

Kožní metastázy

Karel Pizinger

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Maligní nádory vnitřních orgánů způsobují vznik kožních metastáz ve 3–10 % a jsou tedy relativně vzácným nálezem. Počet pacientů se liší podle toho, v jakém klinickém stadiu onemocnění přichází nemocný k dermatologovi. Velmi malý je počet nemocných, kteří přicházejí primárně k dermatologovi s kožními metastázami a dosud u nich nebyl zjištěn primární nádor. U mužů jsou zdrojem metastáz nejčastěji karcinomy plic a u žen karcinom prsu. Na druhém a třetím místě jsou u obou pohlaví rakovina tlustého střeva a melanom. U nádorů plic, ledvin a ovarií bývají kožní metastázy často prvním příznakem onemocnění. Metastázy se nejvíce objevují na kůži hrudníku a mají různý klinický vzhled (nejčastěji jeden či více nodulů). Pestrý, ale mnohdy typický vzhled mají hlavně metastázy rakoviny prsu. Pokud máme podle klinického vzhledu a průběhu onemocnění podezření na metastázy, nikdy bychom v diferenciálně diagnostické rozvaze neměli zapomenout na melanom. Metastatické postižení kůže bez ohledu na primární tumor bývá vždy špatným prognostickým znakem.

Klíčová slova: kožní metastázy, metastázy karcinomu prsu, metastázy melanomu.

Cutaneous metastases

The incidence of cutaneous metastases is about 3–10% and they are rarely present at the time when the malignancy is diagnosed. The cutaneous metastases of lung cancer are most frequently in men, and breast metastases in women. In both genders the next two places are taken by colon cancer and melanoma.

Cutaneous metastases may represent the first evidence of malignancy in particular cancer of the lung, kidney, and ovary. Cutaneous metastases usually occur on the trunk, and present as single or multiple, painless nodule/s of sudden onset. Carcinomas of the breast present as several, typical, clinical patterns (inflammatory, telangiectaticum, en cuirasse). If cutaneous metastases are suspected regarding the clinical finding, one should always think about malignant melanoma. Cutaneous metastatic disease often has a poor prognosis.

Key words: cutaneous metastatic disease, breast cancer, melanoma.

Onkologie 2010; 4(4): 237–240

Úvod

Metastázy nádorů vnitřních orgánů do kůže se mohou objevit u jakéhokoli maligního nádoru, ale tento nález je poměrně vzácný. Na základě literárních údajů četnost kožních metastáz nepřesahuje 10 %. Přesné zjištění incidence je obtížné, protože na sledování jsou nutná dlouhá časová období, což práci znesnadňuje, a dosud publikované práce nemají jednotná hodnotící kritéria. Kožní metastázy jsou první známkou metastatického rozsevu u 7,6 % nemocných. V jedné z větších studií se zjistilo, že kůže je v pořadí dvanáctým orgánem, ve kterém vznikají metastázy ze všech nádorů. Příležitostně se mohou objevit kožní metastázy i za desítky let po excizi primárního nádoru (1).

Kožní metastázy se definují jako rakovina postihující dermis a subcutis bez přímého spojení s primárním nádorem. Do kůže se nádorové buňky dostanou třemi možnými způsoby. Nejjednodušší je **přímé rozšíření** z primárního ložiska lokálními lymfatickými a cévními cestami. Dále jsou nádorové buňky do kůže zaneseny ze vzdálených míst **metastatickým způsobem krevními nebo lymfatickými cévami**. Šíření lymfatickými cévami je obvykle provázeno závažnou reakcí a vazivovými změnami (fibrotizace koria). Při šíření krevními cévami může vznikat více metastáz na vzdálených místech. Nádorové

buňky se mohou metastaticky objevit i v epidermis (tzv. epidermotropní metastáza), která pak může napodobovat primární kožní nádor. Tento typ metastáz je častý u melanomu, ale i u karcinomu prsu nebo prostaty. Pripouští se i možnost implantace nádorových buněk do kůže během chirurgického zákroku. Některé metastázy (např. v oblasti pupku) mohou vznikat všemi způsoby. Sekundární výskyt nádoru v kůži je pro nemocného vždy velmi závažným nálezem (2, 3, 4).

Mechanismus vzniku metastáz probíhá v několika postupných krocích. Nejdříve dojde k oddělení nádorových buněk od primárního nádoru, jejich průniku do okolní tkáně odkud se dostávají do lymfatických a krevních cév. Určitou dobu pak cirkulují v těchto cévách a poté dochází k usazení v cévách a zpětnému průniku do tkáně na vzdálených místech a buňčné proliferaci nádoru. Tak si buňky některých nádorů mohou „vybrat“ místo, kde vytvoří metastázy, nebo probíhá neselektivní výběr (5). Tento proces ovlivňují různé faktory, jako jsou třeba tělesná teplota či charakter cévního řečiště. Mnohem častěji se metastázy objevují v lymfatických uzlinách, játrech, plicích, mozku, kostech, ovariích a ledvinách než v kůži (5).

Kožní metastázy vznikají v kterémkoli věku, ale nejčastěji přicházejí po 60. roce. Relativní četnost metastáz koreluje s četností výskytu

primárního nádoru s ohledem na pohlaví. Téměř 75 % všech kožních metastáz u žen vzniká u karcinomu prsu. Dalším zdrojem metastáz je tlusté střevo, méně často pak plíce, ovaria, děloha a měkké tkáně. U mužů jsou na prvním místě zdrojem metastáz plíce a následují karcinom dutiny ústní, ledviny a žaludek, velmi vzácně jícen, močový měchýř, pankreas a prostata. Kožní metastázy maligního melanomu přicházejí u žen méně často než u mužů (5 %, resp. 13 %).

Lokalizace kožních metastáz je ovlivněná i lokalizací primárního nádoru. Metastázy na obličej a krku jsou zpravidla metastázami dlaždicového karcinomu dutiny ústní a dále karcinomů plic, ledvin a prsu. Karcinom prsu se nejčastěji šíří na kůži přední strany hrudníku, zatímco bronchogenní karcinomy metastazují do hrudníku a horních končetin. Nádory zažívacího traktu postihují přední stěnu břišní a nádory pánve perineální oblast. Tumory dutiny břišní (žaludku, střeva, pankreatu) často metastazují do kůže v okolí pupku a tvoří zde uzly. Karcinomy ledvin, štítné žlázy, chorioideální karcinom podobně jako melanom metastazují cévní cestou a nemají tak tendenci ke vzniku lokálních metastáz (1, 5).

Klinický obraz

Kožní metastázy mají rozmanitý vzhled, který závisí na místě primárního nádoru. Většina meta-

stáz vzniká jako nebolestivý kožní nebo podkožní nodule. Charakteristický je jeho rychlý počáteční růst následovaný obdobím stagnace, kdy se vzhled po určitou dobu nemění. Metastázy mohou být tvořeny stovkami malých papulí (několik mm velikých), nebo jediným nodulem velkým několik centimetrů. Tuhé metastatické papule se mohou seskupovat do různě velikých ložisek. Rychlý vznik četných diseminovaných metastáz se označuje jako eruptivní rozsev, který je charakteristický především pro melanom, ale byl pozorován i například u karcinomu žaludku. Barva metastáz se liší, ale většinou kůže prosvítají noduly tmavě červené až červenofialové barvy. Metastázy bývají tuhé, někdy až jako kámen a jsou nebolestivé. V pozdějším stadiu mohou ulcerovat.

Významnou roli v odhalení primárního nádoru hraje již zmíněná lokalizace metastáz. Metastázy melanomu jsou hlavně v regionálních lymfatických uzlinách, nebo se šíří hematogeně kamkoli do kůže jako malé tmavé papule a uzly. Karcinom prsu se šíří do hrudní stěny, zad, krku a hlavy, jen vzácně se najde na kůži pod úrovní prsů. Metastázy karcinomu ledviny se najdou především na kůži hlavy a krku. Kůži hrudníku postihuje především karcinom plic, zatímco karcinomy trávicího traktu jsou v kůži břicha zad a karcinomu vaječníku perineálně. Podobně i karcinomy dutiny ústní jsou v kůži nejbližší primárnímu nádoru, tj. na krku a v horní části hrudníku. Nicméně je možné cokoli, a proto jakýkoli nádor může vést ke vzniku metastáz/-y kdekoli na těle.

Vzácně vzniká tzv. alopecia neoplastica tvořená jedním nebo více nebolestivými ostře ohraničenými oválnými ložisky načervenalé barvy a hladkého povrchu. Vzniká nejčastěji hematogenní cestou a napodobuje diskoidní lupus erythematosus, lichen planopilaris nebo morfeiformní bazaliom (2). Nález je způsobený hlavně metastázami karcinomu prsu nebo jiných žláz.

Některé metastázy mívají typičtější vzhled, např. renální, plicní karcinom a choriokarcinom napodobující vaskulární léze, takže nález připomíná třeba granuloma pyogenicum nebo Kaposiho sarkom. Metastáza na hlavě u muže je často z nádoru plic nebo ledvin.

Velmi vzácně jsou metastázy jednostranné (unilaterální) a připomínají svým vzhledem herpes zoster. Vřed na penisu podobný primárnímu projevu syfilisu může být metastázou karcinomu nebo lymfomem.

Růst kožních metastáz a jejich chování se nedá předvídat, neboť se mohou chovat zcela odlišně než primární nádor. Pokud nemocný

trpí na nějaké kožní onemocnění, může vznik metastáz v kůži dělat velké diagnostické problémy. Metastázy se často objevují i v místech předchozího ozařování nebo v jizvách.

Na základě různých publikací se zjistilo, že u mužů se metastázy až v 75 % objevují na hlavě, krku, přední straně hrudníku a břicha a zbylých 25 % na ostatních částech těla. Hlavně jsou to metastázy melanomu, plic, tlustého střeva a rekta. U žen až 75 % kožních metastáz postihuje přední stranu hrudníku a břicha a zdrojem je rakovina prsu (až 70 %), melanom (12 %), ovarium (do 4 %) a ostatní představují méně než 3 %. Metastázy na horních i dolních končetinách jsou vzácné (2, 3, 5, 6). Nejsou sem zahrnuty lymfomy a leukemie, které mají specifické projevy v kůži velmi často.

Podrobněji jsou dále uvedeny nejvýznamnější nádory s ohledem na vznik kožních metastáz.

1. Metastázy karcinomu prsu

Karcinom prsu postihuje kůže téměř u 1/4 pacientek. Rakovina prsu se na kůži projevuje několika odlišnými klinickopatologickými nálezy, včetně přímého šíření do kůže projevujícího se jako Pagetova nemoc nebo jako nehojící se vřed. Podle definice metastáz může pak být Pagetova nemoc považována za přímé šíření do kůže a podkoží, nebo může být považována za lokální metastázy.

Inflamatorní metastatický karcinom charakterizuje pomalu se zvětšující pruhovité erytemové ložisko nebo plocha, připomínající erysipiel (odtud název **carcinoma erysipelatoides**). Postižen je obvykle prs a okolní kůže. Nádorové buňky se šíří lymfatickými cestami a způsobují jejich okluzi. Nález přetrvává delší dobu, není provázen celkovými potížemi typickými pro erysipiel (teplota, třesavka) a laboratorními změnami. Během týdnů trvání dostává kůže nažloutlý odstín a stává se fibrotickou. Kromě erysipelu odlišujeme ještě i jiné figurované erytémy (např. erythema anulare centrifugum). Pozor musíme dát na inflamatorní metastázy na víčkách (napodobují pyodermie apod.).

Teleangiektatický metastatický karcinom charakterizují do plochy uspořádané peckovité načervenalé papule s erytémem (obrázky 1, 2). Barva je způsobena přítomností erytrocytů v dilatovaných kapilárách. Povrch může mít někdy bradavičnatý charakter a může i ulcerovat.

Metastázy typu en cuirasse charakterizuje difúzní tuhé zduření kůže a podkoží, protože nádorové buňky vyvolávají masivní fibrotickou odpověď (obrázek 3). Nález připomíná sklerodermii. Běžný je lymfedém na horní končetině.

Obrázek 1, 2. Metastázy karcinomu prsu



Obrázek 3. Metastázy karcinomu prsu způsobující rozsáhlé tuhé zduření



Uzlovitý metastatický karcinom tvoří jeden nebo více tuhých nodulů, někdy zvětřovaných.

Pagetův karcinom prsu je typickým projevem infiltrace kůže nádorovými buňkami včetně specifického histologického obrazu. Jde o ostře ohraničené erytemové šupící se ložisko na prsní bradavce nebo dvorci, pod kterým se v prsu nachází karcinom. Vyskytuje se jednostranně i oboustranně, a to i u mužů. Vzácně vzniká i v ektopické tkáni prsu a ve vícečetných akcesorních bradavkách. Na tento karcinom musíme myslet vždy, když na prsu dlouhodobě přetrvávají změny napodobující zánětlivé dermatózy (ekzém, psoriáza) nereagující na standardní terapii. Včas je nutné provést biopsii. Extramamární Pagetova nemoc se vyskytuje v axilách, anogenitální oblasti, na víčkách nebo v zevním zvukovodu.

2. Melanom

Metastázy melanomu se objevují v kůži velmi často. Nádorové buňky se šíří hemato-

Obrázek 4. Satelitní metastázy melanomu**Obrázek 5.** Intranzitní metastázy melanomu**Obrázek 6.** Metastázy melanomu v podkoží**Obrázek 7.** Metastázy karcinomu ledviny tvořené jasně červenými uzly**Obrázek 8.** Metastázy karcinomu ledviny-detail

genně, lymfatickými cestami i přímo z primárního nádoru a mohou být kožní, podkožní, v lymfatických uzlinách a viscerální. Melanom, který metastazuje, tvoří metastázy v kůži až u poloviny nemocných. K šíření nádorových buněk dochází lokoregionálními lymfatickými cestami a podle vzdálenosti od primárního nádoru se tyto metastázy označují jako **satelitní a intranzitní**. Satelitní metastázy jsou v kůži a podkoží do 5 cm od primárního nádoru (obrázek 4), kdežto intranzitní jsou ve větší vzdálenosti od primárního tumoru směrem ke spádovým lymfatickým uzlinám (obrázek 5) (4, 7).

Podkožní metastázy se obvykle prezentují jako noduly lokalizované kdekoli na kůži a jen asi polovina je jich ve spádové oblasti lymfatických cest (obrázek 6). **Metastázy melanomu v lymfatických uzlinách** představují nejčastější formu metastazování melanomu a skoro 2/3 nemocných s metastázami mají tuto formu. Metastázy jsou většinou makroskopicky zřejmé jako nebolestivé noduly v axilách, třísech na krku aj., nebo se mohou zpočátku prezentovat jako mikrometastázy v sentinelové uzlině. Z toho důvodu se u určitého stadia melanomu doporučuje během operace primárního nádoru i extirpace sentinelové uzliny. Na základě různých prací se pozitivní nález zjišťuje asi kolem 10 %. **Viscerální metastázy** mohou postihnout kterýkoli orgán a přitom nemusí být nalezené ve spádové uzlině. Metastázy mohou být solitární nebo mnohočetné a vznikají mnohdy neočekávaně za řadu let po zjištění primárního nádoru. Můžeme je očekávat především v mozku, plicích, játrech, kostech a trávicím traktu. Neexistuje specifický marker pro zjištění metastáz a je také velmi těžké odhadnout prognózu nemocného podle kritérií vycházejících z hodnocení primárního kožního nádoru (např. Breslowova klasifikace), protože u konkrétního nemocného nemusí být platná. Proto je vhodné dispenzarizovat všechny nemocné nejméně 10 let po zjištění primárního nádoru a lépe po celý život.

3. Karcinom tlustého střeva

Tvoří kožní metastázy relativně často jak u mužů, tak u žen, a to hlavně na břiše a perineu a většinou až po zjištění primárního nádoru. Druhou nejčastější lokalizací je hlava a obličej. Metastázy napodobuje inflamatorní karcinom prsu nebo jde o pendlující či široce přisedlý hrbol. Přetrvávající píštěl po apendektomii může být způsobena nepoznaným adenokarcinomem colon nebo appendixu (5).

4. Karcinom ledviny

Karcinom ledviny je ve vztahu ke kůži důležitý nádor, neboť kožní metastázy jsou často první známkou onemocnění. Jindy se naopak mohou objevit až po více než 10 letech od zjištění primárního nádoru. Metastázy jsou nejčastější na hlavě a krku, méně na trupu a končetinách. Klinicky jde o dobře ohraničené kožní hrboly a podkožní uzly, červené, fialové a modré barvy, což je dané výraznou vaskularizací (obrázky 7, 8). Jejich počet kolísá od jediného projevu až po mnohočetný výsev (5). Histologické nálezy mívají typické rysy dané přítomností světlých buněk s obsahem glykogenu a výraznou vaskularizací spojenou s krvácením do stromatu a přítomností hemosiderinu (8).

5. Karcinom plic

Metastázy do kůže se mnohem častěji zjistí u mužů než u žen, a to často již před objevním primárního nádoru. Nejčastější lokalizací jsou hrudník a boční partie břicha. Ovísčkový karcinom metastazuje hlavně do oblasti zad. Metastázy se mohou vyskytnout v místě torakotomie a vpichu aspirační jehly. Histologicky jde o dlaždicový karcinom ve 40 % případů, stejně je zastoupený i nediferencovaný karcinom a ve 20 % adenokarcinom (5, 8).

6. Karcinom žaludku

Metastázy adenokarcinomu žaludku jsou solitární nebo vícečetné a nacházejí se na hlavě, krku, v axile, na hrudníku a často také v pupku. Klinicky nacházíme obvykle necharakteristický uzel, nebo je nález podobný inflamatornímu karcinomu, výjimečně napodobují cystu, condylomata acuminata nebo způsobují alopecii. Metastázy nejčastěji z orgánů břišní dutiny lokalizované v pupku a okolí se označují podle angl. názvu Sister Mary Joseph's nodule (9).

7. Ostatní nádory

Kožní metastázy **karcinomu z dutiny ústní** jsou skoro výhradně metastázy vřetenobuněčného karcinomu a mohou být mnohočetné. Nejčastěji se najdou na hlavě a těžko se odlišují od primárního kožního spinocelulárního karcinomu (5).

Metastázy **karcinomu jícnu** jsou většinou mnohočetné uzly různě po těle nebo v oblasti hlavy. Histologicky jde o adenokarcinom, vřetenobuněčný karcinom, mukoepidermoidní či malobuněčný karcinom. Metastázy **karcinomu vaječníků** mohou být první známkou onemocnění a bývají v pupku, kam se šíří z peritonea, nebo se najdou na vulvě, horních partiích stehen,

kde mají pruhovité uspořádání a podobají se erysipelu. Podobně mohou vypadat i metastázy **karcinomu cervixu**. Incidence kožních metastáz je větší u adenokarcinomu než u dlaždicového karcinomu. **Karcinom endometria** metastazuje do kůže nesmírně vzácně a bývá tak pozdním znakem onemocnění. Daleko častější jsou v kůži benigní projevy endometriózy, a to hlavně v chirurgické jizvě nebo v oblasti pupku.

Metastázy **karcinomu močového měchýře** tvoří asi 2 % všech kožních metastáz u mužů a 1 % u žen. Noduly jsou kdekoli, ale nejčastěji v třísech a pupku. Bradavičnaté léze v místech ústí uretry mohou být projevem šíření karcinomu uretry. Metastázy **karcinomu pankreatu** jsou vzácné a nejčastěji v místech pupku. Histologicky mají charakter adenokarcinomu. **Karcinom prostaty** může mít metastázy v třísech, na penisu, hýždích, dolních končetinách, ale byly zjištěny i na hlavě a krku a někdy napodobují kožní pyodermie. Do kůže mohou metastazovat také **sarkomy** a tvoří kolem 3 % všech kožních metastáz (5).

Metastázy ze **štítné žlázy** bývají na kůži břicha a hlavy a v kožních metastázách si karcinom zachovává svoji medulární, folikulární nebo papilární charakteristiku. Podobně se v blízkosti primárního nádoru zjišťují i metastázy **slinných žláz**. **Karcinom jater** se vyskytuje jako hepatom, cholangiokarcinom nebo kombinace obou. Hepatom metastazuje hlavně do kůže hrudníku nebo obličeje. Metastázy v kůži může tvořit i **dlaždicový kožní karcinom**, zvláště vzniklý v jizvách po osteomyelitidě nebo na penisu a vulvě. **Nasofaryngeální, laryngeální a tracheální karcinomy** metastazují do kůže extrémně vzácně. **Karcinoid** z různých lokalizací může také metastazovat do kůže jako jeden nebo více nodulů a nejčastějším zdrojem je bronchus, larynx nebo GIT (5).

Někdy se může stát, že se primární nádor vůbec nepodaří objevit a tato situace může být relativně častá, neboť celá řada jiných vzácných nádorů může metastazovat i do kůže. Příkladem jsou neuroendokrinní nádory z různých míst jako děloha, vulva, močový měchýř, varlata, mozkové nádory, kožní adnexální nádory a další (5).

Histologický obraz

Metastázy jsou většinou lokalizované v kóriu, odkud se mohou šířit do subcutis. U naprosté většiny metastáz je epidermis intaktní a mezi ní a metastázou je jen vazivo, které tyto struktury odděluje (tzv. „grenz zone“). Metastázy s epidermotropizmem jsou kromě melanomu raritní záležitostí (8). V časném stadiu mohou být metastázy tvořené jen několika buňkami a dají se snadno přehlédnout, zvláště u karcinomu prsu nacházíme sklerotizaci vaziva s minimálním množstvím nádorových buněk, což může připomínat například sklerodermii. Pokud je nález v kůži potvrzen jako metastáza, je dalším úkolem pokusit se určit zdroj těchto metastáz.

Histologicky tvoří více než 60 % metastáz adenokarcinomy, především metastázy plic, tlustého střeva a prsu mají tento charakter. Kolem 15 % metastáz představují dlaždicové karcinomy. Místem primárního nádoru bývá pak dutina ústní, plíce a jícen. Zbytek metastáz tvoří anaplastické nádory, melanom a různé vzácné varianty.

Metastázy se podobají obvykle primárnímu nádoru. Pokud se metastáza skládá ze světlých buněk a je silně vaskularizovaná, zdrojem může být především renální karcinom. Světlobuněčný karcinom ledviny má velmi „benigní“ vzhled, takže se může zaměnit i s některými kožními adnexálními benigními nádory. Metastázy melanomu mají pestrý vzhled s velmi diferencovanými melanocyty až po velké nádorové melanocyty s četnými mitózami a jaderným pleomorfizmem.

Při hodnocení kožních metastáz, a to především u anaplastických tumorů, hraje nezastupitelnou roli imunohistochemie, bez které se dnes prakticky neobejdeme.

Prognóza

Kožní metastázy mají vždy poměrně špatnou prognózu, zvláště u melanomu, nádorů plic, ovaríí a horních partií trávicího traktu. Většina nemocných s metastázami v pupku umírá během několika měsíců. Průměrná doba přežití nemocných po vzniku kožních metastáz se pohybuje mezi 1 až 34 měsíci (1).

Terapie

Terapie kožních metastáz závisí na řadě faktorů. V případě jednotlivých metastáz je na prvním místě chirurgická excize, ale je třeba k terapii přistoupit po zhodnocení celkového stavu nemocného. V úvahu přichází i radioterapie nebo se dá někdy chemoterapie aplikovat i intralezionálně. Některé metastázy mohou vymizet i spontánně (2, 5).

U četných metastáz zvažujeme systémovou terapii v rámci léčby základního onemocnění obvykle jako chemoterapii či různé kombinované metody.

Text vychází z článku Pizinger K, Metastázy do kůže, Čes-slov Derm, 2008; 83: No. 1, p. 3., který byl oceněn časopisem Česko-slovenská dermatologie jako nejlepší publikace v roce 2008 v kategorii A: souborné referáty.

Literatura

1. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: A retrospective study of 4020 patients. J Am Acad Dermatol, 1993; 29: 228–236.
2. Davis D, Pellowski D. Cutaneous metastases. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology, 3rd ed. Edinburgh, London, New York: Mosby, 2008: 1897–1901.
3. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009: 1373–1376.
4. Pizinger K. Metastázy do kůže. Čes.-slov. Derm 2008; 83: 5–14.
5. Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 161–182.
6. Helm TN, Lee TC. Metastatic Carcinoma of the Skin. eMedicine, <http://www.emedicine.com/derm/topic263.htm>.
7. Krajsová I. Melanom. Praha: Galén, 2006: 212–214.
8. Weedon D. Skin pathology. 2th ed. Edinburgh, Churchill-Livingstone, 2002: 1045–1056.
9. Trebing D, Goring HD. Die Nabelmetastase. Hautarzt 2004; 55: 186–189.

prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň
Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň
pizinger@fnplzen.cz

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

TESTUJ



INDIKUJ



APLIKUJ



Merck Serono Oncology | *Combination is key[™]*

TESTOVÁNÍ



Stanovení mutace genu
KRAS

INDIKACE



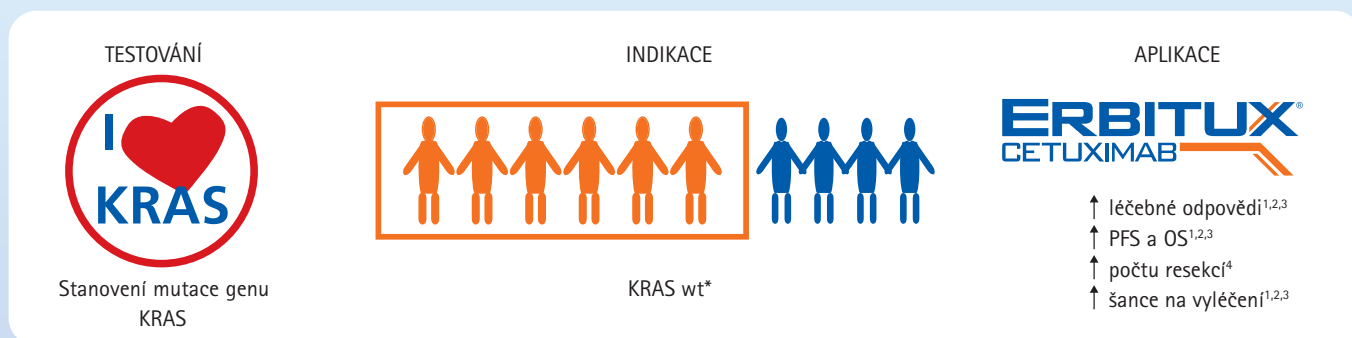
KRAS wt*

APLIKACE

- ↑ léčebné odpovědi^{1,2,3}
- ↑ PFS a OS^{1,2,3}
- ↑ počtu resekci⁴
- ↑ šance na vyléčení^{1,2,3}

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:
Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.
Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4
Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307
erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

INDIVIDUALIZOVANÁ LÉČBA METASTAZUJÍCÍHO KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU



ERBITUX® 5 mg/ml infuzní roztok – Zkrácená informace o přípravku

Léčivá látka: cetuximabum **Složení:** 5 mg cetuximabu v 1 ml infuzního roztoku. **Indikace:** K léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC) exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR) a vykazujícím gen KRAS divokého typu. Erbitux je možné použít v kombinaci s chemoterapií a/nebo jako samostatnou látku k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatinu a irinotekanu, a pacientů, kteří nesnáší irinotekan. Erbitux je indikován v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku a/nebo v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě opakovaného a/nebo metastazujícího onemocnění. **Dávkování a způsob podání:** Erbitux je podáván 1x týdně. Úvodní dávka cetuximabu je 400 mg/m² tělesného povrchu, následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m². Pacienti musí být premedikováni antihistaminiky a kortikosteroidy. U kolorektálního karcinomu je doporučeno provádět léčbu cetuximabem do progresu základního onemocnění. U pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie. Erbitux se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou. **Kontraindikace:** Erbitux je kontraindikován u pacientů se známou závažnou (stupeň 3 nebo 4) přecitlivělostí na cetuximab nebo radiační terapii. **Nežádoucí účinky:** **Hypersenzitivní reakce:** Mírné až středně závažné reakce (stupeň 1 nebo 2) zahrnují příznaky jako je horečka, třesavka, nevolnost, vyrážka nebo dušnost. K těžkým formám reakcí z přecitlivělosti (stupeň 3 nebo 4) dochází obvykle v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze. Mezi příznaky patří rychlý nástup obstrukce dýchacích cest (bronchospasmus), kopřivka a/nebo hypotenze. Častý je výskyt hypomagnezémie, který je reverzibilní po vysazení přípravku. V kombinaci s lokální radiační terapií se objevily nežádoucí účinky, které jsou pro radiační terapii typické: mukositida, radiační dermatitida a dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie. **Kožní reakce:** Zahrnují zejména akneiformní vyrážku a/nebo poruchy nehtů (paronychie). **Zvláštní upozornění:** U pacientů léčených cetuximabem byly zaznamenány závažné (stupeň 3 nebo 4) reakce z přecitlivělosti. Příznaky se objevily v průběhu nebo do 1 hodiny po ukončení úvodní infuze, ale mohou se objevit po několika hodinách. Výskyt závažných reakcí z přecitlivělosti vyžaduje úplné a trvalé přerušování léčby cetuximabem. **Interakce:** V kombinaci s infuzemi 5-fluorouracilu se zvyšuje četnost výskytu srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako četnost výskytu syndromu ruka-noha. Nejsou k dispozici údaje o tom, že bezpečnostní profil cetuximabu je ovlivněn irinotekanem nebo naopak. **Léková forma a balení:** Infuzní roztok. Balení obsahuje jednu 20 ml lahvičku s obsahem 100 mg cetuximabu. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 – 8°C). Chraňte před mrazem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck KGaA, 64293 Darmstadt, Německo. Registrační číslo: EU/1/04/281/003. **Datum poslední revize textu:** 07/2010. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění po selhání cytostatické léčby irinotekanem u mCRC a v kombinaci s radiační terapií k léčbě pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku. O úhradě v léčbě 1. linie se zatím jedná. Před předepsáním se seznáme s úplnou informací o přípravku.

* KRAS wt – nemutovaná forma genu KRAS, protein kódovaný proto-onkogenem KRAS je součástí signální dráhy receptoru pro epidermální růstový faktor

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408–17.

2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663–71.

3. Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C, et al. A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies combining cetuximab with chemotherapy as 1st-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: Results according to KRAS and BRAF mutation status. Eur J Cancer Suppl 2009;7:345. Updated information presented at 15th Congress of the European Cancer Organization / 34th Congress of the European Society for Medical Oncology. Abstract 6.077.

4. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. The Lancet Oncology 2010;11(1):38–47.

Úplnou informaci o přípravku obdržíte na adrese:

Divize Merck Serono, Merck spol. s r.o.

Na Hřebenech II. 1718/10 140 00 Praha 4

Tel.: +420 272 084 211, Fax: +420 272 084 307

erbitux@merck.cz, www.erbitux.cz, www.erbitux-international.com

