

Vyšetření pozitronovou emisní tomografií u nemocných s Hodgkinovým lymfomem

Mociková H.

Oddělení klinické hematologie, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Souhrn

Pozitronová emisní tomografie s použitím fluorin-18-fluorodeoxyglukózy (18F FDG-PET) je v současné době považovaná za standardní vyšetření u Hodgkinova lymfomu (HL) v úvodu při určení stadia a po ukončené chemoterapii. Kompletní remise potvrzená negativním výsledkem PET vyšetření po ukončené léčbě má vysokou negativní prediktivní hodnotu. V současné době se upřeshňují kritéria hodnocení pozitivního a negativního PET vyšetření v průběhu léčby (interim PET). V klinických studiích se testuje možnost úpravy intenzity léčby na základě časného interim PET (po 2 cyklech chemoterapie). V dlouhodobém sledování je PET indikován pouze do 24 měsíců po ukončené léčbě u rizikových skupin pacientů. Jsou to pacienti s pozitivním interim PET a/nebo s masivním mediastinálním tumorem po léčbě. U pacientů s progresí/relapsem HL je nepříznivým prognostickým faktorem po záchranné léčbě pozitivní PET před autologní transplantací.

Klíčová slova: Hodgkinův lymfom, PET, chemoterapie, radioterapie, autologní transplantace krvetvorných buněk

Summary

Mociková H.: Current recommendations for PET examination in Hodgkin's lymphoma

Positron emission tomography based on fluorine-18-fluorodeoxyglucose (18F FDG-PET) is currently a standard procedure in the initial staging and restaging after treatment in Hodgkin's lymphoma (HL) patients. The complete remission is confirmed by a negative PET examination at the end of treatment and it has a high negative predictive value. Currently the criteria of positive and negative PET results during therapy (interim PET) are thoroughly revised. The possibility of a risk-adapted therapy based on early interim PET results (after 2 cycles of chemotherapy) is tested in several clinical trials. PET in a long-term follow-up after treatment is indicated in HL risk groups only within 24 months. The risk groups include patients with a positive interim PET and patients with a residual massive mediastinal tumor after the end of therapy. Positive PET in relapsed/progressed HL patients after a salvage therapy before an autologous stem cell transplantation is a poor prognostic factor.

Key words: Hodgkin's lymphoma, PET, chemotherapy, radiotherapy

Transfuze Hematol. dnes, 17, 2011, No. 1, p. 20–24.

Úvod

Hodgkinův lymfom je díky současné moderní léčbě ve více než 80 % vyléčitelné onemocnění. Základním předpokladem pro stratifikaci léčby pacientů je určení klinického stadia a prognostických faktorů. Cílem moderní terapeutické strategie je dosáhnout maximální kontroly tumoru a zároveň minimalizovat nežádoucí účinky, především pozdní následky léčby, které významně zvyšují morbiditu a mortalitu vyléčených pacientů. V průběhu posledních let se v oblasti léčby maligních lymfomů dramaticky zvýšilo použití pozitronové emisní tomografie na bázi fluorin-18-fluorodeoxyglukózy (18F FDG-PET). Od roku 2007, kdy byla upravena kritéria odpovědi maligních lymfomů (1), se četné studie podrobněji zabývaly významem PET u HL před zahájením léčby, v jejím průběhu a po ukončení léčby. Možnost změny intenzity léčby na základě odpovědi tumoru po 2 cyklech chemoterapie je ústředním tématem multicentrických prospektivních studií. Cílem některých studií bylo hodnocení PET v dlouhodobém

sledování pacientů po první linii terapie a po záchranné léčbě progresu/relapsu před autologní transplantací kmenových buněk (ASCT). Cílem tohoto sdělení je shrnout nové poznatky ze studií publikovaných v letech 2007–2010, které doplňují kritéria hodnocení odpovědi u lymfomů z roku 2007.

PET v úvodu při určení klinického stadia Hodgkinova lymfomu

Podle upravených kritérií z roku 2007 je PET (samotný a/nebo již většinou v kombinaci s počítačovou tomografií PET/CT) standardním diagnostickým vyšetřením před zahájením léčby u HL (1, 2). Senzitivita a specifita PET/CT je vyšší ve srovnání se samotným CT: 94 % vs. 88 % a 100 % vs. 90 %. PET při diagnóze vede u 14 % pacientů ke zvýšení a v 1 % ke snížení klinického stadia (3). Na základě změny klinického stadia je léčebná strategie změněna pouze u poloviny z těchto pacientů. PET/CT umožnilo u 2,8 % před, v průběhu a po léčbě zachytit duplicitní nádory (4). Byly zjištěny např. karcinomy střeva, plic, pankreatu (4).

Vyhodnocení časné PET odpovědi (interim PET) u Hodgkinova lymfomu

a) interim PET jako prognostický marker

Nádorové buňky u HL, tzv. Hodgkin-Reed-Sternbergovy (H/RS) buňky tvoří v bioptických vzorcích méně než 1 % všech buněk lymfatické uzliny. Tyto buňky tvoří chemokiny, které vedou ke shlukování nenádorových mononukleárních buněk kolem H/RS buněk. Nenádorové buňky tvoří anti-apoptické proteiny, které umožňují delší přežití H/RS buněk. Ke známým chemokinům, které jsou tvořeny HRS buňkami, patří TARC (thymus and activation related chemokine). Je přítomen v lymfatických uzlinách a v séru u HL. Chemoterapie ovlivňuje tvorbu chemokinů. Předběžné výsledky studií naznačují korelaci sérových hladin TARC s léčebnou odpovědí u HL (5, 6). V mikroprostředí lymfatické tkáně/uzliny je tvorba chemokinů a metabolická aktivita nenádorových buněk zastavena již po dvou cyklech chemoterapie, i když je podle CT vyšetření nadále patrný tumor (5, 6). Hutchings a Gallamini prokázali, že časný interim PET po dvou cyklech chemoterapie ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dakarbazin) je výborným markerem chemosenzitivity lymfomu. Je schopen předpovědět u více než 90 % pacientů výsledek léčby (7, 8). Na základě analýzy doby přežití bez progresse/relapsu u 77 pacientů byl časný interim PET po dvou cyklech ABVD významnějším prognostickým faktorem než dosud definované rizikové faktory. Pozitivní interim PET předpovídá progresi HL u pacientů s pokročilým onemocněním a/nebo s mimouzlinovým postižením (7). Časný interim PET je lepším prognostickým markerem než mezinárodní prognostické skóre (IPS) u pokročilých stadií HL (8, 9). Hodnoty senzitivity časného interim PET vyšetření se pohybují v rozsahu 43–100 % a specificity 67–100 %. Negativní prediktivní hodnota interim PET po 2 cyklech ABVD u pokročilého stadia HL je 92–95 % a pozitivní prediktivní hodnota 86–93 % (8). Interim PET u pokročilých stadií HL léčených chemoterapií eskalovaným/bazálním BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyklofosfamid, vincristin, prokarbazin, prednizon) má senzitivitu 60 % a specificitu 79 %. Uchovává si vysokou negativní prediktivní hodnotu 87–97 % (10, 11, 12, 13, 14). Po chemoterapii BEACOPP je pozitivní prediktivní hodnota variabilní a výrazně nižší: 14–50 % (11, 12, 13, 14). V současné době není jasné, zda je možné použít kritéria hodnocení odpovědi po léčbě rovněž jako hodnotící kritéria u interim PET. První mezinárodní workshop v Deauville v roce 2009 se snažil vyřešit hodnocení nejasných nálezů a reziduální aktivity 18F- fluorodeoxyglukózy u interim PET. Workshop v Deauville doporučil provedení PET/CT v úvodu před zahájením léčby u pacientů s HL a s difúzním velkobuněčným B-buněčným lymfomem (DLBCL). Pro hodnocení interim PET v průběhu chemoterapie zdůraznil výhody hodnocení pomocí vizuální 5stupňové škály, která by měla nahradit binární hodnocení (pozitivní/negativní interim PET), (obr. 1 (15)). V 5stupňové škále zbývá dorešit kategorie 2–4 korekcí pomocí „standardized uptake value“ (SUV) max. Dalším doporučením je

použití mediastinálního a jaterního krevního poolu v referenční škále (15). Dann a spol. navrhl novou dynamickou interpretaci skóre pro interim PET na základě srovnání PET před léčbou a kvantitativního posouzení snížení intenzity a počtu reziduálních míst postižení u interim PET (12). Podle této interpretace dochází ke snížení interim PET pozitivních nálezů (12). Zde je nutno podotknout, že v platnosti zůstávají upravená kritéria hodnocení odpovědi lymfomů z roku 2007: interim PET není standardně doporučeno vyšetření, provádí se jen v rámci studií.

b) změna léčby na základě interim PET

Časná odpověď na léčbu prokázaná pomocí interim PET vyšetření by měla identifikovat pacienty, u kterých budou dostatečně méně intenzivní a tím i méně toxické režimy. Nedostatečná odpověď je indikací pro agresivní léčbu, která zvýší pravděpodobnost dosažení a udržení remise. Příčinou úmrtnosti pacientů v časných stadiích HL jsou v průběhu dlouhodobého sledování spíše pozdní následky léčby než samotný lymfom a s velkou pravděpodobností je část těchto pacientů „nahléčena“. U těchto pacientů interim PET určí pacienty, u kterých i méně intenzivní léčba je dostatečná k účinné kontrole tumoru V současné době studie U.K. National Cancer Research Institute (NCRI) RAPID (16) a studie German Hodgkin's Study Group (GHSG) HD16 testují možnost snížení toxicity léčby vynecháním radioterapie v experimentálním ramenu u PET negativních pacientů. Studie European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) H10 v experimentálním ramenu stupňuje léčbu na eskalovaný BEACOPP s následnou radioterapií u PET pozitivních pacientů po 2 cyklech ABVD (17). V pokročilých stadiích HL se v České republice standardně používá eskalovaný BEACOPP, který vede k vyléčení u 85–90 % pacientů, ale způsobuje závažnou akutní a pozdní toxicitu včetně sekundárních nádorů. Dann a spol. hodnotil v prospektivní studii 108 pacientů s HL, u kterých byl PET proveden po 2 cyklech BEACOPP: pacienti s IPS ≥ 3 byli léčeni 2 cykly eskalovaného BEACOPP a ostatní pacienti 2 cykly bazálního BEACOPP. PET negativní pacienti byli dále léčeni 4 cykly bazálního BEACOPP a PET pozitivní pacienti 4 cykly eskalovaného BEACOPP (18). Výsledky 5letého přežití bez relapsu/progrese a 5letého celkového přežití byly srovnatelné v obou skupinách a takto stratifikovaná léčba snížila kumulativní dávku chemoterapie u PET negativních pacientů. V současnosti probíhá několik studií u pokročilých stadií HL s eskalací léčby v experimentálním ramenu: v případě pozitivního interim PET po 2 cyklech ABVD je léčba změněna na eskalovaný BEACOPP nebo na záchrannou léčbu s autologní transplantací kmenových buněk. GHSG studie HD18 v experimentálním ramenu po 2 cyklech eskalovaného BEACOPP u PET pozitivních pacientů přidává celkem 6 dávek rituximab k dalším cyklům eskalovaného BEACOPP. U pacientů PET negativních v experimentálním ramenu redukuje léčbu na 4 cykly eskalovaného BEACOPP. Výsledky výše uvedených studií ne-

jsou zatím k dispozici, proto je změna léčby ve všech stadiích HL na základě interim PET indikována pouze v rámci klinických studií.

PET po ukončené chemoterapii

Podle upravených kritérií odpovědi u maligních lymfomů z roku 2007 má PET po ukončené chemoterapii vysokou negativní prediktivní hodnotu (bez ohledu na existenci reziduální masy na CT) ve vztahu k přežití bez progresu/relapsu a k celkovému přežití (1, 19). 18F-FDG PET má schopnost odlišit viabilní lymfomové buňky od fibrózy v reziduální mase po léčbě. Studie GHSG HD15 u pokročilých HL potvrdila vysokou negativní prediktivní hodnotu PET po ukončené chemoterapii (94 %) u pacientů, kteří měli na CT reziduální masu $\geq 2,5$ cm a nebyli dále léčeni radioterapií (20). Na základě dlouhodobých výsledků této studie, jejíž aktualizovaná data přednesl profesor Engert v rámci 8. mezinárodního sympozia o Hodgkinově lymfomu v Kolíně nad Rýnem ve dnech 23.–26. října 2010 je možné vynechat radioterapii u PET negativních HL pacientů v pokročilém stadiu po ukončené chemoterapii, kteří byli léčeni eskalovaným BEACOPP bez ohledu na reziduální masu dle CT. Radioterapii lze individuálně zvážit u velké reziduální masy zjištěné na CT, i v případě, je-li PET negativní.

Důležité je dodržovat načasování PET po léčbě: minimálně 3 týdny (preferenčně 6–8 týdnů) po ukončení chemoterapie, 8–12 týdnů po radioterapii, 2 měsíce po chirurgickém zákroku (2).

Význam PET v dlouhodobém sledování po léčbě

Upravená kritéria hodnocení odpovědi u lymfomů z roku 2007 nedoporučovala rutinně indikovat PET vyšetření během dlouhodobého sledování po léčbě HL pro nedostatky studií, které by podpořily význam PET vyšetření v této indikaci (1). Studie Jerusalema a spol. prokázala pomocí PET časný relaps u 4 z 36 pacientů, ale současně byl zjištěn vysoký výskyt falešně pozitivních PET výsledků u 6 z 36 pacientů (21). Studie z 1. interní kliniky VFN v Praze pro vysoký počet falešně pozitivních výsledků rovněž nedoporučovala provádět PET vyšetření rutinně u všech pacientů, pouze ve vybraných rizikových skupinách (22). Zinzani prospektivně vyhodnotil PET vyšetření u 160 pacientů s HL a 261 pacientů s neHodgkinskými lymfomy (23). PET byl proveden 6, 12, 18 a 24 měsíců po léčbě. Relaps byl prokázán u 118 pacientů s nejvyšším záchytem v 6 a 12 měsících od ukončení léčby. Petrusch na základě retrospektivní studie se 134 pacienty doporučuje rutinní FDG-PET/CT vyšetření u asymptomatických pacientů s HL s morfologickým reziduem prvních 24 měsíců od léčby a u pacientů s pokročilým stadiem další FDG-PET/CT vyšetření i po 24 měsících (24). Na základě doporučení Hutchingse, které bylo předneseno v rámci 8. mezinárodního sympozia o Hodgkinově lymfomu v Kolíně nad Rýnem ve dnech 23.–26. října 2010 jsou k FDG-PET/CT vyšetření indikované rizikové skupiny pacientů do 24 měsíců od ukončení léčby (interval 6, 12, 18, 24 měsíců). Jsou to jednak pacienti s pozitivním interim PET po 2. cyklu

chemoterapie a dále pacienti s perzistující masivní mediastinální masou po léčbě prokázanou na CT. Rutinní PET vyšetření s odstupem více než 24 měsíců od ukončení léčby nemá význam provádět.

PET před ASCT

První linie léčby vede k vyléčení většiny pacientů s HL. Přesto asi 20 % pacientů je refrakterní na terapii a/nebo v dalším průběhu progreduje/relabuje. U těchto pacientů je standardem záchranná chemoterapie s následnou ASCT. Po druhé linii léčby s ASCT relabuje zhruba polovina pacientů (25, 26). U těchto pacientů je nutné určit rizikové faktory dalšího relapsu/progrese po ASCT: vysoce riziková pacienta by byli vhodní kandidáti na další léčbu např. inhibitory mTOR nebo histon deacetylázy, která by zabránila následné progresi/relapsu HL (27, 28). Známé prognostické modely založené na klinických a laboratorních testech mají svá omezení (29, 30, 31). Cílem dalších výzkumů bylo najít další, spolehlivější marker, kterého by bylo možno využít v klinické praxi. Upravená kritéria odpovědi lymfomů z roku 2007 doporučují provedení PET vyšetření po záchranné léčbě před ASCT (1). V metaanalýze retrospektivních studií s 18F-FDG-PET po záchranné léčbě před autologní transplantací u 630 pacientů s lymfomem (z toho u 187 pacientů s relabovaným/refrakterním HL) byl pozitivní PET vyhodnocen jako rizikový faktor nepříznivé prognózy u pacientů po ASCT (32). Senzitivita 18F-FDG-PET vyšetření byla 0,69 (95% confidence interval [CI] 0,56–0,81) a specificita 0,81 (95% CI 0,73–0,87). V retrospektivní analýze 76 relabovaných pacientů s HL v České republice, u kterých byl proveden předtransplantační PET v letech 2000–2009, byl v univariační analýze prokázán negativní PET jako prognosticky signifikantní faktor pro lepší 2leté přežití bez relapsu/progrese ($P = 0,01$) a pro lepší 2leté celkové přežití ($P = 0,009$) oproti PET pozitivním pacientům. Ostatní faktory: primárně refrakterní HL, GHSG klinické rizikové skóre, podaná radioterapie před nebo po ASCT, dosažení kompletní remise před ASCT na základě CT, byly v univariační analýze nesignifikantní pro přežití bez relapsu/progrese a pro celkové přežití. V multivariační analýze byl PET signifikantní pro lepší přežití bez relapsu/progrese pouze v kombinaci s ostatními faktory, $P = 0,017$ (33). Význam PET po autologní transplantaci není zhodnocen a ani obecně doporučen.

Závěry

1. PET před léčbou je standardně doporučen u všech pacientů s HL.
2. Interim PET není standardně doporučen mimo studie. V rámci studií je při jeho hodnocení vhodné používat 5stupňovou vizuální škálu.
3. Změna léčby (eskalace/deeskalace) na základě interim PET je indikována u všech stadií HL pouze v rámci klinických studií.
4. PET po léčbě je nutnou součástí hodnocení odpovědi po chemoterapii u všech pacientů s HL:

- a)** v časných a intermediárních stadiích HL je radio-
terapie nadále standardem po chemoterapii bez ohle-
du na výsledek PET po chemoterapii,
b) u pokročilých stadií HL léčených chemoterapií
BEACOPP (eskalovaný/ bazální): podle výsledků stu-
die HD15 je radiotherapie indikována u reziduální ná-
dorové masy podle CT, které jsou nadále PET po-
zitivní.
5. PET v sledování po léčbě je indikován jen do 24 mě-
síců (intervaly 6, 12, 18, 24 měsíců) u rizikových sku-
pin, ke kterým patří pacienti:
 - s pozitivním interim PET po 2. cyklu chemoterapie,
 - s přetrváváním masivní mediastinální masy tumoru
na CT po léčbě.
 6. PET v relapsu HL je indikován po záchranné léčbě
před ASCT. Význam PET po autologní transplantaci
není zhodnocen a ani obecně doporučen.

Literatura

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International Harmoni-
zation Project on Lymphoma. Revised response criteria for ma-
lignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-586.
2. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emis-
sion tomography for response assessment of lymphoma: consen-
sus of the Imaging Subcommittee of International Harmonization
Project in Lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:571-578.
3. Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, et al. Positron emission tomogra-
phy in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A pro-
spective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi.
Ann Hematol 2007; 86: 897-903.
4. Sato K, Ozaki K, Fujiwara S, et al. Incidental carcinomas detec-
ted by PET/CT scans in patients with malignant lymphoma. *Int J*
Hematol 2010; 92: 647-650.
5. Diepstra A, van der Graaf AM, Vos HJTWM, et al. Serum TARC
levels correspond with tumor load and response to chemotherapy
in classical Hodgkin lymphoma patients. *Blood (ASH Annual Me-
eting Abstracts)* 2009; 114: 3663.
6. Viviani S, Mazzocchi A, Bonfante V, et al. TARC is useful as ad-
ditional prognostic factor for Hodgkin's lymphoma outcome. *Blo-
od (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114: 1557.
7. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. Positron emission tomo-
graphy with or without computed tomography in the primary sta-
ging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 91: 482-489.
8. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-
[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is
prognostically superior to international prognostic score in advan-
ced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Da-
nish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-3752.
9. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodg-
kin's disease. *International Prognostic Factors Project on Advan-
ced Hodgkin's Disease. N Engl J Med* 1998;339: 1506-1514.
10. Terasawa T, Lau J, Bardet S, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose
positron emission tomography for interim response assessment of
advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lym-
phoma: a systematic review. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1906-1914.
11. Avigdor A, Bulvik S, Levi I, et al. Two cycles of escalated
BEACOPP followed by four cycles of ABVD utilizing early-interim
PET/CT scan is an effective regimen for advanced high-risk
Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2010; 21: 126-132.
12. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. A functional dynamic sco-
ring model to elucidate the significance of post-induction interim
fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography find-
ings in patients with Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2010;
95: 1198-1206.
13. Markova J, Kobe C, Skopalova M, et al. FDG-PET for assess-
ment of early treatment response after four cycles of chemothera-
py in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma has a high
negative predictive value. *Ann Oncol* 2009; 20: 1270-1274.
14. Gallamini A, Bonfante V, Levis A, et al. Early interim FDG-PET
during intensified BEACOPP therapy shows a lower predictive va-
lue than during conventional ABVD chemotherapy. *Haematologi-
ca* 2007; 92(Suppl 2): 144.
15. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the first interna-
tional workshop on interim-PET scan in lymphoma. *Leuk Lym-
phoma* 2009; 50: 1257-1260.
16. Radford JA, O'Doherty MJ, Barrington S, et al. Results of the 3rd
planned interim analysis of the UK NCRI RAPID Trial (Involved
field radiotherapy versus no further treatment) in patients with cli-
nical stages IA/IIA Hodgkin lymphoma and a "negative" 18FDG-
PET scan after 3 cycles ABVD. *Haematologica* 2010; 95(suppl.
4): 32.
17. Yeddes I, Meignan M, Bardet S, et al. Positive interim PET after
2 ABVD is more frequent in patients with unfavourable stage I/II
Hodgkin lymphoma and bulky mediastinum than in non-bulky. The
EORTC-GELA-IIL H10 trial experience. *Haematologica* 2010; 95
(suppl. 4): 49.
18. Dann EJ, Bar-Shalom R, Tamir A, et al. Risk-adapted BEACOPP
regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for stan-
dard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of out-
come. *Blood* 2007; 109: 905-909.
19. Terasawa T, Nishihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for post-
therapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive Non-
Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *J Nucl Med* 2008; 49:
13-21.
20. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomograp-
hy has a high negative predictive value for progression or early
relapse for patients with residual disease after first-line chemot-
herapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2008; 112:
3989-3994.
21. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, et al. Early detection of re-
lapse by whole-body positron emission tomography in the follow-
up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14: 123-
130.
22. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, et al. 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: 1222-1227.
23. Zinzani PL, Stefoni V, Tani M, et al. Role of [18F]fluorodeoxyg-
lucose positron emission tomography scan in the follow-up of
lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1781-1787.
24. Petrusch U, Samaras P, Veit-Haibach P, et al. Hodgkin's lym-
phoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-
PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010; 21: 1053-1057.
25. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, et al. Dose intensification
with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and re-
sistant Hodgkin's disease, results of a BNLI randomised trial. *Lan-
cet* 1993; 341: 1051-1054.
26. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional
chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with au-
tologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed che-
mosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;
359: 2065-2071.
27. 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: 320-324.
28. Dickinson M, Ritchie D, DeAngelo DJ, et al. Preliminary eviden-
ce of disease response to the pan deacetylase inhibitor panobino-
stat (LBH589) in refractory Hodgkin Lymphoma. *Br J Haematol*
2009; 147: 97-101.
29. Brice P, Bastion Y, Diviné M, et al. Analysis of prognostic factors
after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. *Can-
cer* 1996; 78: 1293-1299.
30. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelentz AD, et al. A 2-step compre-
hensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for re-

- lapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97: 616-623.
31. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 221-230.
 32. Terasawa T, Dahabreh IJ, Nihashi T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response assessment before high-dose chemotherapy for lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2010; 15: 750-759.
 33. Mocikova H, Pytlík R, Markova J, et al. Positive pre-transplantation positron emission tomography indicates poor prognosis in re-

lapsed Hodgkin lymphoma patients. *Haematologica* 2010; 95 (suppl. 4): 27.

MUDr. Heidi Móciková, Ph.D.
 Oddělení klinické hematologie
 Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
 Šrobárova 50
 100 34 Praha 10
 e mail: heidi.mocikova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 1. 12. 2010
 Přijato po recenzi: 10. 1. 2011

Výběr z tisku a zprávy o knihách

Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences

Ton Lisman, and Robert J. Porte

Section Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation and Surgical Research Laboratory, Department of Surgery, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen The Netherlands

Blood, 12 August 2010, Vol. 116, Number 6, pp. 878-885

Autoři tohoto článku zařazeného do Perspektiv chtějí přinést argumenty proti široce přijímanému názoru o krvácivé tendenci v souvislosti s poruchou hemostázy u pacientů s jaterním selháním. Poskytují proto jak klinické, tak laboratorní doklady, že systém hemostázy u pacientů s onemocněním jater je mnohem více vyvážený, než se obecně předpokládalo. Tyto nové pohledy do koagulopatie jaterního onemocnění by mohly mít důležité důsledky pro léčbu. Zkušenosti z rozsáhlé literatury a vlastní zkušenosti utřídili do sedmi odstavců: (1) hemostatický profil pacienta s onemocněním jater, (2) klinické doklady krvácivé tendence, (3) klinické doklady hyperkoagulace, (4) koncepce vyváženější hemostázy – laboratorní doklady, (5) klinické doklady pro vyváženější hemostázu u jaterního onemocnění, (6) dopady pro terapii, (7) budoucí studie.

K intravaskulární aktivaci koagulace u pacientů s těžkým jaterním onemocněním dochází mnohem častěji, než se dříve myslelo. Nové studie ukázaly, že hluboká žilní trombóza a plicní embolie se vyskytují dle literárních údajů u pacientů s cirhózou jater mezi 0,5 a 1,9 %. U pacientů s jaterním onemocněním je třeba komplexnější laboratorní vyšetření hemostázy. Autoři předpokládají, že u "průměrného" pacienta s jaterním onemocněním je celková hemostáza vyváženější díky současné alteraci jak prohemostatického, tak antihemostatického procesu, přestože rutinní laboratorní testy ukazují hypokoagulační

stav. Vyváženější stav hemostázy je však pravděpodobně méně stabilní, než je hemostatická rovnováha u zdravých osob. Rostoucí klinické zkušenosti ukazují, že u pacientů s jaterním onemocněním mohou být provedeny i velké chirurgické výkony – včetně transplantace jater – bez krvácivých komplikací i bez pokusů upravovat zdánlivou koagulopatii transfuzemi krevních produktů. Na druhé straně však výskyt jak krvácivých, tak trombotických komplikací u významné části pacientů dokládá relativní nestálost hemostatické rovnováhy. Rutinní hemostatické testy (počet destiček, PT a APTT) selhávají odhalit přesně hemostatickou rovnováhu a mohou být tak často nesprávně interpretovány u této zvláštní populace pacientů. Přes ohromné pokroky v pochopení abnormalit v hemostáze u pacientů s jaterním onemocněním potvrzují proto autoři nutnost dalších studií. Pro další randomizované kontrolované prospektivní studie specifikují 6 cílených záměrů. Výsledky těchto studií by upřesnily optimální klinické, laboratorní postupy a léčebnou strategii zaměřenou na prevenci nebo léčbu krvácení a trombózy u pacientů s jaterním onemocněním. Rutinní korekci hemostatických abnormalit transfuzí krevních produktů u pacientů s jaterním onemocněním nepovažují za indikovanou, mohla by přinést spíše víc škody než užitku.

Prof. MUDr. Otto Hrodek, DrSc.