těchto důvodů je třeba věnovat hypothyreóze stejně jako hyperthyreóze v rámci následné péče zvláštní pozornost. Vzhledem ke zvýšenému riziku výskytu karcinomu štítnice by měli být pacienti s poruchami štítnice, potažmo palpačním nálezem na štítnici, vyšetřeni s ohledem na maligní původ obtíží.<sup>376,378,392,395,405,439,440</sup>



## c) Plicní toxicita

### Klinická otázka 53

**Jaká opatření mají být doporučena k prevenci plicních onemocnění u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Screening zaměřený na zjištění plicní toxicity zejména plicní fibrózy (fyzikální vyšetření, rentgenové vyšetření, atd)
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez screeningu
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Celkové přežití (OS), rozpoznání sekundární neoplazie nebo orgánové toxicity (OT)

### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF		GRADE	
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.33 V rámci následné péče má anamnéza obsahovat dotaz na příznaky plicní fibrózy.	EK > 95 %		DDP	
9.34 Vyšetření plicních funkcí včetně difuzní kapacity by mělo být provedeno 12 měsíců od ukončení terapie, která obsahovala bleomycin a/nebo ozáření mediastina a/nebo plíce.	⊕⊕⊕⊕ (OS) ⊕⊕⊕⊕ (OT)	B > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑?
9.35 Vyšetření plicních funkcí včetně difuzní kapacity má být provedeno u pacientů s příznaky postižení plic.	EK > 95 %		DDP	
9.36 Rentgenové vyšetření hrudníku má být provedeno u pacientů s příznaky postižení plic.	EK > 95 %		DDP	

### Souhrn důkazů

Doporučení 9.34 bylo založeno na třech publikacích.<sup>441–443</sup>

### Odůvodnění k doporučení 9.33

Bleomycin může vést během léčby stejně jako po jejím ukončení k těžkému poškození plic.<sup>441,442,444–446</sup> K tomu patří obliterující bronchiolitis, eosinofilní hypersensitivita a vývoj intersticiální pneumonitidy. V nejtěžších případech mohou tyto choroby vyústit v plicní fibrózu.<sup>446</sup>

Také ozáření mediastina může především v kombinaci s chemoterapií obsahující bleomycin přispívat ke vzniku poradiační pneumonitidy až do vývoje plicní fibrózy.<sup>441,444,447</sup>

### Odůvodnění k doporučením 9.34–9.36

Podle současných dat je incidence plicní toxicity až 20 %. V kohortové studii z roku 2008 s celkem 52 pacienty byla prospektivně vyšetřována přítomnost snížené difuzní kapacity. U 35 % případů byla zjištěna perzistující snížená difuzní kapacita půl roku po iniciální léčbě HL. Rok po léčbě byla ještě stále 25 %.<sup>441</sup> Martin et al. analyzovali 141 pacientů a zjistili u celkem 18 % pacientů bleomycinem indukovanou plicní toxicitu. Dále se ukázalo, že je signifikantní rozdíl v celkovém přežití mezi pacienty

s prokázanou plicní toxicitou a pacienty bez poruchy plicní funkce (63 % vs. 90 %, p = 0,001). Tento rozdíl byl vysvětlen na celkem 6 pacientech, kteří zemřeli na základě bleomycinem indukované toxicity v průběhu 9 měsíců po zahájení léčby.<sup>442</sup> Úroveň mortality bleomycinové toxicity byla u celé studiové populace 4,2 %. V protikladu k tomu byla v další analýze pozorována incidence toxicity 11 % a bleomycinem indukované mortality jen 3 %. Navíc nebyl prokázán žádný efekt bleomycinem indukované toxicity na celkové přežití a přežití bez progresu.<sup>448</sup>

#### d) Gonadální toxicita

#### Klinická otázka 54

**Jaká opatření mají být doporučena k prevenci gonadálních poruch u pacientů po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu?**

<b>P</b>	<b>POPULACE/PACIENT</b>	Pacienti po ukončení léčby Hodgkinova lymfomu
<b>I</b>	<b>INTERVENCE</b>	Screening zaměřený na zjištění gonadální toxicity
<b>C</b>	<b>KOMPARACE</b>	Bez screeningu
<b>O</b>	<b>VÝSTUPY</b>	Těhotenství, plodnost, primární ovariální insuficience, sekundární amenorrhoea, předčasná menopauza, nedostatek testosteronu

#### Doporučení

Doporučení/Prohlášení	AWMF			GRADE
	Úroveň	Síla	Úroveň	Síla
9.37 Pacientky a pacienti mají být dotázáni ohledně přání mít děti a dle tohoto přání jim má být poskytnuta konzultace gynekologa/androloga nebo specialisty reprodukční medicíny.	⊕⊕⊕⊕ Těhotenství ⊕⊕⊕⊕ Plodnost ⊕⊕⊕⊕ Primární ovariální insuficience	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.38 Pacientky mají být dotázány na poruchy menstruačního cyklu a při odchylkách mají být referovány gynekologovi k další diagnostice a léčbě.	⊕⊕⊕⊕ Sekundární amenorrhoea	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.39 Pacientky mají být dotázány na symptomy předčasné menopauzy (poruchy menstruačního cyklu) při odchylkách mají být referovány gynekologovi nebo endokrinologovi k další diagnostice a poradenství.	⊕⊕⊕⊕ Předčasná menopauza	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑
9.40 Pacienti mají být dotazováni na projevy nedostatku testosteronu. Při podezření mají být kontrolovány hladiny (testosteronu), dle situace i spermioqram. Při odchylkách mají být referováni k endokrinologovi či andrologovi.	⊕⊕⊕⊕ Nedostatek testosteronu	A > 95 %	⊕⊕⊕⊕	↑↑

#### Souhrn důkazů

Doporučení 9.37 bylo založeno na osmi publikacích.<sup>305,449–455</sup> Doporučení 9.38 bylo založeno na dvou publikacích.<sup>326,456</sup> Doporučení 9.39 bylo založeno na šesti publikacích.<sup>451–454,457,458</sup> Doporučení 9.40 bylo založeno na jedné publikaci.<sup>459</sup>

## Odůvodnění

Viz také kapitola Opatření k zachování fertility. U mužských i ženských pacientů může dojít po radioterapii a chemoterapii k poškození rozmnožovacích funkcí.<sup>449</sup> U mužů vedou již dávky záření na gonády  $\geq 1,2$  Gy k redukci spermatogeneze.<sup>460</sup> Také léčba založená na chemoterapii může zejména při použití alkylancí, jako jsou prokarbazin a cyklofosfamid, zvyšovat riziko infertility závislé na dávce.<sup>342,459,460</sup> Oproti tomu se zdají být režimy bez alkylancí jako ABVD spojeny jen s nepatrně vyšším rizikem infertility.<sup>459,461,462</sup>

V závislosti na nasazení a dávce alkylačních substancí je pak regenerační fáze po ukončení chemoterapie mezi 1 až 5 lety pro 70 % pacientů; ale jsou známy a dokumentovány také delší doby regenerace. Pravděpodobnost regenerace je maximální během prvních 24 měsíců od ukončení léčby. Opakované provádění spermogramu po ukončení léčby je z těchto důvodů smysluplné.

Dále může dojít u mužských pacientů k porušení produkce sexuálních hormonů. Kiserud et al. prokázali u celkem 66 % vyšetřených pacientů s HL endogenní hypogonadismus.<sup>459</sup>

U pacientek je jako rozhodujícím faktorem vzniku infertility vedle typu léčby také věk.<sup>305,450</sup> Po ozáření gonád dávkou 2,5 až 5 Gy došlo u žen ve věku mezi 15 a 40 lety ve 30–40 % případů k trvalé sterilitě. Stejná dávka avšak u žen nad 40 věku vedla k perzistentní sterilitě v 90 % případů.<sup>463</sup> V případě léčby chemoterapií, zvláště při použití alkylačních látek, stoupá riziko už od věku 30 let ještě silněji než u mladších pacientek.<sup>326,456</sup> Dále může léčba HL způsobovat předčasný nástup menopauzy a trvalé hormonální poruchy.<sup>319,451–454,456–458</sup>

Z těchto důvodů by se mělo pátrat také po léčbě HL po regeneraci gonadálních funkcí a v případě potíží by mělo následovat další došetření. Zejména v případě přání těhotenství by měla následovat kontinuální konzultace s gynekology, andrology a reprodukčními specialisty se zkušenostmi s onkologickými pacienty.<sup>455</sup>

## Informace pro pacienty

Při přípravě této kapitoly jsme mimo adaptovaného doporučeného postupu vycházeli také z informací pro pacienty uveřejněných v těchto publikacích: [Co je dobré vědět o maligním lymfomu](#), [Co je dobré vědět o maligním lymfomu II](#) a [Pohybová aktivita pro pacienty s lymfomem](#).

### Úvod

#### Lymfatický systém

Lymfatický systém je poměrně složitá soustava **mízních cév** a **mízních uzlin**, které prostupují všemi tkáněmi lidského těla a spojují je s lymfatickými orgány. Odhaduje se, že v těle každého člověka je zhruba 600 mízních uzlin. Normálně nejsou větší než 1 či 1,5 cm, ale probíhající infekce nebo jiné onemocnění (včetně nádorů) mohou způsobit jejich značné zvětšení.

Lymfatický systém zajišťuje zpětný transport vody a odpadních látek z tkání zpět do krve a jako součást imunitního systému se podílí na obraně lidského těla proti infekčním i neinfekčním nemocem.

Základní buňkou lymfatického systému je druh bílých krvinek zvaných lymfocyty, které žijí v lymfatických orgánech. Mezi lymfatické orgány patří brzlík (thymus – v dospělosti mizí), kostní dřeň, slezina, lymfatické (mízní) uzliny, krční, nosní a patrové mandle a lymfatická tkáň, která je uložena pod sliznicemi trávicího a dýchacího ústrojí a v podkoží. **Lymfatický systém je tudíž přítomen všude v lidském těle**, z čehož vyplývá také to, že rakovina lymfatického systému – tedy **lymfom** – **může vzniknout v jakémkoli orgánu lidského těla**, i když nejčastěji vzniká v **mízních uzlinách**.

#### Lymfom

Lymfomy jsou **zhoubná nádorová onemocnění** buněk lymfatického systému a dělí se na dvě základní skupiny: Hodgkinůvy a Nehodgkinovy lymfomy. I lymfocyty stejně jako jiné buňky těla mohou podléhat nádorové přeměně. Nádorově změněné lymfocyty jednak obvykle nejsou schopny plnit svoji funkci a jejich hromadění v uzlinách nebo orgánech dochází ke zvětšování mízních uzlin, k útlaku okolí a eventuálně k šíření nádorových buněk do dalších tkání a orgánů.

Přesné mechanismy vedoucí k tomu, že u některého člověka vznikne poškozená buňka, která dá vznik lymfomu, neznáme.

**Hodgkinův lymfom** (též Hodgkinova nemoc) je zhoubné (maligní) onemocnění **lymfatických uzlin**, které je charakterizováno nebolestivým zduřením lymfatických tkání a sleziny. Nejčastěji se vyskytuje u mladých osob mezi 15 a 35 lety, ale nemoc se může rozvinout i u starších lidí nad 60 let věku, celkově jsou častěji nemocní muži.

Mezi **příznaky** patří zejména **nebolestivé zvětšení mízních uzlin**, **teploty**, **ztráta hmotnosti**, **únava**, **úbytek červených krvinek** a **noční pocení**.

Je třeba si uvědomit, že zvětšení lymfatických uzlin může být způsobeno i jiným onemocněním a většina pacientů se zvětšenými uzlinami lymfom nemá. Zánětlivé uzliny častěji bývají bolestivé, někdy

i zarudlé. Každé zvětšení uzlin, zvláště nebolestivé, trvajícím déle než dva týdny, by mělo být důvodem k návštěvě lékaře.

## Diagnostika

Dříve, než bude zahájena léčba, čeká pacienta řada vyšetření s cílem určit přesnou diagnózu, to znamená **určit typ lymfomu**. To je možné pouze **biopsií**, tj. zpravidla chirurgickou cestou vynětí části nebo celé postižené uzliny (eventuálně jiné tkáně) a následným mikroskopickým vyšetřením. Poté je nutné provést řadu **dalších vyšetření** k určení vstupního rozsahu nemoci. To vše je nutné proto, aby mohl lékař co nejpřesněji stanovit **léčebný plán**.

## Biopsie

Uzlinu nebo jinou postiženou tkáň k histologickému vyšetření je nutné **chirurgicky odebrat**. Chirurg tento výkon provádí buď v celkové narkóze, nebo v místním znecitlivění (lokální anestézii). Často jde jen o nevelký zákrok v oblasti dostupných povrchových uzlin na krku, v podpaždí nebo v tříslech. Pouze v menšině případů, jsou-li nedostupné povrchové uzliny, provádí chirurg odběr vzorku z dutiny břišní nebo z hrudníku. Následně získaný vzorek dostane do rukou patolog, který ve spolupráci s ostatními kolegy stanoví diagnózu (celý tento komplexní proces trvá 7 až 14 dnů).

Potvrdila-li biopsie diagnózu lymfomu, je potřeba určit rozsah onemocnění (určení stadia, tzv. staging). Vzhledem k zásadní biologické odlišnosti lymfomů (jako nádorů vznikajících z krvinek-lymfocytů) od jiných nádorů (například nádoru střeva či prsu) se používá také zcela odlišná klasifikace rozsahu lymfomu v těle. V léčbě lymfomů, a tedy i Hodgkinova lymfomu, se až na naprosté výjimky neuplatňuje chirurgická léčba, základem léčby je léčba systémová (= léčba celého těla, zpravidla chemoterapie, biologická léčba).

## Laboratorní vyšetření

Vyšetření z **odběru krve** je nejjednodušší a také nejčastější vyšetření po celou dobu léčby. Některá z vyšetření (např. odchylky v biochemických parametrech nebo změněný počet krvinek) mohou upozornit na podezření pokročilejší nebo mimouzlinové postižení. V průběhu léčby se pak vyšetřením krve zjišťují zejména případné nežádoucí účinky léčby.

## Rentgenové vyšetření hrudníku (RTG)

Jde o základní vyšetření, které zobrazí orientačně **stav nitrohrudních orgánů** – především srdce a plic. Vyšetření je rychlé, snadno dostupné, nebolestivé a radiační zátěž minimální. Nicméně jako vyšetření na identifikaci zvětšených uzlin se používá pouze výjimečně, jeho rozpoznávací schopnost je totiž poměrně malá.

## Ultrazvukové vyšetření břicha a uzlinových oblastí (UZV)

Ultrazvukové vyšetření je využíváno s velkým úspěchem v posouzení především povrchově uložených uzlin. UZV je schopno rozlišit s poměrně vysokou citlivostí nádorovou uzlinu od reaktivní (zpravidla zánětlivé). Speciálně upravené sondy umožňují vyšetření **orgánů uložených hluboko pod kůží**. Provádí se zejména ultrazvukové vyšetření břicha, při kterém jsou lékaři schopni vyšetřit stav jater, sleziny,

ledvin, slinivky břišní a zjistit případný nález zvětšených lymfatických uzlin v dutině břišní. UZV vyšetření břicha je však ve srovnání s CT metodami méně spolehlivé a využívá se tedy v rámci diagnostiky lymfomů spíše ve specifických situacích (gravidita, jiné doprovodné onemocnění apod.)

### CT vyšetření krku, hrudníku, břicha a pánve

Toto vyšetření je založené, podobně jako běžné RTG vyšetření, na zobrazení pomocí rentgenových paprsků, je však mnohem podrobnější a umožňuje vytvoření **trojrozměrného obrazu orgánů** lidského těla. Cílem je vyšetřit, pokud možno, všechny uzlinové oblasti, které nejsou přímo dostupné pohmatu, vyšetřovaná oblast tedy většinou sahá od krku po malou pánev. Vyšetření je nebolestivé. Před vyšetřením břicha a pánve musí pacient vypít speciální (kontrastní) látku, aby některé části lidského těla byly ještě lépe viditelné. Z těchto důvodů je také před vyšetřením podávána **kontrastní látka** do žíly. Vyšetření se provádí vždy nalačno. Pozor – **před vyšetřením je třeba vždy upozornit lékaře na dřívější alergii na jód nebo jakoukoli kontrastní látku.**

### Positronová emisní tomografie (PET)

Jedná se o moderní zobrazovací metodu s použitím radioaktivní látky. Před vlastním vyšetřením je do žíly podána radionuklidem označená molekula (v současnosti značená glukóza – cukr), která se po podání do krevního oběhu rozprostře v těle a její rozložení je po určitém časovém intervalu (obvykle jedna až dvě hodiny) snímáno speciálním obrazovým snímačem. Přístroj je podobný CT a v současnosti je také s CT, nebo MRI vždy spojen, vyšetření probíhá zároveň oběma metodami (jako tzv. „hybridní“ vyšetření PET/CT, popřípadě PET/MRI). Společné posouzení obou vyšetření pořízených v jedné době (tedy možnost porovnání funkční a anatomické informace) zvyšuje přesnost nálezu.

Tato metoda se užívá hlavně při **určení rozsahu** nádorových onemocnění, při **hodnocení účinnosti léčby**, případně k potvrzení recidivy (návratu) nádorového onemocnění. Hybridní vyšetření PET/CT (resp. PET/MRI) se dnes považují za optimální detekční metodu v diagnostice lymfomů.

### Vyšetření kostní dřeně (trepanobiopsie)

Při tomto vyšetření se odebírá **malý vzorek kosti** z lopaty kosti kyčelní k vyloučení případného poškození kostní dřeně lymfomovými buňkami. Vyšetření netrvá dlouho a provádí se obvykle ambulantně, v místním umrtvení. Tlustější jehlou se nasaje malé množství kostní dřeně. Následně se obdobným způsobem odebere vzorek tkáně (v podobě tenkého válečku dlouhého asi 2 cm) na histologické vyšetření. Vyšetření kostní dřeně se provádí u Hodgkinova lymfomu poměrně málo a ve zvlášť indikovaných případech, u většiny pacientů po proběhlém PET/CT nebo PET/MRI není nutné.

Kromě těchto standardních vyšetření vám může lékař v některých zvláštních případech doporučit provedení **dalších doplňujících vyšetření**, jako je například izotopové vyšetření kostí (scintigrafie), magnetická rezonance určité části těla, fibroskopie žaludku (gastroskopie), střev (kolonoskopie), průdušek (bronchoskopie) nebo vyšetření mozkomíšního moku.

## Léčba

Postup léčebné terapie navrhne a povede ošetřující lékař ve spolupráci s celým ošetřujícím týmem na základě dříve popsanych vyšetření a pohovoru s pacientem. Léčebný postup bude sestávat nejen



z léčby samotné, ale také z řady spolu-probíhajících vyšetření. Léčba každého jednotlivého pacienta je lékařským týmem volena velice **individuálně** s přihlédnutím především na histologický typ lymfomu, rozsah onemocnění, tj. klinické stádium a rizikové faktory.

Obecně lze říci, že samotná léčba lymfomů kombinuje současné či postupné podávání **chemoterapie** (léčba cytostatiky, tj. léky ničící nádorové buňky) a **imunoterapie** (léčby protilátky, které ničí lymfomy tím, že se váží na jejich povrchové struktury), může být také zařazeno ozařování (**radioterapie**). Součástí terapie může být také **transplantace kmenových buněk** a výjimečně také **chirurgický zákrok** v souvislosti s odstraněním velké masy nádoru.

## Chemoterapie

V současné době je chemoterapie stále **základem léčby** lymfomů i přesto, že je spojena s řadou nežádoucích účinků. Chemoterapie působí na **celý organismus** a může tak současně ničit jak ložiska lymfomu, která byla „odhalena“ vyšetřovacími metodami, tak i **skrytá ložiska**, která nebylo možno zjistit kvůli jejich malé velikosti nebo umístění. To je pro pacienta výhodné. Z faktu, že chemoterapie působí na všechny buňky těla, však vyplývá i její nevýhoda, a to, že do určité míry poškozuje i normální zdravé buňky.

**Cytostatika** (léky podávané při chemoterapii) napadají rychle se dělící buňky, což však kromě těch nádorových mohou být i normální (buňky kostní dřene, sliznice zažívacího traktu či vlasových kořínků). Nejčastějšími nežádoucími účinky tak jsou **nevolnost** a **zvracení**, **vypadávání vlasů**, **únava** a vyšší výskyt **infekcí** provázených teplotami. **Nežádoucí účinky** se liší u jednotlivých lidí svojí intenzitou, některé se nemusí objevit vůbec, a pokud se objeví, mohou být mírné a často je lze zmírnit podpůrnou léčbou. Při volbě chemoterapie lékař vždy vybírá tak, aby vedlejší (nežádoucí) účinky nepřevážily nad těmi žádoucími.

## Imunoterapie

Imunitní systém má důležitou úlohu v ochraně člověka před choroboplodnými zárodky z vnějšího prostředí, ale také „opravuje“ vzniklé **chyby vlastních buněk**, a likviduje tak vznik nádorového onemocnění ještě v jeho zárodku. Jestliže přesto dojde ke vzniku nádoru, může vhodně stimulovaný imunitní systém pacienta pomoci v jeho léčbě. Imunoterapie se používá samostatně nebo v kombinaci s chemoterapií či ozařováním. V léčbě Hodgkinova lymfomu se imunoterapie využívá prozatím méně často a spíše při léčbě návratu choroby. Jsou využívány protilátky, které „zviditelňují“ dosud maskované nádorové buňky ostatnímu imunitnímu systému, a umožní tak likvidaci nádoru.

## Radioterapie

Radioterapie (ozařování, aktinoterapie) se používá při léčbě lymfomů omezených na jednu oblast těla, zpravidla jako **doplňková léčba**. Jako první se podává chemoterapie s cílem zmenšit viditelná ložiska lymfomu a zcela zničit ložiska mikroskopická. U pacientů s velkou nádorovou hmotou se potom provádí **cílené ozáření** pouze na postiženou oblast s minimální možnou intenzitou dávky záření technicky velmi dokonalými přístroji, které umožňují maximálně přesné zacílení záření bez poškození okolních zdravých tkání. Tímto způsobem je možné minimalizovat nežádoucí komplikace, a přitom poskytnout co nejvyšší



šanci na vyléčení. Protože ozařování je **lokální léčba**, která je cílena do konkrétní tělesné oblasti, závisí většina **vedlejších účinků** na tom, která část těla je vystavena ozařování.

## Transplantace krvetvorných buněk

V určitých situacích je vhodné zařadit do léčebného postupu některých pacientů vyšší dávky chemoterapie, tzv. **vysokodávkovanou chemoterapii**. Vysoké dávky chemoterapie mají potenciálně vyšší protinádorový účinek, avšak současně také závažnější nežádoucí účinky, a to zejména na **krvetvorbu**, kterou mohou i zcela zničit. Proto je nedílnou součástí léčby vysokodávkovanou chemoterapií podání či vlastně **dotání krvetvorných buněk** (tj. transplantace), které poškozenou krvetvorbu v relativně krátkém čase obnoví. Vlastní transplantace se podobá **krevní transfúzi**, probíhá ve formě nitrožilního podání předem nasbíraných krvetvorných buněk. Zdrojem krvetvorné tkáně může být pacient sám v době dobře zaléčené choroby (remisi), této transplantaci říkáme autologní nebo je to jiný člověk (příbuzný nebo nepříbuzný) této transplantaci říkáme alogenní. V případě alogenní transplantace od vhodného (= shodného) dárce jde vlastně o transplantaci krvetvorby a, co je nejdůležitější, také imunitního systému dárce. Darovaný imunitní systém je pak hlavním garantem kontroly případného zbytkového nádoru v těle.

## Životospráva

Správná životospráva pomáhá tělu nejen **bojovat s lymfomem**, ale také **překonat** případné **komplikace** spojené s léčbou chemoterapií či ozařováním. Jedním z příznaků lymfomu je ztráta hmotnosti – hubnutí je spojeno se ztrátou tukové, ale i zejména svalové tkáně, což je nežádoucí jak ve spojení se sníženou odolností proti infekcím, tak zpomaleným procesem hojení a rekonvalescence. Pro optimální průběh léčby je třeba **plnohodnotná, energeticky vyvážená strava** (tj. potraviny, které obsahují základní živiny – bílkoviny, tuky a cukry, vitamíny, minerální látky, stopové prvky, vláknina).

U velké části pacientů se i po úspěšně ukončené léčbě v různé míře vyskytují potíže pramenící ze **snížené celkové zdatnosti**. To je dáno především změnou tělesného složení ve smyslu úbytku aktivní svalové tkáně, ke kterému dochází v důsledku vedlejšího působení léčby a také sníženou aktivitou během léčby a případně po ní. Proto je vhodné, aby **pravidelná pohybová aktivita** byla standardní součástí podpůrné léčby nejen u pacientů po ukončení léčby, ale také v průběhu chemoterapie, kdy je nejvíce třeba udržet svalovou hmotu a celkovou kondici.

Případné obavy z přetížení nejsou u většiny, zejména mladších a jinak zdravých, pacientů na místě. Přiměřenou fyzickou aktivitu lze doporučit všem nemocným během léčby i po ní. Volba pohybu, frekvence, trvání a intenzita cvičení je však velmi individuální a závisí na věku nemocného, předchozí kondici a fyzické aktivitě, přidružených onemocněních, fázi, typu léčby a samozřejmě finančních možnostech.

## Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

---

Pro tento KDP není aplikovatelné.

## Seznam použité literatury a zdrojů

---

1. AWMF. Leitlinien-Detailansicht. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. AWMF. Accessed May 30, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
2. Armitage J. Clinical Evaluation. In: Engert A, ed. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics.* ; 2011:65-76. doi:10.1007/978-3-642-12780-9
3. Fuchs M. Hodgkin Lymphom. Onkopedia. Published 2016. Accessed May 30, 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom>
4. Fuchs R. *Hodgkin Lymphom Klinik, Maligne Lymphome. Diagnostik & Therapie.* Vol 2007.; 2007.
5. Mauch P. *Clinical Presentation and Patterns of Disease Distribution in Classical Hodgkin Lymphoma in Adults.* Vol 2011.
6. Rosenwald A. Pathology and Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, ed. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics.* ; 2011:33-48.
7. Adams HJA, Kwee TC, de Keizer B, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of FDG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin lymphoma: is bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol.* 2014;25(5):921-927. doi:10.1093/annonc/mdt533
8. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Opportunities and limitations of bone marrow biopsy and bone marrow FDG-PET in lymphoma. *Blood Rev.* 2015;29(6):417-425. doi:10.1016/j.blre.2015.06.003
9. Voltin CA, Goergen H, Baues C, et al. Value of bone marrow biopsy in Hodgkin lymphoma patients staged by FDG PET: results from the German Hodgkin Study Group trials HD16, HD17, and HD18. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1926-1931. doi:10.1093/annonc/mdy250
10. Eichenauer DA, Engert A, André M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii70-75. doi:10.1093/annonc/mdu181
11. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-1636. doi:10.1200/JCO.1989.7.11.1630
12. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, et al. [18F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3523-3528. doi:10.1200/JCO.2010.32.4996
13. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged

- treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4508-4514. doi:10.1200/JCO.2012.42.4036
14. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood.* 2010;116(21):283. doi:10.1182/blood.V116.21.283.283
  15. Bednaruk-Młyński E, Pieńkowska J, Skórzak A, et al. Comparison of positron emission tomography/computed tomography with classical contrast-enhanced computed tomography in the initial staging of Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(2):377-382. doi:10.3109/10428194.2014.919635
  16. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2006;91(4):482-489.
  17. Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(4):854-862. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.05.005
  18. Girinsky T, Aupérin A, Ribrag V, et al. Role of FDG-PET in the implementation of involved-node radiation therapy for Hodgkin lymphoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(5):1047-1052. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.04.026
  19. Borchmann P, Haverkamp H, Lohri A, et al. Progression-free survival of early interim PET-positive patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma treated with BEACOPPescalated alone or in combination with rituximab (HD18): an open-label, international, randomised phase 3 study by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):454-463. doi:10.1016/S1470-2045(17)30103-1
  20. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1776-1781. doi:10.1200/JCO.2013.53.2507
  21. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1791-1799. doi:10.1016/S0140-6736(11)61940-5
  22. Levis A, Pietrasanta D, Godio L, et al. A large-scale study of bone marrow involvement in patients with Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2004;5(1):50-55. doi:10.3816/clm.2004.n.010
  23. Weiler-Sagie M, Kagna O, Dann EJ, Ben-Barak A, Israel O. Characterizing bone marrow involvement in Hodgkin's lymphoma by FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(6):1133-1140. doi:10.1007/s00259-014-2706-x

24. Chen-Liang TH, Martin-Santos T, Jerez A, et al. The role of bone marrow biopsy and FDG-PET/CT in identifying bone marrow infiltration in the initial diagnosis of high grade non-Hodgkin B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. Accuracy in a multicenter series of 372 patients. *Am J Hematol.* 2015;90(8):686-690. doi:10.1002/ajh.24044
25. Brillant C, Terschueren C, Gierer S, et al. Differences in Survival Rates for Patients with Hodgkin Lymphoma, Who Were Treated Inside vs. Outside Therapy Optimisation Protocols in Germany. *Blood.* 2007;110(11):2321. doi:10.1182/blood.V110.11.2321.2321
26. Liu L, Giusti F, Schaapveld M, et al. Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinical trials. A study based on the EORTC-Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up. *Br J Haematol.* 2017;176(1):65-75. doi:10.1111/bjh.14379
27. Blank O, von Tresckow B, Monsef I, Specht L, Engert A, Skoetz N. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for adults with early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD007110. doi:10.1002/14651858.CD007110.pub3
28. Thomas J, Fermé C, Noordijk EM, et al. Comparison of 36 Gy, 20 Gy, or No Radiation Therapy After 6 Cycles of EBVP Chemotherapy and Complete Remission in Early-Stage Hodgkin Lymphoma Without Risk Factors: Results of the EORT-GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(5):1133-1145. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.10.015
29. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3,888 patients. International Hodgkin's Disease Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(3):830-843. doi:10.1200/JCO.1998.16.3.830
30. Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(23):3495-3502. doi:10.1200/JCO.2006.07.0482
31. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3128-3135. doi:10.1200/JCO.2005.05.2746
32. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1916-1927. doi:10.1056/NEJMoa064601
33. Behringer K, Goergen H, Hitz F, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSG HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;385(9976):1418-1427. doi:10.1016/S0140-6736(14)61469-0

34. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med.* 1992;327(21):1478-1484. doi:10.1056/NEJM199211193272102
35. Engert A, Plütschow A, Eich HT, et al. Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine.* 2010;363(7):640-652. doi:10.1056/NEJMoa1000067
36. Sasse S, Bröckelmann PJ, Goergen H, et al. Long-Term Follow-Up of Contemporary Treatment in Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Analyses of the German Hodgkin Study Group HD7, HD8, HD10, and HD11 Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):1999-2007. doi:10.1200/JCO.2016.70.9410
37. Advani RH, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1936-1942. doi:10.1200/JCO.2014.57.8138
38. Noordijk EM, Thomas J, Fermé C, et al. First results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: the H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL). *JCO.* 2005;23(16\_suppl):6505-6505. doi:10.1200/jco.2005.23.16\_suppl.6505
39. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Věstník MZ ČR. STANDARDY ZDRAVOTNÍ PÉČE – „NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARDY – RADIAČNÍ ONKOLOGIE“. SOUBOR DOPORUČENÍ A NÁVOD PRO TVORBU MÍSTNÍCH RADIOLOGICKÝCH STANDARDŮ NA PRACOVIŠTÍCH RADIAČNÍ ONKOLOGIE V ČESKÉ REPUBLICE. Published online stka 2016. <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/11347/36103/V%C4%9Bstn%C3%ADk%20MZ%20%C4%8CR%20-2016.pdf>
40. Ministerstvo zdravotnictví České republiky. Věstník MZ ČR. Národní radiologické standardy – radioterapie protonovým svazkem. Published online stka 2020. [https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2020/12/Vestnik-MZ\\_14-2020.pdf](https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/2020/12/Vestnik-MZ_14-2020.pdf)
41. Sickinger MT, von Tresckow B, Kobe C, Engert A, Borchmann P, Skoetz N. Positron emission tomography-adapted therapy for first-line treatment in individuals with Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD010533. doi:10.1002/14651858.CD010533.pub2
42. Olszewski AJ, Shrestha R, Castillo JJ. Treatment selection and outcomes in early-stage classical Hodgkin lymphoma: analysis of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):625-633. doi:10.1200/JCO.2014.58.7543
43. Meyer R, Gospodarowicz M, Connors J, et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Limited Stage Hodgkin's Lymphoma. *The New England journal of medicine.* 2011;366:399-408. doi:10.1056/NEJMoa1111961



44. Hay AE, Klimm B, Chen BE, et al. An individual patient-data comparison of combined modality therapy and ABVD alone for patients with limited-stage Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(12):3065-3069. doi:10.1093/annonc/mdt389
45. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron Emission Tomography-Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2835-2845. doi:10.1200/JCO.19.00964
46. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1598-1607. doi:10.1056/NEJMoa1408648
47. André MPE, Girinsky T, Federico M, et al. Early Positron Emission Tomography Response-Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786-1794. doi:10.1200/JCO.2016.68.6394
48. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulos D. Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):218-226. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.06.004
49. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3601-3608. doi:10.1200/JCO.2003.03.023
50. Sasse S, Klimm B, Görgen H, et al. Comparing long-term toxicity and efficacy of combined modality treatment including extended- or involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology*. 2012;23(11):2953-2959. doi:10.1093/annonc/mds110
51. Hoskin PJ, Smith P, Maughan TS, et al. Long-term results of a randomised trial of involved field radiotherapy vs extended field radiotherapy in stage I and II Hodgkin lymphoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(1):47-53. doi:10.1016/j.clon.2004.07.004
52. Antoni D, Natarajan-Ame S, Meyer P, Niederst C, Bourahla K, Noel G. Contribution of three-dimensional conformal intensity-modulated radiation therapy for women affected by bulky stage II supradiaphragmatic Hodgkin disease. *Radiat Oncol*. 2013;8:112. doi:10.1186/1748-717X-8-112
53. Baues C, Marnitz S, Engert A, et al. Proton versus photon deep inspiration breath hold technique in patients with hodgkin lymphoma and mediastinal radiation : A PLANNING COMPARISON OF DEEP INSPIRATION BREATH HOLD INTENSITY MODULATION RADIOTHERAPY AND INTENSITY MODULATED PROTON THERAPY. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):122. doi:10.1186/s13014-018-1066-2



54. Cella L, Conson M, Pressello MC, et al. Hodgkin's lymphoma emerging radiation treatment techniques: trade-offs between late radio-induced toxicities and secondary malignant neoplasms. *Radiation Oncology*. 2013;8(1):22. doi:10.1186/1748-717X-8-22
55. Cella L, Liuzzi R, Magliulo M, et al. Radiotherapy of large target volumes in Hodgkin's lymphoma: normal tissue sparing capability of forward IMRT versus conventional techniques. *Radiat Oncol*. 2010;5:33. doi:10.1186/1748-717X-5-33
56. Edvardsson A, Kügele M, Alkner S, et al. Comparative treatment planning study for mediastinal Hodgkin's lymphoma: impact on normal tissue dose using deep inspiration breath hold proton and photon therapy. *Acta Oncol*. 2019;58(1):95-104. doi:10.1080/0284186X.2018.1512153
57. Filippi AR, Ragona R, Piva C, et al. Optimized volumetric modulated arc therapy versus 3D-CRT for early stage mediastinal Hodgkin lymphoma without axillary involvement: a comparison of second cancers and heart disease risk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):161-168. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.030
58. Koeck J, Abo-Madyan Y, Eich HT, et al. Clinical relevance of different dose calculation strategies for mediastinal IMRT in Hodgkin's disease. *Strahlenther Onkol*. 2012;188(8):653-659. doi:10.1007/s00066-012-0144-x
59. Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, et al. Estimated risk of cardiovascular disease and secondary cancers with modern highly conformal radiotherapy for early-stage mediastinal Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2013;24(8):2113-2118. doi:10.1093/annonc/mdt156
60. Voong KR, McSpadden K, Pinnix CC, et al. Dosimetric advantages of a "butterfly" technique for intensity-modulated radiation therapy for young female patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Radiat Oncol*. 2014;9:94. doi:10.1186/1748-717X-9-94
61. Zeng C, Plastaras JP, James P, et al. Proton pencil beam scanning for mediastinal lymphoma: treatment planning and robustness assessment. *Acta Oncol*. 2016;55(9-10):1132-1138. doi:10.1080/0284186X.2016.1191665
62. De Sanctis V, Bolzan C, D'Arienzo M, et al. Intensity modulated radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma patients: Is it better than three dimensional conformal radiotherapy? *Radiat Oncol*. 2012;7:129. doi:10.1186/1748-717X-7-129
63. Schneider U, Sumila M, Robotka J, Weber D, Gruber G. Radiation-induced second malignancies after involved-node radiotherapy with deep-inspiration breath-hold technique for early stage Hodgkin Lymphoma: a dosimetric study. *Radiat Oncol*. 2014;9:58. doi:10.1186/1748-717X-9-58
64. Weber DC, Johanson S, Peguret N, Cozzi L, Olsen DR. Predicted risk of radiation-induced cancers after involved field and involved node radiotherapy with or without intensity modulation for early-stage hodgkin lymphoma in female patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(2):490-497. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.05.035
65. Lu NN, Li YX, Wu RY, et al. Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with

- mediastinal involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(1):210-216. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.11.008
66. Parikh RR, Grossbard ML, Harrison LB, Yahalom J. Association of intensity-modulated radiation therapy on overall survival for patients with Hodgkin lymphoma. *Radiother Oncol.* 2016;118(1):52-59. doi:10.1016/j.radonc.2015.10.022
67. Fiandra C, Filippi AR, Catuzzo P, et al. Different IMRT solutions vs. 3D-conformal radiotherapy in early stage Hodgkin's Lymphoma: dosimetric comparison and clinical considerations. *Radiat Oncol.* 2012;7:186. doi:10.1186/1748-717X-7-186
68. J J, M S, Lehrich P, et al. Breath-hold technique in conventional APPA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: Comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. *Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Rontgengesellschaft . [et al].* 2015;191(9). doi:10.1007/s00066-015-0839-x
69. Paumier A, Ghalibafian M, Gilmore J, et al. Dosimetric benefits of intensity-modulated radiotherapy combined with the deep-inspiration breath-hold technique in patients with mediastinal Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(4):1522-1527. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.015
70. Rechner LA, Maraldo MV, Vogelius IR, et al. Life years lost attributable to late effects after radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma: The impact of proton therapy and/or deep inspiration breath hold. *Radiother Oncol.* 2017;125(1):41-47. doi:10.1016/j.radonc.2017.07.033
71. Paumier A, Khodari W, Beaudre A, et al. [Intensity-modulated radiotherapy and involved-node concept in patients with Hodgkin lymphoma: experience of the Gustave-Roussy Institute]. *Cancer Radiother.* 2011;15(8):709-715. doi:10.1016/j.canrad.2011.05.014
72. Chera BS, Rodriguez C, Morris CG, et al. Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and three-dimensional proton radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75(4):1173-1180. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.12.048
73. Eley JG, Friedrich T, Homann KL, et al. Comparative Risk Predictions of Second Cancers after Carbon-Ion Therapy versus Proton Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):279-286. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.02.032
74. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z, et al. Consolidative involved-node proton therapy for Stage IA-III B mediastinal Hodgkin lymphoma: preliminary dosimetric outcomes from a Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):260-267. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.06.1959
75. Hoppe BS, Hill-Kayser CE, Tseng YD, et al. Consolidative proton therapy after chemotherapy for patients with Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2179-2184. doi:10.1093/annonc/mdx287

76. Hoppe BS, Tsai H, Larson G, et al. Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry. *Acta Oncol.* 2016;55(11):1378-1380. doi:10.1080/0284186X.2016.1197422
77. Horn S, Fournier-Bidoz N, Pernin V, et al. Comparison of passive-beam proton therapy, helical tomotherapy and 3D conformal radiation therapy in Hodgkin's lymphoma female patients receiving involved-field or involved site radiation therapy. *Cancer Radiother.* 2016;20(2):98-103. doi:10.1016/j.canrad.2015.11.002
78. Maraldo MV, Brodin NP, Aznar MC, et al. Doses to head and neck normal tissues for early stage Hodgkin lymphoma after involved node radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2014;110(3):441-447. doi:10.1016/j.radonc.2013.09.027
79. Ntentas G, Dedeckova K, Andrlik M, et al. Clinical Intensity Modulated Proton Therapy for Hodgkin Lymphoma: Which Patients Benefit the Most? *Pract Radiat Oncol.* 2019;9(3):179-187. doi:10.1016/j.prro.2019.01.006
80. Sachsman S, Hoppe BS, Mendenhall NP, et al. Proton therapy to the subdiaphragmatic region in the management of patients with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2015;56(7):2019-2024. doi:10.3109/10428194.2014.975802
81. Toltz A, Shin N, Mitrou E, et al. Late radiation toxicity in Hodgkin lymphoma patients: proton therapy's potential. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;16(5):167-178. doi:10.1120/jacmp.v16i5.5386
82. Barrington SF, Phillips EH, Counsell N, et al. Positron Emission Tomography Score Has Greater Prognostic Significance Than Pretreatment Risk Stratification in Early-Stage Hodgkin Lymphoma in the UK RAPID Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(20):1732-1741. doi:10.1200/JCO.18.01799
83. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107(1):52-59. doi:10.1182/blood-2005-06-2252
84. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, Nunan T, Timothy AR. Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2005;16(7):1160-1168. doi:10.1093/annonc/mdi200
85. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD012643. doi:10.1002/14651858.CD012643.pub2
86. Aldin A, Umlauff L, Estcourt LJ, et al. Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1):CD012643. doi:10.1002/14651858.CD012643.pub3
87. de Wit M, Bohuslavizki KH, Buchert R, Bumann D, Clausen M, Hossfeld DK. 18FDG-PET following treatment as valid predictor for disease-free survival in Hodgkin's lymphoma. *Annals of Oncology.* 2001;12(1):29-37. doi:10.1023/A:1008357126404

88. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, et al. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol.* 2001;115(4):793-800. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03147.x
89. Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerminski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol.* 2009;20(11):1848-1853. doi:10.1093/annonc/mdp071
90. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Can positron emission tomography with [(18)F]-fluorodeoxyglucose after first-line treatment distinguish Hodgkin's disease patients who need additional therapy from others in whom additional therapy would mean avoidable toxicity? *Br J Haematol.* 2001;115(2):272-278. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03169.x
91. Weihrauch MR, Re D, Scheidhauer K, et al. Thoracic positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for the evaluation of residual mediastinal Hodgkin disease. *Blood.* 2001;98(10):2930-2934. doi:10.1182/blood.v98.10.2930
92. Raemaekers JMM, André MPE, Federico M, et al. Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1188-1194. doi:10.1200/JCO.2013.51.9298
93. Picardi M, De Renzo A, Pane F, et al. Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(9):1721-1727. doi:10.1080/10428190701559140
94. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2499-2511. doi:10.1056/NEJMoa1505949
95. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD007941. doi:10.1002/14651858.CD007941.pub3
96. von Tresckow B, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):907-913. doi:10.1200/JCO.2011.38.5807
97. Borchmann P. POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY GUIDED OMISSION OF RADIOTHERAPY IN EARLY-STAGE UNFAVORABLE HODGKIN LYMPHOMA: FINAL RESULTS OF THE INTERNATIONAL, RANDOMIZED PHASE III HD17 TRIAL BY THE GHSG. *EHA Library.* Published online 2020.
98. Borchmann P, Plütschow A, Kobe C, et al. PET-guided omission of radiotherapy in early-stage unfavourable Hodgkin lymphoma (GHSG HD17): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(2):223-234. doi:10.1016/S1470-2045(20)30601-X

99. Eich HT, Diehl V, Görgen H, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4199-4206. doi:10.1200/JCO.2010.29.8018
100. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Intensified treatment of patients with early stage, unfavourable Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a randomised, international phase 3 trial of the German Hodgkin Study Group (GHSg HD14). *The Lancet Haematology.* 2021;8(4):e278-e288. doi:10.1016/S2352-3026(21)00029-6
101. Ferme C, Diviné M, Vranovsky A, et al. Four ABVD and Involved-Field Radiotherapy in Unfavorable Supradiaphragmatic Clinical Stages (CS) I-II Hodgkin's Lymphoma (HL): Preliminary Results of the EORTC-GELA H9-U Trial. *Blood.* 2005;106(11):813. doi:10.1182/blood.V106.11.813.813
102. Arakelyan N, Jais JP, Tomowiack C, et al. Intermediate stage Hodgkin lymphoma in partial remission after three or four courses of doxorubicin, bleomycin, vinblastine dacarbazine: no benefit of one course of intensive chemotherapy before irradiation. *Leukemia & Lymphoma.* 2013;54(1):76-82. doi:10.3109/10428194.2012.701737
103. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2386-2395. doi:10.1056/NEJMoa022473
104. Engert A, Diehl V, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSg HD9 study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548-4554. doi:10.1200/JCO.2008.19.8820
105. Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):805-811. doi:10.1200/JCO.2008.17.0910
106. Gillessen S, Plütschow A, Fuchs M, et al. Dose-Intensification in Early Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Long-Term Follow up of the German Hodgkin Study Group (GHSg) HD14 Trial. *Blood.* 2019;134(Supplement\_1):129. doi:10.1182/blood-2019-125249
107. Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol.* 2005;16(1):124-131. doi:10.1093/annonc/mdi023
108. Wongso D, Fuchs M, Plütschow A, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. *J Clin Oncol.* 2013;31(22):2819-2824. doi:10.1200/JCO.2012.47.9774

109. Böll B, Goergen H, Behringer K, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSg) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016;127(18):2189-2192. doi:10.1182/blood-2015-11-681064
110. Borchmann S, Engert A, Böll B. Hodgkin lymphoma in elderly patients. *Current Opinion in Oncology*. 2018;30(5):308-316. doi:10.1097/CCO.0000000000000464
111. Canellos GP, Abramson JS, Fisher DC, LaCasce AS. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1611-1615. doi:10.1200/JCO.2009.25.3260
112. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD007110. doi:10.1002/14651858.CD007110.pub2
113. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4634-4642. doi:10.1200/JCO.2005.09.085
114. Belada D, Trněný M. DIAGNOSTICKÉ A LÉČEBNÉ POSTUPY U NEMOCNÝCH S MALIGNÍMI LYMFOMY. Published online 2020:262.
115. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;112(10):3989-3994. doi:10.1182/blood-2008-06-155820
116. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Systematic review and meta-analysis on the prognostic value of complete remission status at FDG-PET in Hodgkin lymphoma after completion of first-line therapy. *Ann Hematol*. 2016;95(1):1-9. doi:10.1007/s00277-015-2529-2
117. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Outcome of Hodgkin Lymphoma Patients With a Posttreatment 18F-Fluoro-2-Deoxy-d-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET)-Negative Residual Mass: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32(8):515-524. doi:10.3109/08880018.2015.1085934
118. Schellong G, Pötter R, Brämswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(12):3736-3744. doi:10.1200/JCO.1999.17.12.3736
119. Engert A, Eichenauer DA, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v168-171. doi:10.1093/annonc/mdq181



120. Hasenclever D, Brosteanu O, Gerike T, Loeffler M. Modelling of chemotherapy: the effective dose approach. *Ann Hematol*. 2001;80 Suppl 3:B89-94. doi:10.1007/pl00022800
121. Adams HJA, Nievelstein RAJ, Kwee TC. Prognostic value of interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2015;170(3):356-366. doi:10.1111/bjh.13441
122. Wirth A, Mikhaeel NG, Aleman BMP, et al. Involved Site Radiation Therapy in Adult Lymphomas: An Overview of International Lymphoma Radiation Oncology Group Guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;107(5):909-933. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.03.019
123. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2017;390(10114):2790-2802. doi:10.1016/S0140-6736(17)32134-7
124. Engert A, Goergen H, Markova J, et al. Reduced-Intensity Chemotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the Open-Label, International, Randomised Phase 3 HD15 Trial by the German Hodgkin Study Group. *Hemasphere*. 2017;1(1):e5. doi:10.1097/HS9.0000000000000005
125. von Tresckow B, Kreissl S, Goergen H, et al. Intensive treatment strategies in advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD9 and HD12): analysis of long-term survival in two randomised trials. *Lancet Haematol*. 2018;5(10):e462-e473. doi:10.1016/S2352-3026(18)30140-6
126. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2013;14(10):943-952. doi:10.1016/S1470-2045(13)70341-3
127. Casasnovas RO, Bouabdallah R, Brice P, et al. PET-adapted treatment for newly diagnosed advanced Hodgkin lymphoma (AHL2011): a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2019;20(2):202-215. doi:10.1016/S1470-2045(18)30784-8
128. Follows GA, Barrington SF, Bhuller KS, et al. Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma — A British Society for Haematology guideline. *British Journal of Haematology*. 2022;197(5):558-572. doi:10.1111/bjh.18083
129. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(25):2419-2429. doi:10.1056/NEJMoa1510093
130. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4):331-344. doi:10.1056/NEJMoa1708984
131. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257-1260. doi:10.1080/10428190903040048



132. Kobe C, Goergen H, Baues C, et al. Outcome-based interpretation of early interim PET in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(21):2273-2279. doi:10.1182/blood-2018-05-852129
133. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol*. 2013;31(6):684-691. doi:10.1200/JCO.2012.43.4803
134. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5390-5396. doi:10.1200/jco.2009.23.3239
135. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011;365(3):203-212. doi:10.1056/NEJMoa1100340
136. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score  $\geq 3$ , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2028-2036. doi:10.1200/JCO.2015.64.5648
137. Mounier N, Brice P, Bologna S, et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles  $\geq 4$  baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1622-1628. doi:10.1093/annonc/mdu189
138. Andre M, Fortpied C, Viviani S, et al. Overall survival impact of BEACOPP versus ABVD in advanced hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 4 randomized trials. In: Vol 101. ; 2016:19 (T002). Accessed May 31, 2022. <https://hal-univ-bourgogne.archives-ouvertes.fr/hal-01502859>
139. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, et al. Eight cycles of escalated-dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of baseline-dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma: final analysis of the HD12 trial of the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4234-4242. doi:10.1200/JCO.2010.33.9549
140. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res*. 2010;16(3):888-897. doi:10.1158/1078-0432.ccr-09-2069
141. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;363(19):1812-1821. doi:10.1056/NEJMoa1002965
142. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(18):2183-2189. doi:10.1200/JCO.2011.38.0410

143. Straus DJ, Długosz-Danecka M, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*. 2021;8(6):e410-e421. doi:10.1016/S2352-3026(21)00102-2
144. Hutchings M, Ansell SM, Straus DJ, et al. IMPROVED OVERALL SURVIVAL WITH FIRST-LINE BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH STAGE III/IV CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA: 6-YEAR ANALYSIS OF ECHELON-1. *EHA Library*. Published online October 6, 2022.
145. Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1680-1687. doi:10.1016/S1470-2045(17)30696-4
146. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
147. Brincker H, Bentzen SM. A re-analysis of available dose-response and time-dose data in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*. 1994;30(3):227-230. doi:10.1016/0167-8140(94)90462-6
148. Vijayakumar S, Myriantopoulos LC. An updated dose-response analysis in Hodgkin's disease. *Radiother Oncol*. 1992;24(1):1-13. doi:10.1016/0167-8140(92)90347-w
149. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tomišić R, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(1):19-30. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.08.041
150. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(3):818-829. doi:10.1200/JCO.1998.16.3.818
151. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2396-2406. doi:10.1056/NEJMoa022628
152. Proctor SJ, White J, Jones GL. An international approach to the treatment of Hodgkin's disease in the elderly: launch of the SHIELD study programme. *Eur J Haematol Suppl*. 2005;(66):63-67. doi:10.1111/j.1600-0609.2005.00457.x
153. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, et al. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5052-5060. doi:10.1200/JCO.2005.11.080
154. Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M, et al. Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(23):3815-3821. doi:10.1200/JCO.2008.20.5138

155. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, et al. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: the SHIELD study. *Blood*. 2012;119(25):6005-6015. doi:10.1182/blood-2011-12-396556
156. Gervais-Fagnou DD, Girouard C, Laperriere N, Pintillie M, Goss PE. Breast cancer in women following supradiaphragmatic irradiation for Hodgkin's disease. *Oncology*. 1999;57(3):224-231. doi:10.1159/000012035
157. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol*. 2015;170(2):179-184. doi:10.1111/bjh.13419
158. Böll B, Bredenfeld H, Görge H, et al. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118(24):6292-6298. doi:10.1182/blood-2011-07-368167
159. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol*. 2000;18(13):2615-2619. doi:10.1200/JCO.2000.18.13.2615
160. Helsing MD. Trofosamide as a salvage treatment with low toxicity in malignant lymphoma. A phase II study. *Eur J Cancer*. 1997;33(3):500-502. doi:10.1016/s0959-8049(97)89029-6
161. Böll B, Borchmann P, Topp MS, et al. Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2010;148(3):480-482. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07963.x
162. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1283-1294. doi:10.1016/S1470-2045(16)30167-X
163. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2010;85(5):320-324. doi:10.1002/ajh.21664
164. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol*. 2016;34(31):3733-3739. doi:10.1200/JCO.2016.67.3467
165. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, et al. Role of hematotoxicity and sex in patients with Hodgkin's lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):8003-8011. doi:10.1200/JCO.2005.205.60
166. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3447-3453. doi:10.1200/JCO.2003.01.096

167. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):884-890. doi:10.1200/JCO.2008.19.6626
168. Calabresi A, Ferraresi A, Festa A, et al. Incidence of AIDS-defining cancers and virus-related and non-virus-related non-AIDS-defining cancers among HIV-infected patients compared with the general population in a large health district of Northern Italy, 1999-2009. *HIV Med.* 2013;14(8):481-490. doi:10.1111/hiv.12034
169. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(12):2551-2559. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0777
170. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With HIV in North America: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2015;163(7):507-518. doi:10.7326/M14-2768
171. Hoffmann C, Hentrich M, Gillor D, et al. Hodgkin lymphoma is as common as non-Hodgkin lymphoma in HIV-positive patients with sustained viral suppression and limited immune deficiency: a prospective cohort study. *HIV Med.* 2015;16(4):261-264. doi:10.1111/hiv.12200
172. Hoffmann C, Schommers P, Wolf E, et al. CD4+ and CD8+ T-cell kinetics in aviremic HIV-infected patients developing Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma. *AIDS.* 2016;30(5):753-760. doi:10.1097/QAD.0000000000000980
173. Bohlius J, Schmidlin K, Boué F, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood.* 2011;117(23):6100-6108. doi:10.1182/blood-2010-08-301531
174. Castillo JJ, Bower M, Brühlmann J, et al. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer.* 2015;121(3):423-431. doi:10.1002/cncr.29066
175. Spina M, Carbone A, Gloghini A, Serraino D, Berretta M, Tirelli U. Hodgkin's Disease in Patients with HIV Infection. *Adv Hematol.* 2011;2011:402682. doi:10.1155/2011/402682
176. Hoffmann C, Chow KU, Wolf E, et al. Strong impact of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with human immunodeficiency virus-associated Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2004;125(4):455-462. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04934.x
177. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis.* 2015;61(9):1469-1475. doi:10.1093/cid/civ627
178. Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17(1):81-87. doi:10.1097/00002030-200301030-00011

179. Hentrich M, Marett L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol.* 2006;17(6):914-919. doi:10.1093/annonc/mdl063
180. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(2):191-198. doi:10.3324/haematol.10479
181. Sorigué M, García O, Tapia G, et al. HIV-infection has no prognostic impact on advanced-stage Hodgkin lymphoma. *AIDS.* 2017;31(10):1445-1449. doi:10.1097/QAD.0000000000001487
182. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4111-4116. doi:10.1200/JCO.2011.41.4193
183. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, et al. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Annals of Oncology.* 2003;14(10):1562-1569. doi:10.1093/annonc/mdg408
184. Spina M, Antinori A, Neri V, et al. VEBEP Regimen and Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) in Patients (pts) with HD and HIV Infection (HD-HIV): Final Results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) Study. *Blood.* 2008;112(11):1466. doi:10.1182/blood.V112.11.1466.1466
185. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2012;30(33):4117-4123. doi:10.1200/JCO.2012.41.8137
186. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113(23):6011-6014. doi:10.1182/blood-2008-12-195388
187. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):434-439. doi:10.1200/JCO.2007.11.8869
188. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2857-2862. doi:10.1200/JCO.2014.60.4363
189. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, et al. Rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term follow-up of a phase 2 study from the German Hodgkin Study Group. *Leukemia.* 2020;34(3):953-956. doi:10.1038/s41375-019-0609-3

190. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):793-799. doi:10.1200/JCO.2009.24.9516
191. Eichenauer DA, Goergen H, Plütschow A, et al. Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: results of a phase II study from the German Hodgkin study group. *Leukemia.* 2016;30(6):1425-1427. doi:10.1038/leu.2015.321
192. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood.* 2008;111(1):109-111. doi:10.1182/blood-2007-03-078725
193. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):912-918. doi:10.1200/JCO.2013.53.2069
194. Eichenauer DA, Plütschow A, Schröder L, et al. Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2018;132(14):1519-1525. doi:10.1182/blood-2018-02-836437
195. Moshe Y, Bentur OS, Lishner M, Avivi I. The management of hodgkin lymphomas in pregnancies. *Eur J Haematol.* 2017;99(5):385-391. doi:10.1111/ejh.12956
196. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica.* 2007;92(9):1230-1237. doi:10.3324/haematol.11097
197. Stovall M, Blackwell CR, Cundiff J, et al. Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36. *Med Phys.* 1995;22(1):63-82. doi:10.1118/1.597525
198. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. *JAMA Oncol.* 2015;1(8):1145-1153. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2413
199. Evens AM, Advani R, Press OW, et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4132-4139. doi:10.1200/JCO.2013.49.8220
200. Maggen C, Dierickx D, Lugtenburg P, et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Haematology.* 2019;6(11):e551-e561. doi:10.1016/S2352-3026(19)30195-4
201. Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, et al. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma. *Haematologica.* 2007;92(6):771-777. doi:10.3324/haematol.10798



202. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 2003;14(1):123-130. doi:10.1093/annonc/mdg011
203. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in the follow-up of lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1781-1787. doi:10.1200/JCO.2008.16.1513
204. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trneny M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol.* 2010;21(6):1222-1227. doi:10.1093/annonc/mdp522
205. Lee AI, Zuckerman DS, Van den Abbeele AD, et al. Surveillance imaging of Hodgkin lymphoma patients in first remission: a clinical and economic analysis. *Cancer.* 2010;116(16):3835-3842. doi:10.1002/cncr.25240
206. Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, et al. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol.* 2010;21(5):1053-1057. doi:10.1093/annonc/mdp519
207. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced Intensity of Chemotherapy and PET-Guided Radiotherapy in Patients with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma: The GHSG HD15 Final Results. *Blood.* 2011;118(21):589. doi:10.1182/blood.V118.21.589.589
208. Adams HJA, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016;95(5):695-706. doi:10.1007/s00277-016-2619-9
209. Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, et al. Risk factors and a prognostic score for survival after autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1352-1358. doi:10.1093/annonc/mdx072
210. Devillier R, Coso D, Castagna L, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica.* 2012;97(7):1073-1079. doi:10.3324/haematol.2011.056051
211. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012;119(7):1665-1670. doi:10.1182/blood-2011-10-388058
212. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2007;109(12):2481-2489. doi:10.1002/cncr.22714



213. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2010;116(23):4934-4937. doi:10.1182/blood-2010-05-282756
214. Castagna L, Bramanti S, Balzarotti M, et al. Predictive value of early 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy. *Br J Haematol*. 2009;145(3):369-372. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07645.x
215. Schot BW, Zijlstra JM, Sluiter WJ, et al. Early FDG-PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma. *Blood*. 2007;109(2):486-491. doi:10.1182/blood-2005-11-006957
216. Mocikova H, Pytlik R, Markova J, et al. Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(9):1668-1674. doi:10.3109/10428194.2011.573889
217. Sucak GT, Özkurt ZN, Suyani E, et al. Early post-transplantation positron emission tomography in patients with Hodgkin lymphoma is an independent prognostic factor with an impact on overall survival. *Ann Hematol*. 2011;90(11):1329-1336. doi:10.1007/s00277-011-1209-0
218. Palmer J, Goggins T, Broadwater G, et al. Early post transplant (F-18) 2-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography does not predict outcome for patients undergoing auto-SCT in non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(6):847-851. doi:10.1038/bmt.2010.203
219. Rancea M, Monsef I, von Tresckow B, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6):CD009411. doi:10.1002/14651858.CD009411.pub2
220. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-1054. doi:10.1016/0140-6736(93)92411-l
221. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-2071. doi:10.1016/S0140-6736(02)08938-9
222. Josting A, Müller H, Borchmann P, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(34):5074-5080. doi:10.1200/jco.2010.30.5771
223. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(10):1339-1344. doi:10.1038/bmt.2010.294

224. Smith SM, van Besien K, Carreras J, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Lymphoma after a Prior Autologous Transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008;14(8):904-912. doi:10.1016/j.bbmt.2008.05.021
225. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002;13(10):1628-1635. doi:10.1093/annonc/mdf221
226. Walewski J, Hellmann A, Siritanaratkul N, et al. Prospective study of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma patients who are not suitable for stem cell transplant or multi-agent chemotherapy. *Br J Haematol*. 2018;183(3):400-410. doi:10.1111/bjh.15539
227. Kuruvilla J, Ramchandren R, Santoro A, et al. Pembrolizumab versus brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (KEYNOTE-204): an interim analysis of a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):512-524. doi:10.1016/S1470-2045(21)00005-X
228. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(1):35-41. doi:10.3324/haematol.10661
229. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3490-3496. doi:10.1200/JCO.2013.53.9593
230. Aa M, F H, P H, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*. 2017;58(2). doi:10.1080/10428194.2016.1193852
231. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284-292. doi:10.1016/S1470-2045(15)70013-6
232. Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2136-2140. doi:10.1016/j.bbmt.2015.07.018
233. Brandwein JM, Callum J, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A. Evaluation of cytoreductive therapy prior to high dose treatment with autologous bone marrow transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant*. 1990;5(2):99-103.
234. Stewart AK, Brandwein JM, Sutcliffe SB, Scott JG, Keating A. Mini-beam as salvage chemotherapy for refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1991;5(2-3):111-115. doi:10.3109/10428199109068113

235. Forero-Torres A, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin in transplant-naive patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *Oncologist*. 2012;17(8):1073-1080. doi:10.1634/theoncologist.2012-0133
236. Sasse S, Rothe A, Goergen H, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(10):2144-2148. doi:10.3109/10428194.2013.775434
237. Zinzani PL, Pellegrini C, Cantonetti M, et al. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naïve Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Experience in 30 Patients. *Oncologist*. 2015;20(12):1413-1416. doi:10.1634/theoncologist.2015-0227
238. Gibb A, Jones C, Bloor A, et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica*. 2013;98(4):611-614. doi:10.3324/haematol.2012.069393
239. Chen R, Zinzani PL, Lee HJ, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood*. 2019;134(14):1144-1153. doi:10.1182/blood.2019000324
240. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2125-2132. doi:10.1200/JCO.2016.72.1316
241. Morschhauser F, Brice P, Fermé C, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin Oncol*. 2008;26(36):5980-5987. doi:10.1200/JCO.2007.15.5887
242. Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica*. 2016;101(4):474-481. doi:10.3324/haematol.2015.136408
243. Reece DE, Barnett MJ, Shepherd JD, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU), and etoposide (VP16-213) with or without cisplatin (CBV +/- P) and autologous transplantation for patients with Hodgkin's disease who fail to enter a complete remission after combination chemotherapy. *Blood*. 1995;86(2):451-456.
244. Crump M, Smith AM, Brandwein J, et al. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. *J Clin Oncol*. 1993;11(4):704-711. doi:10.1200/JCO.1993.11.4.704
245. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(15)60165-9

246. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018;132(25):2639-2642. doi:10.1182/blood-2018-07-861641
247. Josting A, Nogová L, Franklin J, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1522-1529. doi:10.1200/JCO.2005.05.022
248. Rüffer JU, Ballova V, Glossmann J, et al. BEACOPP and COPP/ABVD as salvage treatment after primary extended field radiation therapy of early stage Hodgkins disease - results of the German Hodgkin Study Group. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(11):1561-1567. doi:10.1080/10428190500178167
249. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016;128(12):1562-1566. doi:10.1182/blood-2016-02-699850
250. Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, et al. Vinorelbine: An active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease. *Annals of Oncology*. 1994;5(9):817-820. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a059010
251. Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):584-588. doi:10.1200/JCO.1998.16.2.584
252. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, et al. Phase II Study of Bendamustine in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):456-460. doi:10.1200/JCO.2012.45.3308
253. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1428-1439. doi:10.1200/JCO.2017.76.0793
254. Gauthier J, Castagna L, Garnier F, et al. Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(5):689-696. doi:10.1038/bmt.2016.349
255. Gauthier J, Poiré X, Gac AC, et al. Better outcome with haploidentical over HLA-matched related donors in patients with Hodgkin's lymphoma undergoing allogeneic haematopoietic cell transplantation-a study by the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(4):400-409. doi:10.1038/s41409-017-0018-z
256. Gayoso J, Balsalobre P, Pascual MJ, et al. Busulfan-based reduced intensity conditioning regimens for haploidentical transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: Spanish

- multicenter experience. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(10):1307-1312. doi:10.1038/bmt.2016.115
257. Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, et al. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol.* 2016;27(12):2251-2257. doi:10.1093/annonc/mdw421
258. Giaccone L, Festuccia M, Zallio F, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(8):1208-1211. doi:10.1038/bmt.2017.99
259. Lacerda MP de, Arrais Rodrigues C, Pereira AD, et al. Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(4):705-707. doi:10.1016/j.bbmt.2017.01.079
260. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, et al. T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Transplantation: Reduced Incidence of Relapse and of Chronic Graft-versus-Host Disease Compared with HLA-Identical Related Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(3):627-632. doi:10.1016/j.bbmt.2017.11.030
261. Martino M, Festuccia M, Fedele R, et al. Salvage treatment for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: role of allografting, brentuximab vedotin and newer agents. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(3):347-364. doi:10.1517/14712598.2015.1130821
262. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):521-528. doi:10.1038/bmt.2015.332
263. Sureda A, Robinson S, Canals C, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol.* 2008;26(3):455-462. doi:10.1200/JCO.2007.13.2415
264. Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica.* 2009;94(2):230-238. doi:10.3324/haematol.13441
265. Sureda A, Canals C, Arranz R, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 2012;97(2):310-317. doi:10.3324/haematol.2011.045757



266. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005;365(9475):1934-1941. doi:10.1016/S0140-6736(05)66659-7
267. V B, Lj B, T W, et al. Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor. *Bone marrow transplantation*. 2015;50(2). doi:10.1038/bmt.2014.259
268. Messer M, Steinzen A, Vervölgyi E, et al. Unrelated and alternative donor allogeneic stem cell transplant in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(2):296-306. doi:10.3109/10428194.2013.802780
269. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F, Monsef I, Elter T, Skoetz N. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD009075. doi:10.1002/14651858.CD009075.pub3
270. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med*. 1987;316(26):1627-1632. doi:10.1056/NEJM198706253162604
271. Fosså A, Fiskvik IH, Kolstad A, et al. Two escalated followed by six standard BEACOPP in advanced-stage high-risk classical Hodgkin lymphoma: high cure rates but increased risk of aseptic osteonecrosis. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1254-1259. doi:10.1093/annonc/mdr385
272. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl 1:S11-14. doi:10.1038/sj.bjc.6605270
273. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353(10):988-998. doi:10.1056/NEJMoa050078
274. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer*. 2006;107(8):1743-1751. doi:10.1002/cncr.22205
275. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):979-995. doi:10.7326/0003-4819-142-12\_part\_1-200506210-00008
276. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, van de Wetering M, Kremer L, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD004386. doi:10.1002/14651858.CD004386.pub2
277. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(6):460-462.
278. van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LCM, Offringa M, Scholten RJPM, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2005;41(10):1372-1382. doi:10.1016/j.ejca.2005.03.006

279. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD004386. doi:10.1002/14651858.CD004386.pub3
280. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD003189. doi:10.1002/14651858.CD003189.pub4
281. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):8-32. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.013
282. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(12):CD003407. doi:10.1002/14651858.CD003407.pub5
283. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. G-CSF is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol.* 2007;137(6):545-552. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06598.x
284. Nangalia J, Smith H, Wimperis JZ. Isolated neutropenia during ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma does not require growth factor support. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(8):1530-1536. doi:10.1080/10428190802210718
285. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol.* 2007;18(2):376-380. doi:10.1093/annonc/mdl397
286. Minuk LA, Monkman K, Chin-Yee IH, et al. Treatment of Hodgkin lymphoma with adriamycin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine without routine granulocyte-colony stimulating factor support does not increase the risk of febrile neutropenia: a prospective cohort study. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(1):57-63. doi:10.3109/10428194.2011.602771
287. Engert A, Bredenfeld H, Döhner H, et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica.* 2006;91(4):546-549.
288. Engel C, Loeffler M, Schmitz S, Tesch H, Diehl V. Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease. German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol.* 2000;11(9):1105-1114. doi:10.1023/a:1008301225839
289. Faber E, Pytlík R, Slabý J, et al. Individually determined dosing of filgrastim after autologous peripheral stem cell transplantation in patients with malignant lymphoma--results of a prospective multicentre controlled trial. *Eur J Haematol.* 2006;77(6):493-500. doi:10.1111/j.1600-0609.2006.00741.x



290. Vanstraelen G, Frère P, Ngirabacu MC, Willems E, Fillet G, Beguin Y. Pegfilgrastim compared with Filgrastim after autologous hematopoietic peripheral blood stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2006;34(3):382-388. doi:10.1016/j.exphem.2005.11.013
291. Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy—results of a randomized trial. *Ann Hematol*. 2003;82(8):469-475. doi:10.1007/s00277-003-0695-0
292. Nj C, Jr S, Gd L, et al. A randomized study of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus placebo and G-CSF for patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma undergoing autologous bone marrow transplantation. *Blood*. 1994;83(10). Accessed June 23, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7514046/>
293. Davis M, Hui D, Davies A, et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):8097-8107. doi:10.1007/s00520-021-06437-w
294. Lillevang ST, Andersen CB, Schmidt KG, Riisom K. [Transfusion-associated graft-vs-host disease in a patient with Hodgkin's disease]. *Ugeskr Laeger*. 1992;154(43):2979-2980.
295. Baglin TP, Joysey VC, Horsford J, Johnson RT, Broadbent V, Marcus RE. Transfusion-associated graft-versus-host disease in patients with Hodgkin's disease and T cell lymphoma. *Transfus Med*. 1992;2(3):195-199. doi:10.1111/j.1365-3148.1992.tb00155.x
296. Decoste SD, Boudreaux C, Dover JS. Transfusion-associated graft-vs-host disease in patients with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Arch Dermatol*. 1990;126(10):1324-1329.
297. Haverkamp H, Böll B, Eichenauer DA, et al. Impact of Bleomycin and Vincristine Dose Reductions in Patients With Advanced Hodgkin Lymphoma Treated With BEACOPP: An Analysis of the German Hodgkin Study Group HD12 and HD15 Trials. *J Clin Oncol*. 2015;33(22):2430-2436. doi:10.1200/JCO.2014.60.4264
298. Aisner J, Wiernik PH, Pearl P. Pregnancy outcome in patients treated for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):507-512. doi:10.1200/JCO.1993.11.3.507
299. Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1999;33(1):29-33. doi:10.1002/(sici)1096-911x(199907)33:1<29::aid-mpo6>3.0.co;2-2
300. Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, et al. Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet*. 1998;62(1):45-52. doi:10.1086/301677
301. Chow EJ, Kaminen A, Daling JR, et al. Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(10):887-894. doi:10.1001/archpediatrics.2009.111

302. Green DM, Sklar CA, Boice JD, et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(14):2374-2381. doi:10.1200/JCO.2008.21.1839
303. Janov AJ, Anderson J, Cella DF, et al. Pregnancy outcome in survivors of advanced Hodgkin disease. *Cancer.* 1992;70(3):688-692. doi:10.1002/1097-0142(19920801)70:3<688::aid-cncr2820700325>3.0.co;2-v
304. Behringer K, Müller H, Görgen H, et al. Sexual quality of life in Hodgkin Lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group. *Br J Cancer.* 2013;108(1):49-57. doi:10.1038/bjc.2012.550
305. Anderson RA, Remedios R, Kirkwood AA, et al. Determinants of ovarian function after response-adapted therapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma (RATHL): a secondary analysis of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1328-1337. doi:10.1016/S1470-2045(18)30500-X
306. Balcerek M, Behringer K, Borgmann-Staudt A, et al. Indikation und Durchführung fertilitätsprotektiver Massnahmen bei onkologischen und nicht-onkologischen Erkrankungen. *Literatur.*:194.
307. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD008018. doi:10.1002/14651858.CD008018.pub3
308. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, et al. Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2011;306(3):269-276. doi:10.1001/jama.2011.991
309. Demeestere I, P B, Fa P, et al. No Evidence for the Benefit of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist in Preserving Ovarian Function and Fertility in Lymphoma Survivors Treated With Chemotherapy: Final Long-Term Report of a Prospective Randomized Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(22). doi:10.1200/JCO.2015.65.8864
310. Karimi Zarchi M, Forat-Yazdi M, Nakhai-Moghadam M, Teimoori, S, Soltani H. Ovarian function preservation by GnRH agonists during chemotherapy with cyclophosphamide in breast cancer patients- A double blind randomized control trial clinical. *Iranian Journal of Reproductive Medicine.* 2012(10).
311. Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117(3):561-567. doi:10.1007/s10549-009-0313-5

312. Wilson C, Gossiel F, Leonard R, et al. Goserelin, as an ovarian protector during (neo)adjuvant breast cancer chemotherapy, prevents long term altered bone turnover. *Journal of Bone Oncology*. 2016;5(1):43-49. doi:10.1016/j.jbo.2016.02.003
313. Blumenfeld Z, Zur H, Mischari O, Schultz N, Balbir-Gurman A. Cotreatment with GnRHagonist before and in parallel to gonadotoxic chemotherapy significantly preserves fertility and increases pregnancy rate in addition to cyclic ovarian function. In: *Reproductive Sciences*. Thousand Oaks; 2014.
314. Donnez J, Dolmans MM. Preservation of fertility in females with haematological malignancy. *Br J Haematol*. 2011;154(2):175-184. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08723.x
315. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1503-1513. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.03.030
316. von Wolff M, Donnez J, Hovatta O, et al. Cryopreservation and autotransplantation of human ovarian tissue prior to cytotoxic therapy--a technique in its infancy but already successful in fertility preservation. *Eur J Cancer*. 2009;45(9):1547-1553. doi:10.1016/j.ejca.2009.01.029
317. Holoch P, Wald M. Current options for preservation of fertility in the male. *Fertil Steril*. 2011;96(2):286-290. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.06.028
318. Hsiao W, Pj S, Ec O, et al. Successful treatment of postchemotherapy azoospermia with microsurgical testicular sperm extraction: the Weill Cornell experience. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(12). doi:10.1200/JCO.2010.33.7808
319. Behringer K, Wildt L, Mueller H, et al. No protection of the ovarian follicle pool with the use of GnRH-analogues or oral contraceptives in young women treated with escalated BEACOPP for advanced-stage Hodgkin lymphoma. Final results of a phase II trial from the German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2052-2060. doi:10.1093/annonc/mdq066
320. Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology*. 2007;12(2):141-147. doi:10.1080/10245330600954072
321. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009;91(3):694-697. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.044
322. Blumenfeld Z, Avivi I, Eckman A, Epelbaum R, Rowe JM, Dann EJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist decreases chemotherapy-induced gonadotoxicity and premature ovarian failure in young female patients with Hodgkin lymphoma. *Fertil Steril*. 2008;89(1):166-173. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.02.010
323. Castelo-Branco C, Nomdedeu B, Camus A, Mercadal S, Martínez de Osaba MJ, Balasch J. Use of gonadotropin-releasing hormone agonists in patients with Hodgkin's disease for preservation

- of ovarian function and reduction of gonadotoxicity related to chemotherapy. *Fertil Steril.* 2007;87(3):702-705. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.10.004
324. Nitzschke M, Raddatz J, Bohlmann MK, Stute P, Strowitzki T, von Wolff M. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(1):83-88. doi:10.1007/s00404-009-1308-5
325. Huser M, Crha I, Ventruba P, et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin lymphoma patients. *Hum Reprod.* 2008;23(4):863-868. doi:10.1093/humrep/den005
326. Behringer K, Thielen I, Mueller H, et al. Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol.* 2012;23(7):1818-1825. doi:10.1093/annonc/mdr575
327. Beck-Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):553-561. doi:10.1093/humupd/dmn041
328. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):543-552. doi:10.1093/humupd/dmn022
329. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med.* 2017;377(17):1657-1665. doi:10.1056/NEJMra1614676
330. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffer E, Fehm T, Lang P, Schwarze CP. Fertility preservation in girls and adolescents before chemotherapy and radiation - review of the literature. *Klin Padiatr.* 2011;223(3):126-130. doi:10.1055/s-0031-1275292
331. Shaw JM, Bowles J, Koopman P, Wood EC, Trounson AO. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod.* 1996;11(8):1668-1673. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a019467
332. Seshadri T, Gook D, Lade S, et al. Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br J Cancer.* 2006;94(7):1007-1010. doi:10.1038/sj.bjc.6603050
333. Bittinger SE, Nazaretian SP, Gook DA, Parmar C, Harrup RA, Stern CJ. Detection of Hodgkin lymphoma within ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2011;95(2):803.e3-6. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1068
334. Meirow D, Hardan I, Dor J, et al. Searching for evidence of disease and malignant cell contamination in ovarian tissue stored from hematologic cancer patients. *Hum Reprod.* 2008;23(5):1007-1013. doi:10.1093/humrep/den055

335. Agarwal A, Ranganathan P, Kattal N, et al. Fertility after cancer: a prospective review of assisted reproductive outcome with banked semen specimens. *Fertil Steril.* 2004;81(2):342-348. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.07.021
336. Bahadur G, Ling KLE, Hart R, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod.* 2002;17(12):3157-3161. doi:10.1093/humrep/17.12.3157
337. Tc B, Ff P, P Q, A I, E B. Sperm banking for male cancer patients: social and semen profiles. *International braz j urol: official journal of the Brazilian Society of Urology.* 2009;35(2). doi:10.1590/s1677-55382009000200009
338. Chung K, Irani J, Knee G, Efymow B, Blasco L, Patrizio P. Sperm cryopreservation for male patients with cancer: an epidemiological analysis at the University of Pennsylvania. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113 Suppl 1:S7-11. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.11.024
339. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1622-1628. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.03.013
340. Gandini L, Lombardo F, Salacone P, et al. Testicular cancer and Hodgkin's disease: evaluation of semen quality. *Human Reproduction.* 2003;18(4):796-801. doi:10.1093/humrep/deg163
341. Rueffer U, Breuer K, Josting A, et al. Male gonadal dysfunction in patients with Hodgkin's disease prior to treatment. *Ann Oncol.* 2001;12(9):1307-1311. doi:10.1023/a:1012464703805
342. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1795-1801. doi:10.1093/annonc/mdn376
343. Viviani S, Ragni G, Santoro A, et al. Testicular dysfunction in Hodgkin's disease before and after treatment. *Eur J Cancer.* 1991;27(11):1389-1392. doi:10.1016/0277-5379(91)90017-8
344. Turner J, Zapart S, Pedersen K, et al. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of adults with cancer. *Psychooncology.* 2005;14(3):159-173. doi:10.1002/pon.897
345. Rodin G, Zimmermann C, Mayer C, et al. Clinician-patient communication: evidence-based recommendations to guide practice in cancer. *Curr Oncol.* 2009;16(6):42-49. doi:10.3747/co.v16i6.432
346. Devine EC, Westlake SK. The effects of psychoeducational care provided to adults with cancer: meta-analysis of 116 studies. *Oncol Nurs Forum.* 1995;22(9):1369-1381.
347. Baile WF, Lenzi R, Kudelka AP, et al. Improving physician-patient communication in cancer care: outcome of a workshop for oncologists. *J Cancer Educ.* 1997;12(3):166-173. doi:10.1080/08858199709528481
348. Siminoff LA, Fetting JH, Abeloff MD. Doctor-patient communication about breast cancer adjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 1989;7(9):1192-1200. doi:10.1200/JCO.1989.7.9.1192

349. Luker KA, Beaver K, Leinster SJ, Owens RG. Information needs and sources of information for women with breast cancer: a follow-up study. *J Adv Nurs*. 1996;23(3):487-495. doi:10.1111/j.1365-2648.1996.tb00010.x
350. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(3):182-192. doi:10.1093/jnci/94.3.182
351. Rick O. Kognitive Dysfunktion bei Krebspatienten. *Focus Onkologie*. 2017;(20):34-37.
352. Rueffer J, Dimeo F, Fischer I, Horneber M, Weis J. Fatigue – das tumorbedingte Erschöpfungssyndrom. *Psychoonkologie in Forschung und Praxis*.:33-44.
353. Kuhnt S. *Fatigue Therapiemanual*. Deutsche Fatigue Gesellschaft e.V. (DFaG); 2017.
354. Kreissl S, Mueller H, Goergen H, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1453-1462. doi:10.1016/S1470-2045(16)30093-6
355. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD006145. doi:10.1002/14651858.CD006145.pub3
356. Atlas der Krebsinzidenz und Krebsmortalität der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland. Published online 2012.
357. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. Published online 2013.
358. Bürger W. Positive und gesundheitsförderliche Aspekte der Arbeit und ihre Bedeutung für Patienten in medizinischer Rehabilitation. *Zeitschrift für Gesundheitspsychologie*. 1998;(6):137-150.
359. de Boer AGEM, Verbeek JH a. M, Spelten ER, et al. Work ability and return-to-work in cancer patients. *Br J Cancer*. 2008;98(8):1342-1347. doi:10.1038/sj.bjc.6604302
360. McGrath PD, Hartigan B, Holewa H, Skarparis M. Returning to work after treatment for haematological cancer: findings from Australia. *Support Care Cancer*. 2012;20(9):1957-1964. doi:10.1007/s00520-011-1298-2
361. Roelen CAM, Koopmans PC, Groothoff JW, van der Klink JIL, Bültmann U. Return to Work After Cancer Diagnosed in 2002, 2005 and 2008. *J Occup Rehabil*. 2011;21(3):335-341. doi:10.1007/s10926-011-9319-z
362. Bartel S. Return to Work im Spannungsfeld zwischen Erwerbs- und Gesundheitsorientierung. *Rehabilitation*. 2019;(58):172-180.
363. Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;77(2):109-130. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.01.004



364. Radford JA, Eardley A, Woodman C, Crowther D. Follow up policy after treatment for Hodgkin's disease: too many clinic visits and routine tests? A review of hospital records. *BMJ*. 1997;314(7077):343-346.
365. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):1123-1130. doi:10.1200/JCO.1997.15.3.1123
366. Dryver ET, Jernström H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer*. 2003;89(3):482-486. doi:10.1038/sj.bjc.6601052
367. Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, et al. No survival benefit associated with routine surveillance imaging for Hodgkin lymphoma in first remission: a Danish-Swedish population-based observational study. *Br J Haematol*. 2016;173(2):236-244. doi:10.1111/bjh.13943
368. Basciano BA, Moskowitz C, Zelenetz AD. Impact of Routine Surveillance Imaging on the Outcome of Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2009;114(22):1558. doi:10.1182/blood.V114.22.1558.1558
369. Goldschmidt N, Or O, Klein M, Savitsky B, Paltiel O. The role of routine imaging procedures in the detection of relapse of patients with Hodgkin lymphoma and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2011;90(2):165-171. doi:10.1007/s00277-010-1044-8
370. Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4116-4122. doi:10.1200/JCO.2006.07.0409
371. Lee L, Pintilie M, Hodgson DC, Goss PE, Crump M. Screening mammography for young women treated with supradiaphragmatic radiation for Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(1):62-67. doi:10.1093/annonc/mdm440
372. Howell SJ, Searle C, Goode V, et al. The UK national breast cancer screening programme for survivors of Hodgkin lymphoma detects breast cancer at an early stage. *Br J Cancer*. 2009;101(4):582-588. doi:10.1038/sj.bjc.6605215
373. Swerdlow AJ, Cooke R, Bates A, et al. Breast cancer risk after supradiaphragmatic radiotherapy for Hodgkin's lymphoma in England and Wales: a National Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(22):2745-2752. doi:10.1200/JCO.2011.38.8835
374. Schellong G, Riepenhausen M, Ehlert K, et al. Breast Cancer in Young Women After Treatment for Hodgkin's Disease During Childhood or Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(1-2):3-9. doi:10.3238/arztebl.2014.0003
375. Almagro-Casado E, Sánchez A, Cantos B, Salas C, Pérez-Callejo D, Provencio M. Lung cancer and other second neoplasms after treatment of Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(1):99-106. doi:10.1007/s12094-015-1342-7



376. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3484-3494. doi:10.1200/JCO.2002.09.038
377. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3369-3377. doi:10.1200/JCO.2013.50.6832
378. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, et al. Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood.* 2002;100(6):1989-1996. doi:10.1182/blood-2002-02-0634
379. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Hagenbeek A, et al. Second cancer risk following Hodgkin's disease: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol.* 1994;12(2):312-325. doi:10.1200/JCO.1994.12.2.312
380. Franklin J, Eichenauer DA, Becker I, Monsef I, Engert A. Optimisation of chemotherapy and radiotherapy for untreated Hodgkin lymphoma patients with respect to second malignant neoplasms, overall and progression-free survival: individual participant data analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD008814. doi:10.1002/14651858.CD008814.pub2
381. Sud A, Thomsen H, Sundquist K, Houlston RS, Hemminki K. Risk of Second Cancer in Hodgkin Lymphoma Survivors and Influence of Family History. *J Clin Oncol.* 2017;35(14):1584-1590. doi:10.1200/JCO.2016.70.9709
382. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al. Second malignancies after treatment for laparotomy staged IA-IIIB Hodgkin's disease: long-term analysis of risk factors and outcome. *Blood.* 1996;87(9):3625-3632.
383. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(18):3440-3446. doi:10.1200/JCO.2003.07.160
384. Schonfeld SJ, Gilbert ES, Dores GM, et al. Acute myeloid leukemia following Hodgkin lymphoma: a population-based study of 35,511 patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(3):215-218. doi:10.1093/jnci/djj017
385. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol.* 2006;17(12):1749-1760. doi:10.1093/annonc/mdl302
386. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood.* 2014;123(11):1658-1664. doi:10.1182/blood-2013-07-512657
387. Litzow MR, Tarima S, Pérez WS, et al. Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;115(9):1850-1857. doi:10.1182/blood-2009-10-249128

388. Kayser S, Döhner K, Krauter J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011;117(7):2137-2145. doi:10.1182/blood-2010-08-301713
389. Henry-Amar M, Joly F. Late complications after Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1996;7 Suppl 4:115-126. doi:10.1093/annonc/7.suppl\_4.s115
390. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1990;322(1):7-13. doi:10.1056/NEJM199001043220102
391. Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1988;318(2):76-81. doi:10.1056/NEJM198801143180203
392. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):498-509. doi:10.1200/JCO.2000.18.3.498
393. Behringer K, Josting A, Schiller P, et al. Solid tumors in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 2004;15(7):1079-1085. doi:10.1093/annonc/mdh273
394. Schoenfeld JD, Mauch PM, Das P, et al. Lung malignancies after Hodgkin lymphoma: disease characteristics, detection methods and clinical outcome. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1813-1818. doi:10.1093/annonc/mdr551
395. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;110(11):2576-2586. doi:10.1002/cncr.23081
396. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, et al. *Systematic Review: Surveillance for Breast Cancer in Women Treated with Chest Radiation for Childhood, Adolescent, or Young Adult Cancer*. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2010. Accessed June 23, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK80298/>
397. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(1):25-31. doi:10.1093/jnci/85.1.25
398. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(13):971-980. doi:10.1093/jnci/95.13.971
399. Ibrahim EM, Abouelkhair KM, Kazkaz GA, Elmasri OA, Al-Foheidi M. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012;12(1):197. doi:10.1186/1471-2407-12-197
400. Moskowitz CS, Chou JF, Wolden SL, et al. Breast cancer after chest radiation therapy for childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2217-2223. doi:10.1200/JCO.2013.54.4601

401. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. *JAMA*. 1993;270(16):1949-1955.
402. Conway JL, Connors JM, Tyldesley S, et al. Secondary Breast Cancer Risk by Radiation Volume in Women With Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(1):35-41. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.10.004
403. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, et al. Breast cancer risk in female survivors of Hodgkin's lymphoma: lower risk after smaller radiation volumes. *J Clin Oncol*. 2009;27(26):4239-4246. doi:10.1200/JCO.2008.19.9174
404. Wolden SL, Hancock SL, Carlson RW, Goffinet DR, Jeffrey SS, Hoppe RT. Management of breast cancer after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):765-772. doi:10.1200/JCO.2000.18.4.765
405. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):487-497. doi:10.1200/JCO.2000.18.3.487
406. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(2):75-89. doi:10.3322/canjclin.57.2.75
407. Ng A, Constine LS, Advani R, et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer*. 2010;34(3):211-227. doi:10.1016/j.currprobcancer.2010.04.007
408. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin lymphoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(9):1020-1058. doi:10.6004/jnccn.2011.0086
409. Alm El-Din MA, Hughes KS, Finkelstein DM, et al. Breast Cancer After Treatment of Hodgkin's Lymphoma: Risk Factors That Really Matter. *International Journal of Radiation Oncology\*Biolog\*Physic*s. 2009;73(1):69-74. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.03.066
410. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148(9):671-679. doi:10.7326/0003-4819-148-9-200805060-00007
411. Ng AK, Garber JE, Diller LR, et al. Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(18):2282-2288. doi:10.1200/JCO.2012.46.5732
412. Krul IM, Winden AWJO van, Aleman BMP, et al. Breast Cancer Risk After Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Influence of Gonadal Hormone Exposure. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2017;99(4):843-853. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.07.016
413. Youn P, Li H, Milano MT, Stovall M, Constine LS, Travis LB. Long-term survival among Hodgkin's lymphoma patients with gastrointestinal cancer: a population-based study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):202-208. doi:10.1093/annonc/mds218

414. Doporučené postupy České kardiologické společnosti | Česká kardiologická společnost. Accessed June 27, 2022. <https://www.kardio-cz.cz/doporucene-postupy-ceske-kardiologicke-spolecnosti-460/>
415. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):206-214. doi:10.1093/jnci/djk029
416. Andersson A, Näslund U, Tavelin B, Enblad G, Gustavsson A, Malmer B. Long-term risk of cardiovascular disease in Hodgkin lymphoma survivors--retrospective cohort analyses and a concept for prospective intervention. *Int J Cancer.* 2009;124(8):1914-1917. doi:10.1002/ijc.24147
417. Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood.* 2010;116(13):2237-2240. doi:10.1182/blood-2010-01-263764
418. Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. *Blood.* 2011;117(2):412-418. doi:10.1182/blood-2010-06-291328
419. van Leeuwen FE, Ng AK. Long-term risk of second malignancy and cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):323-330. doi:10.1182/asheducation-2016.1.323
420. Kleikamp G, Schnepfer U, Körfer R. Coronary artery and aortic valve disease as a long-term sequel of mediastinal and thoracic irradiation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;45(1):27-31. doi:10.1055/s-2007-1013679
421. Heidenreich PA, Schnittger I, Strauss HW, et al. Screening for coronary artery disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):43-49. doi:10.1200/JCO.2006.07.0805
422. Küpeli S, Hazirolan T, Varan A, et al. Evaluation of coronary artery disease by computed tomography angiography in patients treated for childhood Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1025-1030. doi:10.1200/JCO.2009.25.2627
423. Avilés A, Neri N, Nambo JM, Huerta-Guzman J, Talavera A, Cleto S. Late cardiac toxicity secondary to treatment in Hodgkin's disease. A study comparing doxorubicin, epirubicin and mitoxantrone in combined therapy. *Leuk Lymphoma.* 2005;46(7):1023-1028. doi:10.1080/10428190500063229
424. Heidenreich PA, Hancock SL, Vagelos RH, Lee BK, Schnittger I. Diastolic dysfunction after mediastinal irradiation. *Am Heart J.* 2005;150(5):977-982. doi:10.1016/j.ahj.2004.12.026
425. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA.* 2003;290(21):2831-2837. doi:10.1001/jama.290.21.2831

426. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3139-3148. doi:10.1200/JCO.2004.09.109
427. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(8):1486-1493. doi:10.1080/10428190802140873
428. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby S, et al. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *National Cancer Institute Journal (Print).* 2015;107(4). doi:10.1093/jnci/djv008
429. Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection, and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am.* 1995;1(1):33-42.
430. Lee CK, Aeppli D, Nierengarten ME. The need for long-term surveillance for patients treated with curative radiotherapy for Hodgkin's disease: University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(1):169-179. doi:10.1016/s0360-3016(00)00647-7
431. Reinders JG, Heijmen BJ, Olofsen-van Acht MJ, van Putten WL, Levendag PC. Ischemic heart disease after mantlefield irradiation for Hodgkin's disease in long-term follow-up. *Radiother Oncol.* 1999;51(1):35-42. doi:10.1016/s0167-8140(99)00026-2
432. van Nimwegen F, Ntentas G, Darby S, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood.* 2017;129(16):2257-2265. doi:10.1182/blood-2016-09-740332
433. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ.* 2009;339:b4606. doi:10.1136/bmj.b4606
434. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol.* 2015;2(11):e492-502. doi:10.1016/S2352-3026(15)00153-2
435. King V, Constine LS, Clark D, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(4):881-889. doi:10.1016/s0360-3016(96)00295-7
436. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer.* 2009;101(4):575-581. doi:10.1038/sj.bjc.6605191
437. Bethge W, Guggenberger D, Bamberg M, Kanz L, Bokemeyer C. Thyroid toxicity of treatment for Hodgkin's disease. *Ann Hematol.* 2000;79(3):114-118. doi:10.1007/s002770050565

438. Illés A, Bíró E, Miltényi Z, et al. Hypothyroidism and thyroiditis after therapy for Hodgkin's disease. *Acta Haematol.* 2003;109(1):11-17. doi:10.1159/000067269
439. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1991;325(9):599-605. doi:10.1056/NEJM199108293250902
440. Michaelson EM, Chen YH, Silver B, et al. Thyroid malignancies in survivors of Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):636-641. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.11.237
441. Ng AK, Li S, Neuberg D, et al. A prospective study of pulmonary function in Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol.* 2008;19(10):1754-1758. doi:10.1093/annonc/mdn284
442. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7614-7620. doi:10.1200/JCO.2005.02.7243
443. Villani F, Viola G, Vismara C, et al. Lung function and serum concentrations of different cytokines in patients submitted to radiotherapy and intermediate/high dose chemotherapy for Hodgkin's disease. *Anticancer Res.* 2002;22(4):2403-2408.
444. Hirsch A, Vander Els N, Straus DJ, et al. Effect of ABVD chemotherapy with and without mantle or mediastinal irradiation on pulmonary function and symptoms in early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1996;14(4):1297-1305. doi:10.1200/JCO.1996.14.4.1297
445. Madabhavi I, Modi G, Patel A, Anand A, Panchal H, Parikh S. Pulmonary toxicity following bleomycin use: A single-center experience. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(3):466-470. doi:10.4103/0973-1482.204887
446. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest.* 2001;120(2):617-624. doi:10.1378/chest.120.2.617
447. Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, Hoppe RT, Olshen RA. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function: results of a prospective study. *J Clin Oncol.* 1994;12(2):297-305. doi:10.1200/JCO.1994.12.2.297
448. Sun HL, Atenafu EG, Tsang R, et al. Bleomycin pulmonary toxicity does not adversely affect the outcome of patients with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2017;58(11):2607-2614. doi:10.1080/10428194.2017.1307980
449. Baxter NN, Sutradhar R, DelGuidice ME, et al. A population-based study of rates of childbirth in recurrence-free female young adult survivors of non-gynecologic malignancies. *BMC Cancer.* 2013;13:30. doi:10.1186/1471-2407-13-30
450. Brämswig JH, Riepenhausen M, Schellong G. Parenthood in adult female survivors treated for Hodgkin's lymphoma during childhood and adolescence: a prospective, longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):667-675. doi:10.1016/S1470-2045(15)70140-3



451. De Bruin ML, Huisbrink J, Hauptmann M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;111(1):101-108. doi:10.1182/blood-2007-05-090225
452. Franchi-Rezgui P, Rousselot P, Espié M, et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Hematol J*. 2003;4(2):116-120. doi:10.1038/sj.thj.6200248
453. Haukvik UKH, Dieset I, Bjørro T, Holte H, Fosså SD. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17(9):1428-1433. doi:10.1093/annonc/mdl149
454. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):291-299. doi:10.1200/JCO.2011.37.1989
455. van der Kaaij MAE, van Echten-Arends J, Heutte N, et al. Cryopreservation, semen use and the likelihood of fatherhood in male Hodgkin lymphoma survivors: an EORTC-GELA Lymphoma Group cohort study. *Human Reproduction*. 2014;29(3):525-533. doi:10.1093/humrep/det430
456. Behringer K, Breuer K, Reineke T, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7555-7564. doi:10.1200/JCO.2005.08.138
457. Falorio S, Biasoli I, Luminari S, et al. Risk factors for impaired gonadal function in female Hodgkin lymphoma survivors: final analysis of a retrospective multicenter joint study from Italian and Brazilian Institutions. *Hematol Oncol*. 2013;31(2):72-78. doi:10.1002/hon.2029
458. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2012;118(7):1933-1939. doi:10.1002/cncr.26403
459. Kiserud CE, Fosså A, Bjørro T, Holte H, Cvancarova M, Fosså SD. Gonadal function in male patients after treatment for malignant lymphomas, with emphasis on chemotherapy. *Br J Cancer*. 2009;100(3):455-463. doi:10.1038/sj.bjc.6604892
460. Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update*. 2001;7(4):363-369. doi:10.1093/humupd/7.4.363
461. Kulkarni SS, Sastry PS, Saikia TK, Parikh PM, Gopal R, Advani SH. Gonadal function following ABVD therapy for Hodgkin's disease. *Am J Clin Oncol*. 1997;20(4):354-357. doi:10.1097/00000421-199708000-00006
462. D P, F R, G F, et al. Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(2). doi:10.1093/humrep/dev310



463. Ash P. The influence of radiation on fertility in man. *Br J Radiol.* 1980;53(628):271-278.  
doi:10.1259/0007-1285-53-628-271

## Přílohy

---

**Příloha A:** Hodnocení Doporučeného postupu „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom, Version 3.0, Oktober 2020. AWMF – Registernummer: 018/029OL“ standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013).

**Příloha B:** Hodnocení Doporučeného postupu „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom, Version 3.0, Oktober 2020. AWMF – Registernummer: 018/029OL“: Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013). (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

**Příloha C:** Změny oproti původním doporučením

**Příloha D:** Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

## Příloha A

**Hodnocení doporučeného postupu „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom, Version 3.0, Oktober 2020. AWMF – Registernummer: 018/0290L“ standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Ličeník et al., 2013)**

### Hodnotitelé:

1. MUDr. Lucia Kantorová (LK)
2. PhDr. Petra Bůřilová, BBA (PB)
3. MUDr. Lenka Henzlová (LH)

1. DOMÉNA – RÁMEC A ÚČEL		LK	PB	LH
1	Celkové cíle doporučeného postupu jsou specificky popsány.	7	7	7
2	Zdravotní otázky, na které doporučený postup odpovídá, jsou konkrétně popsány.	6	7	7
3	Populace (pacienti, veřejnost atd.), pro kterou je doporučený postup určen, je konkrétně popsána.	7	7	7
2. DOMÉNA – ZAPOJENÍ ZAJINTERESOVANÝCH OSOB				
4	Součástí skupiny pro tvorbu doporučeného postupu jsou odborníci ze všech relevantních oborů	6	6	6
5	Je brán zřetel na názory a preference cílové populace (pacienti, veřejnost atd.).	7	7	7
6	Skupina cílových uživatelů je v doporučeném postupu jasně definována.	7	7	7
3. DOMÉNA – PŘÍSNOST TVORBY				
7	Pro vyhledávání důkazů bylo použito systematických metod.	6	6	7
8	Kritéria pro výběr důkazů jsou jasně popsána.	4	6	3
9	Silné stránky i omezení souboru důkazů jsou jasně popsány.	6	6	7
10	Metody pro formulaci doporučení jsou jasně popsány.	6	5	6

11	Při tvorbě doporučení byly zváženy přínosy, vedlejší účinky a rizika intervencí.	4	6	3
12	Mezi doporučeními a důkazy je explicitní vztah.	7	7	7
13	Doporučený postup byl před publikováním podroben nezávislé odborné oponentuře.	7	7	7
14	Je uveden postup aktualizace doporučeného postupu.	6	6	5
4. DOMÉNA – SROZUMITELNOST				
15	Doporučení jsou přesná a jednoznačná.	6	6	7
16	Jsou jasně popsány různé možnosti péče o jednotlivé stavy nebo zdravotní problémy.	7	7	7
17	Klíčová doporučení jsou snadno rozpoznatelná.	7	7	7
5. DOMÉNA – POUŽITELNOST				
18	Doporučený postup popisuje podpůrné nástroje a překážky jeho aplikace.	1	5	1
19	Doporučený postup nabízí návod a/nebo nástroje pro zavádění doporučení do praxe.	6	5	6
20	Byly zváženy možné dopady zavedení doporučení na zdroje.	2	5	1
21	Doporučený postup uvádí kritéria pro monitorování a/nebo audit.	7	7	7
6. DOMÉNA – EDIČNÍ NEZÁVISLOST				
22	Názory instituce poskytující finanční prostředky pro tvorbu doporučeného postupu neovlivnily jeho obsah.	7	7	7
23	Byly zaznamenány a řešeny konkurenční zájmy členů skupiny pro tvorbu doporučeného postupu.	7	7	7
Celkové hodnocení		7	7	7

## Příloha B

### Hodnocení doporučeného postupu „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom, Version 3.0, Oktober 2020. AWMF – Registernummer: 018/0290L“

Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Ličeník et al., 2013)

Guideline (klinická) otázka	Doporučený postup		
	Ano	Nevím	Ne
<b>Celkově vzato, doporučení je přijatelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V kontextu České republiky je německé KDP přijatelné a v souladu s českým prostředím.		
<b>Celkově vzato, doporučení je použitelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Adoptovaný KDP je použitelný v kontextu České republiky.		

## Příloha C

Proces adaptace zdrojového KDP do českého zdravotnického prostředí probíhal na osmnácti online schůzkách vždy s účastí alespoň dvou třetin pracovního týmu, kde proběhla diskuse a návrhy pro úpravy doporučení. Ty byly následně zapracovány do konkrétního návrhu změny znění doporučení a odůvodnění a změna připomínkována a odsouhlasena v týmu. U doporučení označených v původním dokumentu jako EK a 0 pro změnu (adaptaci) stačila shoda a odsouhlasení týmem. U doporučení síly A a B, tj. těch založených na vědeckých důkazech, byly změny prováděny vždy v rámci možné interpretace důkazů zahrnutých ve zdrojovém KDP nebo ručním dohledáním a vyhodnocením aktualizací jednotlivých systematických review a randomizovaných kontrolovaných studií s delším sledováním. Při adaptaci jsme také vycházeli z doporučeného postupu Britské společnosti pro hematologii (British Society for Haematology) „Guideline for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma“, který byl publikován v únoru 2022.

Pro transparentnost níže uvádíme seznam doporučení zdrojového KDP (první sloupec), odpovídající doporučení v KDP s vyznačením případných změn (druhý sloupec) a odůvodnění změny (třetí sloupec). Dále také prezentujeme GRADE hodnocení jistoty důkazů doplněných studií (pod tabulkou).

Původní doporučení (AWMF)	Odpovídající doporučení v KDP	Popis a odůvodnění změny
3.1,2,4,6,8–10,12,14	1.1,2,4,6,8–10,12,14	Bez změny
3.3. Histologická diagnóza <b>se má</b> stanovit provedením biopsie celé lymfatické uzliny, nebo jiného primárně postiženého orgánu.	1.3. Histologická diagnóza <b>se má</b> stanovit provedením biopsie celé lymfatické uzliny, nebo <b>dostatečné biopsie</b> jiného primárně postiženého orgánu.	Lépe vystihuje skutečnost (je obsahem komentáře v „Langversion“)
3.5. Při stanovení histologické diagnózy Hodgkinova lymfomu <b>se má</b> usilovat o posudek referenčním patologem.	1.5. Při stanovení histologické diagnózy Hodgkinova lymfomu <b>se má</b> usilovat o posudek (2.čtení) referenčním patologem.	V ČR jsme zvyklí hovořit více o tzv. 2. čtení než o referenčním patologovi, nicméně 2. čtení je de facto obsahem komentáře v „Langversion“
3.7. Vyšetření v rámci iniciační diagnostiky <b>mají</b> obsahovat anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, zobrazovací metody (CT s kontrastní látkou v rozsahu krku, hrudníku, břicha, rentgen hrudníku, sonografii a PET/CT).	1.7. Vyšetření v rámci iniciační diagnostiky <b>mají</b> obsahovat anamnézu, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření, zobrazovací metody (CT s kontrastní látkou v rozsahu krku, hrudníku, břicha, rentgen hrudníku, sonografii a PET/CT <b>dle dostupnosti v individuálních případech taktéž MRI nebo PET/MRI</b> ).	Úprava je v souladu s komentářem v „Langversion“
3.11. Před zahájením terapie <b>mají být</b> provedena vyšetření orgánů, které mohou být postiženy toxicitou léčby (EKG, Echokardiogram, spirometrie, TSH, gonadální funkce).	1.11. Před zahájením terapie <b>mají být</b> provedena vyšetření orgánů, které mohou být postiženy toxicitou léčby (EKG, Echokardiogram, spirometrie <b>včetně difuze CO, TSH, FT4</b> ).	Úprava je kompatibilní s komentářem v „Langversion“.

3.13. STADIUM I: Postižení jedné oblasti/regionu lymfatických uzlin <b>nebo</b> postižení jediné lokality mimo lymfatický systém.	1.13. STADIUM I: Postižení jedné oblasti/regionu lymfatických uzlin <b>nebo</b> postižení jediné lokality mimo lymfatický systém ( <b>extralymfatické</b> ).	Úprava je kompatibilní s komentářem v „Langversion“.
3.13. STADIUM III: Postižení dvou a více oblastí/regionů lymfatických uzlin, potažmo orgánů mimo lymfatický systém na obou stranách bránice.	1.13. STADIUM III: Postižení dvou a více oblastí/regionů lymfatických uzlin/ <b>extranodálního postižení na obou stranách bránice</b> .	Úprava je kompatibilní s komentářem v „Langversion“.
3.15. Iničiální PET/CT <b>by měla</b> být použita k plánování ozáření.	1.15 Iničiální PET/CT <b>by měla</b> být použita k plánování <b>involved site ozáření</b> . <b>V případě její nedostupnosti je akceptovatelná i jiná zobrazovací metoda (CT optimálně s kontrastem, MRI apod)</b> .	1) V doložených studiích je sice rozdíl mezi CT a PET/CT, ale není uveden dopad na OS, PFS. 2) Zpřesnění PET/CT je uváděno v kontextu RT typu involved site. 3) Doplnění není v rozporu s obsahem klinických studií.
Kapitola 3.5 Psychoonkologická diagnostika	Kapitola nebyla v KDP použita	
5.1.	3.1	Bez změny
5.2. U pacientů s Hodgkinovým lymfomem časného stadia má být podána kombinovaná chemo-radioterapie.	3.2. U pacientů s klasickým Hodgkinovým lymfomem (CHL) časného stadia má být podána kombinovaná chemo-radioterapie.	Síla A Plyne z kontextu studií (v jejich době NLPHL definován nebyl).
5.3	3.3.	Bez změny
5.4. U pacientů s Hodgkinovým lymfomem časného stadia se má podat chemoterapie ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin a Dacarbazin).	U pacientů s <b>klasickým</b> Hodgkinovým lymfomem časného stadia se má podat chemoterapie ABVD (Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin a Dacarbazin).	Síla A Dtto
5.5.	3.5.	Bez změny
5.6.	3.6	Bez změny
5. 7. Cílové objemy radioterapie po ukončení chemoterapie u Hodgkinova lymfomu časného stadia <b>mají</b> odpovídat „involved-site“ (IS-) radioterapii.	3. 7. Cílové objemy radioterapie po ukončení chemoterapie u <b>klasického</b> Hodgkinova lymfomu časného stadia <b>mají</b> odpovídat „involved-site“ (IS-) radioterapii.	Síla A dtto
5.8–5.11	3.8–3.11	Bez změny
5.12 PET/CT <b>má být</b> provedena po 2 cyklech ABVD.	3.12 PET/CT má být provedena po 2 cyklech ABVD <b>nebo po 2 cyklech ABVD a radioterapii, pokud se neuvažuje o PET-řízené léčbě</b> .	V citovaných studiích je hodnocení po dvou cyklech vázáno na případné vynechání radioterapie, což není tento případ. Nové



		znění není v rozporu s komentářem „Langversion“ a doloženými studiemi.
5.13, 5.14	3.13, 3.14	Bez změny
6.1	4.1	Bez změny
6.2	Nebylo v KDP použito.	Síla A V kontextu změn bodů 6.3. a 6.4. lze 6.2. vypustit
6.3 Pacienti ≤ 60 let věku s iniciální diagnózou Hodgkinova lymfomu intermediárního stadia mají být léčeni chemoterapií sestávající ze dvou cyklů BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> následovaných dvěma cykly ABVD („2+2“).	4.2 Pacienti ≤ 60 let věku s iniciální diagnózou Hodgkinova lymfomu intermediárního stadia mají být léčeni chemoterapií sestávající dle PET odpovědi a individuálního hlediska lékaře/pacienta ze dvou cyklů BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> následovaných dvěma cykly ABVD („2+2“), <b>alternativně lze použít i opačné schéma (ABVD/BEACOPP) nebo 4 cykly ABVD (viz níže).</b> V případě iniciálního režimu eBEACOPP: 2x eBEACOPP + 2x ABVD (PET4 negativita – DS 1,2) 2x eBEACOPP + 2x ABVD + IS-RT 30 Gy (PET4 pozitivita – DS 3,4,5) V případě iniciálního režimu ABVD: 4x ABVD + IS-RT 30 Gy (PET2 negativita) 2x ABVD + 2x eBEACOPP + IS-RT 30 Gy (PET2 pozitivita)	Síla A Doporučení mírně upraveno a doplněno dle aktuálních studií (Borchmann 2021 a Andre 2017). Doporučení rozšířeno o další alternativy dle aktuálních britských guidelines (Follows, 2022).
6.4 V případě kontraindikace nebo odmítnutí eskalovaného BEACOPP by měla být zvolena chemoterapie sestávající ze čtyř cyklů ABVD (případně 2 cykly ABVD + 2 cykly AVD u pacientů > 60 let) jako nejbližší možnost.	4.3 V případě kontraindikace nebo odmítnutí BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> by měla být zvolena chemoterapie sestávající ze čtyř cyklů ABVD (případně 2 cykly ABVD + 2 cykly AVD nebo 4x AVD + IF/IS-RT u pacientů > 60 let) jako nejbližší možnost. <b>Alternativou může být i podání 2x ABVD + 2x AVD + IF/IS-RT 30 Gy nebo 4x AVD + 30 Gy IF/IS-RT.</b>	Síla B Doporučení mírně upraveno dle doplněných referencí.
6.5	4.4	Beze změny
6.6 V případě kompletní remise PET-negativní (Deauville-Score ≤ 3) po ukončení chemoterapie „2+2“ by měla být provedena konsolidační RT.	4.5 V případě kompletní remise PET-negativní (Deauville-Score < 3) po ukončení chemoterapie „2+2“ by se neměla provádět RT. <b>Pro Deauville score 3 je použít radioterapie na individuální úvaze (např. dle velikosti rezidua).</b>	Síla B Po pečlivém studiu zásadní práce Borchmann 2021 nelze akceptovat DS3 jako skupinu, která se dle této studie zářit nemá. Ve studii pacienti DS3 zářeni byli, jejich výsledky pak byly hodnoceny s nezářenými DS1-2. Na základě této studie nelze říci, že pacienti DS3 nemají být zářeni, a přitom dosáhnou stejných výsledků jako nezářeni DS1-2.
6.7–6.9	4.6–4.8	Beze změny
7.1	5.1	Beze změny

7.2 Dospělí pacienti bez významnějších komorbidit s pokročilým HL do 60 let <b>mají být</b> léčeni BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> .	5.2 Dospělí pacienti bez významnějších komorbidit s pokročilým HL <b>mají být</b> léčeni BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> (do 50 let) <b>nebo alternativně i ABVD nebo AVD-A. Výběr režimu se řídí dalšími rizikovými faktory a individuálním zvážením poměru risk/benefit.</b>	Zjemnění původního doporučení, změna není principiálně v rozporu s původním doporučením.
7.3 Počet cyklů se řídí podle výsledků interim PET/CT po dvou cyklech. PET/CT-negativní pacienti mají dostat 2 další cykly BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> , PET/CT-pozitivní pacienti mají dostat 4 další cykly eBEACOPP.	5.3. Počet cyklů se řídí podle výsledků interim PET/CT po dvou cyklech. V případě iniciálního režimu eBEACOPP: PET/CT-negativní (obvykle Deauville skóre 1–2) pacienti mají dostat 2 další cykly BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> , alternativně 4x ABVD PET/CT-pozitivní (Deauville skóre 4–5) pacienti mají dostat 4 další cykly eBEACOPP, pro pacienty Deauville skóre 3 je rozhodnutí variabilní. V případě iniciálního režimu 2x ABVD: PET/CT-negativní mají pacienti dostat další 4 cykly bez bleomycinu (AVD) PET/CT-pozitivní mají pacienti dostat 4x eBEACOPP	Britská společnost pro hematologii (British Society for Haematology) hodnotila systémem GRADE dostupné klinické studie, vypracovala a v roce 2022 publikovala doporučení (Guidelines for the first-line management of Classical Hodgkin Lymphoma). Tato doporučení připouštějí zahájení úvodní léčby také 2 cykly ABVD. Doporučení se opírá o výsledky dvou studií u pacientů s pokročilým HL (UK RATHL a US SWOG S0816).
De novo	5.4 Vhodnou alternativou chemoterapie u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia k léčbě ABVD je i léčba režimem 6x AVD-A.	Connors 2018 NEJM
7.4–7.9	5.5–5.10	Beze změny
8.1	6.1	Beze změny
8.2	6.2 U starších pacientů (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem časného stadia by měly být podány 2 cykly ABVD a následně radioterapie technikou „involved site“ (IS) v dávce 20 Gy. <b>Alternativně lze podat i 2x AVD + IS-RT 20 Gy (zejména u pacientů s plicní komorbiditou).</b>	Poněvadž mortalita asociovaná s léčbou bleomycinem je v populaci starších pacientů řádově vyšší, je pravděpodobné, že efekt bleomycinu na tumor je vyvážen právě touto toxicitou. Z tohoto důvodu je akceptovatelné úplné vynětí bleomycinu z kombinace ABVD u starších pacientů (Stamatoullas 2015, brit. Guidelines).
8.3. Starší pacienti (> 60 let) s HL intermediárního stadia <b>by měli</b> být léčeni 2 cykly ABVD a 2 cykly AVD, po kterých následuje radioterapie technikou „involved-site“ v dávce 30 Gy. BEACOPP by neměl být u této skupiny pacientů podáván.	6.3 Starší pacienti (> 60 let) s Hodgkinovým lymfomem intermediárního stadia by měli být léčeni 2 cykly ABVD a 2 cykly AVD, po kterých následuje radioterapie technikou „involved-site“ (IS-RT) v dávce 30 Gy <b>na místa původního postižení. Alternativně lze podat u komorbidních nemocných (zejména s plicní toxicitou) i 4x AVD + IS-RT 30 Gy.</b>	<b>Upraveno dle britských doporučení</b>

	BEACOPP by neměl být u této skupiny pacientů podáván.	
8.4. U starších pacientů (> 60 let) s HL intermediárního stadia <b>mohou být</b> jako alternativa k ABVD použity režim <b>PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine)</b> nebo jednotlivé substance jako například Gemcitabin následovaný lokalizovanou radioterapií PET+ reziduí lymfomu (> 1,5 cm).	6.4 Vyňato „PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin, Gemcitabine)	Vynechán režim PVAG, který se v ČR fakticky nepoužívá.
8.5. U fit starších pacientů (> 60 let) s HL pokročilého stadia <b>by měla</b> být použita polychemoterapie 2 cykly ABVD následována 4 až 6 cykly AVD nebo 6 až 8 cykly PVAG ihned následována lokalizovanou radioterapií větších zbytků lymfomu (> 1,5 cm) v dávce až do 30 Gy. BEACOPP <b>by neměl</b> být u této podskupiny podáván.	6.5 U fit starších pacientů (> 60 let) s HL pokročilého stadia by měla být použita polychemoterapie 2 cykly <b>ABVD následována 4 cykly AVD u PET2 negativních pacientů, u PET2 pozitivních nemocných je (po 2x ABVD) indikováno podání 4 cyklů ABVD/AVD (dle individuálního rizika).</b> Následně je indikována radioterapie na reziduum (> 1,5 cm <b>PET+</b> ) v dávce až do 30 Gy. BEACOPP by neměl být u této podskupiny podáván.	Doplnění je v souladu s klinickou praxí, jen více reflektuje individualitu v rámci skupiny nad 60 let. Doplnění ohledně PET+ rezidua je podloženo literaturou (Galimini 2020, JCO).
8.6-8.7	6.6-6.7	Beze změn
8.8 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinova lymfomu, kteří nejsou schopni vysokodávkované léčby s následnou autologní transplantací kmenových buněk, by se měla podat paliativní léčba konvenční chemoterapií.	6.8 U starších pacientů (> 60 let) s recidivou Hodgkinova lymfomu, kteří nejsou schopni vysokodávkované léčby s následnou autologní transplantací kmenových buněk, by se měla podat léčba konvenční chemoterapií, <b>může být zvážena cílená terapie BV, eventuálně inhibitory imunitních kontrolních bodů (PD-1).</b>	Paliativní léčba není jedinou možností léčby.
8.9-8.10	6.9-6.10	Beze změn
8.11-8.14	6.11	Zjednodušení a zkrácení, obsahově zůstává stejné
8.15. Pacienti s NLPHL stadia IA bez rizikových faktorů <b>mají být</b> léčeni výlučně radioterapií.	6.12 Pacienti s nodulárním lymfocytárním predominantním Hodgkinovým lymfomem (NLPHL) stadia IA bez rizikových faktorů mají být léčeni výlučně radioterapií, <b>jako alternativu lze také podat rituximab v monoterapii, v případě totální exstirpace lymfomu je možná i observace.</b>	
8.16 U pacientů s NLPHL stadia IA bez rizikových faktorů <b>má být</b> provedena radioterapie technikou	6.13 U pacientů s NLPHL stadia IA bez rizikových faktorů má být provedena radioterapie technikou „involved site“ (dávkou 30 Gy) <b>dle indikace radioterapeuta.</b>	Doplnění je v souladu s komentářem v „Langversion“

„involved-site“ (dávka 30 Gy).		
8.17 Pacienti s NPLHL, kteří nemají stádium IA bez rizikových faktorů, <b>mají být</b> léčeni stejným způsobem jako pacienti klasickým Hodgkinovým lymfomem odpovídajícího stadia (viz také doporučení v kapitolách 5, 6 a 7).	6.14 Pacienti s NPLHL, kteří nemají stádium IA bez rizikových faktorů, <b>mohou být léčeni režimy s rituximabem, včetně kombinace rituximab + chemoterapie (CHOP, ABVD, COP) obvykle do počtu 6 cyklů s následnou „involved site“ radioterapií.</b>	Doplnění je v souladu s aktuálními publikacemi a jinými uznávanými doporučeními.
8.18–8.31	6.15–6.28	Beze změn
9.1	7.1 K diagnóze a určení klinického stadia relabujícího nebo refrakterního Hodgkinova lymfomu má být provedena diagnostická CT s kontrastem, <b>preferováno je celotělové PET/CT vyšetření.</b>	Upřesnění
9.2	7.2 Pokud je pomocí CT nebo PET/CT zjištěn <b>suspektní relaps/progrese, respektive relabující nebo refrakterní Hodgkinův lymfom, je-li to možné,</b> má být provedeno histologické potvrzení (viz také kapitola „Diagnostika a stanovení klinického stadia“).	Upřesnění
9.3–9.10	7.3–7.10	Beze změn
9.11	7.11 Jako reindukční (salvage) terapii by měli pacienti dostat před vysokodávkovanou léčbou dva až tři cykly časově intenzifikované chemoterapie platinovým <b>nebo kombinovaným gemcitabinovým režimem.</b>	Jen změna formulace
9.12 a 9.13	Nebylo použito v tomto KDP	
9.14 a 9.15	7.12–7.13	Beze změn
9.16 Jako možnou alternativu k doporučení 9.15. <b>se může</b> u progresu po reindukci (salvage) podat léčba Brentuximab vedotinem.	7.14 Jako možnou alternativu se může u progresu po reindukci (salvage) podat léčba brentuximab vedotinem <b>nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).</b>	Dle (Kuruvilla et al. 2021; Lancet).
9.17	Nebylo použito v tomto KDP	
9.18, 9.19	7.15, 7.16	Beze změn
9.20	7.17 Vysoce riziková pacienta stran recidivy Hodgkinova lymfomu by měli dostat konsolidační léčbu <b>brentuximab vedotinem.</b>	<b>Síla doporučení B</b> Upraveno dle stávajícího SPC pro BV a v souladu s běžnou praxí v ČR, reference i obsah komentáře v Langversion odpovídá upravené formulaci.
9.21 a 9.22	Nebylo použito v tomto KDP	
9.23	7.18	Beze změn
9.24. Pacienti s relapsem po samotné radioterapii mohou být léčeni alternativně	7.19 Pacienti s relapsem po samotné radioterapii <b>mohou být</b> léčeni alternativně intenzivní konvenční chemoterapií (např.	

k autologní transplantaci intenzivní konvenční chemoterapií (např. BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> pro pacienty pod 60 let) a ozáření reziduí.	BEACOPP <sup>eskalovaný</sup> pro pacienty pod 60 let) a ozáření reziduí.	
9.25	7.20 Pacienti, u nichž nepřichází do úvahy transplantace, by měli být léčeni brentuximab vedotinem, chemoterapií, radioterapií, <b>nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).</b>	Dle (Kuruvilla et al. 2021; Lancet).
9.26	Nebylo použito v tomto KDP	
9.27	7.21 Pacienti s relapsem nebo progresí po vysokodávkované chemoterapii a autologní transplantaci kmenových buněk by měli být léčeni brentuximab vedotinem <b>nebo anti-PD1 (nivolumabem nebo pembrolizumabem).</b>	Dle (Kuruvilla et al. 2021; Lancet).
9.28–9.29	Nebylo použito v tomto KDP	
9.30 Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem, kteří už byli autologně transplntováni nebo jsou k autologní transplantaci nevhodní, kteří dosáhli po poslední léčbě alespoň parciální odpověď a jsou v dobrém celkovém stavu, <b>mohou</b> být léčeni přípravným režimem s redukovanou intenzitou a alogenní transplantací kmenových buněk. U těchto pacientů se zvláště doporučuje zařazení do klinické studie.	7.22 Pacienti s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem, kteří už byli autologně transplantováni nebo jsou k autologní transplantaci nevhodní, kteří dosáhli po poslední léčbě alespoň parciální odpověď a jsou v dobrém celkovém stavu, <b>mohou</b> být léčeni přípravným režimem s redukovanou intenzitou a alogenní transplantací kmenových buněk. U těchto pacientů se zvláště doporučuje zařazení do klinické studie. <b>Indikace, typ transplantace a volba přípravného režimu je v pravomoci transplantačního centra.</b>	Přeformulováno, obsahově stejné
	9.31 sloučeno	
9.31. Pacienti s relabujícím Hodgkinovým lymfomem, u kterých má být provedena alogenní transplantace a kteří nemají žádného HLA-shodného sourozence, <b>mohou</b> být transplantováni také za pomoci nepřibuzného nebo haploidentického dárce.		
10.1–10.2	8.1–8.2	Bez změny
10.3 Profylaktické podání antibiotik (ATB) je odvislé od schématu chemoterapie:	8.3–8.4 Profylaktické podání antibiotik (ATB) je odvislé od schématu chemoterapie: 1) ABVD: ATB profylaxe by neměla být rutinně doporučena	Rozděleno na dvě doporučení pro přehlednost. Nevýznamná úprava, lépe odpovídá zvyklostem v ČR.

1) ABVD: ATB profylaxe by neměla být rutinně doporučena 2) Celková délka léčby je dána, měla by být podána profylaxe flurochinolony skupiny 2 nebo 3 během fáze aplázie.	2) Celková délka léčby eBEACOPP je dána, měla by být podána profylaxe flurochinolony druhé nebo třetí generace během neutropenie.	
10.4	8.5–8.7	Rozděleno na tři doporučení pro přehlednost.
De novo	8.8 Při AVD-A terapii Hodgkinova lymfomu se mají podat G-CSF.	Dle studie ECHELON-1 Straus a nového 6letého follow-up.
10.5	8.9	Beze změny
10.6	8.10	Přeformulováno, obsahově stejné.
10.7 Vinca-Alkaloidy (např. vinkristin) mohou být příčinou jak periferních nervových poruch (svědění/brnění, pocit necitlivých rukou a nohou, bolesti), tak postižení autonomního nervového systému (např. zácpa, ileus, ortostatická hypotenze). Nejčastěji pacienti vyvíjejí senzickou neuropatii, která je závislá na dávce vinkristinu. Při nástupu těchto vedlejších účinků se má zvážit vysazení vinkristinu.	8.11 Při nástupu neuropatických vedlejších účinků v souvislosti s léčbou vinca-alkaloidy (např. vinkristinem) a brentuximab vedotinem se má zvážit jejich redukce dávky nebo vysazení.	Přeformulováno, obsahově stejné. Doplnění je v souladu s SPC uvedených léčiv. Doplnění brentuximab vedotinu reflektuje aktuální situaci v ČR.
10.8–10.9	8.12 – 8.13	Beze změny
10.10	8.14–8.16	Rozděleno na tři doporučení pro přehlednost.
10.11	8.17–8.18	Rozděleno na dvě doporučení pro přehlednost.
10.12–10.14	8.19–8.21	Beze změny
11.1 Asymptomatictí pacienti mají být sledováni/kontrolováni každé tři měsíce po dobu prvního roku, každých šest měsíců od druhého do čtvrtého roku a jedenkrát ročně od pátého roku dále.	9.1 Asymptomatictí pacienti mají být sledováni/kontrolováni každé tři měsíce (4x ročně) po dobu dvou let, každých šest měsíců do čtvrtého roku a jedenkrát ročně od pátého roku dále.	Nevýznamná změna, která lépe reflektuje praxi v ČR.
11.2–11.3	9.2–9.3	Beze změny
11.4 V rámci kontroly se má provést vyšetření krevního obrazu a FW.	9.4 V rámci kontroly se má provést vyšetření krevního obrazu, CRP, sedimentace erytrocytů.	Nevýznamná změna, zkratka FW by se neměla obecně používat.

11.5 a 11.8 a 11.10	Nebylo použito v tomto KDP	Bod už je pokrytý v jiných doporučeních.
11.6–11.7	9.5–9.6	Beze změny
11.9 Při klinickém podezření na relaps se <b>má</b> zajistit CT (viz také kapitola 3)	9.7 Při klinickém podezření na relaps se <b>má</b> zajistit CT, <b>nebo PET/CT (PET/MRI) a dle možností také histologická verifikace.</b>	Přeformulováno, obsahově stejné.
11.11–11.13	9.8–9.10	Beze změny
11.14	9.11–9.14	Rozděleno na tři doporučení pro přehlednost, přeformulováno.
11.15	9.15	Přeformulováno, obsahově stejné.
11.16	9.16	Přeformulováno, obsahově stejné.
11.17–11.40	9.17–9.40	Beze změny

### Doporučení 5.2 (ECHELON, 6letý FU, Straus, 5letý FU)

<p><b>Klinická otázka: Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?</b>  P: Hodgkinův lymfom pokročilého stadia (III a IV dle Ann Arbor)  I: 6x A+AVD (bez ohledu na PET/CT status)  C: 6x ABVD (bez ohledu na PET/CT status)  O: přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), mortalita související s léčbou, nežádoucí účinky</p>								
<b>Studie ECHELON – 6letý follow-up</b>	Délka sledování (FU) medián 73 měsíců Primární klasický Hodgkinův lymfom III a IV stádia Skupina A: 6x A+AVD (bez ohledu na PET/CT status) (n = 664) Skupina B: 6x ABVD (bez ohledu na PET/CT status) (n = 670)							
<b>Výstup</b>	<b>Design, počet studií, počet participantů</b>	<b>Riziko zkreslení</b>	<b>Nepřímost</b>	<b>Nekonistence</b>	<b>Ne přesnost</b>	<b>Publikační zkreslení</b>	<b>Výsledek (ITT)</b>	<b>GRADE hodnocení</b>
<b>6leté OS</b>  (Pro podskupiny: Hodgkin IV; PET2 pozitivní i negativní; věk do 60 let)	RCT (1) N = 1334	Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Žádná	Nelze hodnotit	HR 0,590; 95% CI 0,396–0,879; p = 0,009  Ve prospěch AVD-A	Vysoká jistota důkazů ⊕⊕⊕⊕
<b>6leté OS</b>  (Pro podskupiny: Hodgkin III; věk ≥ 60 let)		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	HR: 0,829; 95% CI 0,469–1,466)	Nízká jistota důkazů ⊕⊕⊕⊖
<b>6leté PFS</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Žádná	Nelze hodnotit	HR: 0,678; 95% CI: 0,532–0,863  Ve prospěch AVD-A	Vysoká jistota důkazů ⊕⊕⊕⊕



### Doporučení 5.4 (Connors 2018)

<b>Klinická otázka: Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?</b>								
P: Hodgkinův lymfom pokročilého stadia (III a IV dle Ann Arbor)								
I: A+AVD (brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastin, and dakarbazin)								
C: ABVD								
O: přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), mortalita související s léčbou, nežádoucí účinky								
<b>Studie Connors 2018</b>	Délka sledování (FU) 24,6 měsíců Primární klasický Hodgkinův lymfom III a IV stádia Skupina A: A+AVD (n = 664) Skupina B: ABVD (n = 670)							
<b>Výstup</b>	<b>Design, počet studií, počet participantů</b>	<b>Riziko zkreslení</b>	<b>Nepřímost</b>	<b>Nekonzistence</b>	<b>Ne přesnost</b>	<b>Publikační zkreslení</b>	<b>Výsledek</b>	<b>GRADE hodnocení</b>
<b>Modifikované 2leté PFS</b>	RCT (1) N = 1334	Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Vážná (-1)	Nelze hodnotit	HR 0,77; 95% CI 0,60–0,98; p = 0,04 V prospěch A+AVD	Střední ⊕⊕⊕⊖
<b>Celkové přežití</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	HR 0,73; 95% CI 0,45–1,18; p = 0,20 V prospěch A+AVD	Nízké ⊕⊕⊖⊖
<b>Mortalita související s léčbou</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	Skupina A: 7 z 9 pro neutropenii; Skupina B: 11 z 13 pro pulmonární toxicitu	Nízké ⊕⊕⊖⊖
<b>Nežádoucí účinky</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	Neutropenie 58 % vs. 45 %; periferní neuropatie 67 % vs. 43 %; pulmonární toxicita 1 % vs 3 %	Nízké ⊕⊕⊖⊖

### Doporučení 7.14, 7.20, 7.21 (Kuruvilla, 2021)

<b>Klinická otázka: Má být pacientům s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací podána pembrolizumab nebo brentuximab vedotin?</b>								
P: recidiva klasického Hodgkinova lymfomu								
I: pembrolizumab								
C: brentuximab vedotin								
O: přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), mortalita související s léčbou, nežádoucí účinky								
<b>Studie Kuruvilla 2021</b>	Délka sledování (FU) 25,7 měsíců							
<b>Výstup</b>	<b>Design, počet studií, počet participantů</b>	<b>Riziko zkreslení</b>	<b>Nepřímost</b>	<b>Nekonistence</b>	<b>Ne přesnost</b>	<b>Publikační zkreslení</b>	<b>Výsledek</b>	<b>GRADE hodnocení</b>
<b>PFS</b>	RCT (1) N = 304	Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Vážná (-1)	Nelze hodnotit	HR 0,65; 95% CI 0,48–0,88; p = 0,0027 V prospěch pembrolizumabu	Střední ⊕⊕⊕⊖
<b>Mortalita související s léčbou</b>		Nelze hodnotit					1 úmrtí u pembrolizumabu a 0 u BV	Nelze hodnotit
<b>Nežádoucí účinky</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	Pneumonie (4 % vs. 1 %), neutropenie (2 % vs. 7 %), snížený počet neutrofilů (1 % vs. 5 %), periferní neuropatie (1 % vs. 3 %), vážné NÚ (16 % vs. 11 %)	Nízké ⊕⊕⊖⊖

## Doporučení 5.2

<b>Klinická otázka: Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?</b>								
P: Hodgkinův lymfom pokročilého stadia (III a IV dle Ann Arbor)								
I: 6x A+AVD (bez ohledu na PET/CT status)								
C: 6x ABVD (bez ohledu na PET/CT status)								
O: přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), mortalita související s léčbou, nežádoucí účinky								
<b>Studie ECHELON – 6letý follow-up<sup>144</sup></b>	Délka sledování (FU) medián 73 měsíců Primární klasický Hodgkinův lymfom III a IV stádia Skupina A: 6x A+AVD (bez ohledu na PET/CT status) (n = 664) Skupina B: 6x ABVD (bez ohledu na PET/CT status) (n = 670)							
<b>Výstup</b>	<b>Design, počet studií, počet účastníků</b>	<b>Riziko zkreslení</b>	<b>Nepřímost</b>	<b>Nekonistence</b>	<b>Ne přesnost</b>	<b>Publikační zkreslení</b>	<b>Výsledek (ITT)</b>	<b>GRADE hodnocení</b>
<b>6leté OS</b> <b>(Pro podskupiny: Hodgkin IV; PET2 pozitivní i negativní; věk do 60 let)</b>	RCT (1) N = 1334	Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Žádná	Nelze hodnotit	HR 0,590; 95% CI 0,396–0,879; p = 0,009  V prospěch AVD-A	Vysoká jistota důkazů ⊕⊕⊕⊕
<b>6leté OS</b> <b>(Pro podskupiny: Hodgkin III; věk ≥ 60 let)</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	HR: 0,829; 95% CI 0,469–1,466)	Nízká jistota důkazů ⊕⊕⊖⊖
<b>6leté PFS</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Žádná	Nelze hodnotit	HR: 0,678; 95% CI: 0,532–0,863  Ve prospěch AVD-A	Vysoká jistota důkazů ⊕⊕⊕⊕

## Doporučení 5.4

Klinická otázka: Jaký počet cyklů a typ chemoterapie má být použitý v léčbě u Hodgkinova lymfomu pokročilého stadia?								
P: Hodgkinův lymfom pokročilého stadia (III a IV dle Ann Arbor)								
I: A+AVD (brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastin, and dakarbazin)								
C: ABVD								
O: přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), mortalita související s léčbou, nežádoucí účinky								
Studie Con-nors 2018 <sup>130</sup>	Délka sledování (FU) 24,6 měsíců Primární klasický Hodgkinův lymfom III a IV stádia Skupina A: A+AVD (n = 664) Skupina B: ABVD (n = 670)							
Výstup	Design, počet studií, počet participantů	Riziko zkreslení	Nepřímost	Ne-konzistence	Ne-přesnost	Publi-kační zkreslení	Výsledek	GRADE hodnocení
Modifiko-vané 2leté PFS	RCT (1) N = 1334	Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Vážná (-1)	Nelze hodnotit	HR 0,77; 95% CI 0,60–0,98; p = 0,04 V prospěch A+AVD	Střední ⊕⊕⊕⊖
Celkové pře-žití		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	HR 0,73; 95% CI 0,45–1,18; p = 0,20 V prospěch A+AVD	Nízké ⊕⊕⊖⊖
Mortalita související s léčbou		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	Skupina A: 7 z 9 pro neutropenii; Skupina B: 11 z 13 pro pulmonární toxicitu	Nízké ⊕⊕⊖⊖
Nežádoucí účinky		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	Neutropenie 58 % vs. 45 %; periferní neuropatie 67 % vs. 43 %; pulmonární toxicita 1 % vs 3 %	Nízké ⊕⊕⊖⊖

### Doporučení 7.14, 7.20, 7.21

<b>Klinická otázka: Má být pacientům s recidivujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem před vysokodávkovanou léčbou s autologní transplantací podána pembrolizumab nebo brentuximab vedotin?</b>								
P: recidiva klasického Hodgkinova lymfomu								
I: pembrolizumab								
C: brentuximab vedotin								
O: přežití bez progresu (PFS), celkové přežití (OS), mortalita související s léčbou, nežádoucí účinky								
<b>Studie Kuru- villa 2021</b> <sup>227</sup>	Délka sledování (FU) 25,7 měsíců							
<b>Výstup</b>	<b>Design, počet studií, počet participantů</b>	<b>Riziko zkreslení</b>	<b>Nepřímost</b>	<b>Ne-konzistence</b>	<b>Ne-přesnost</b>	<b>Publi-kační zkreslení</b>	<b>Výsledek</b>	<b>GRADE hodnocení</b>
<b>PFS</b>	RCT (1) N = 304	Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Vážná (-1)	Nelze hodnotit	HR 0,65; 95% CI 0,48–0,88; p = 0,0027 V prospěch pembrolizumabu	Střední ⊕⊕⊕⊖
<b>Mortalita související s léčbou</b>		Nelze hodnotit					1 úmrtí u pembrolizumabu a 0 u BV	Nelze hodnotit
<b>Nežádoucí účinky</b>		Žádné	Žádná	Nelze hodnotit	Velmi vážná (-2)	Nelze hodnotit	Pneumonie (4 % vs. 1 %), neutropenie (2 % vs. 7 %), snížený počet neutrofilů (1 % vs. 5 %), periferní neuropatie (1 % vs. 3 %), vážné NÚ (16 % vs. 11 %)	Nízké ⊕⊕⊖⊖

## Příloha D

### Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

Jméno:

Příjmení:

Tituly a akademické hodnosti:

Pracoviště:

Role v pracovní skupině:  autor       oponent       jiná (doplňte).....

Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?<sup>1</sup>

ano (podrobnosti níže)

ne

Popis možného konfliktu zájmů:<sup>2</sup>

V.....

Dne..... Podpis.....

1 Označte křížkem, pokud jste označili ano, je nezbytné uvést konkrétní potenciální konflikt zájmů (viz níže).

2 Zde by měly být deklarovány a popsány veškeré současné nebo minulé afiliace a/nebo jiná účast a spolupráce s organizací či subjektem, který má zájem na výsledcích přípravy Klinického doporučeného postupu, jež by mohly vést ke skutečnému nebo potenciálnímu střetu zájmů a ovlivnění klíčových doporučení formulovaných v doporučeném postupu (včetně působení jako řešitel ve studiích využitých jako důkazy využitelné při vytváření doporučení v Klinickém doporučeném postupu). Měly by být deklarovány potenciální konflikty, i v případě, že jste si jisti, že váš úsudek a názory nejsou ovlivněny.