

Desmoplastický kulatobuněčný tumor

Viktor Maňásek, Renata Soumarová

Oddělení radioterapie a onkologie, Komplexní onkologické centrum Nový Jičín

Desmoplastický kulatobuněčný tumor (DSRCT) je raritní onemocnění patřící do skupiny sarkomů. V typickém případě se manifestuje rozsáhlou tumorózní infiltrací břišní dutiny bez evidentního primárního ložiska tumoru. Prognóza onemocnění je stále špatná, 5leté přežití je popisováno asi v 15 % případů i při užití kombinovaných protinádorových léčebných postupů. Uvádíme kazuistiku 34letého pacienta s DSRCT léčeného v našem centru. Zmiňujeme racionální postup v rámci diferenciální diagnostiky měkkotkáňové infiltrace v dutině břišní, podtrhujeme zásadní význam molekulárně genetické analýzy a zaměřujeme se na terapeutické možnosti tohoto zřídka se vyskytujícího onemocnění.

Klíčová slova: desmoplastický kulatobuněčný tumor, DSRCT, EWS-WT1, infiltrace peritonea.

Desmoplastic small round cell tumor

Desmoplastic small round cell tumor (DSRCT) is a rare disease from sarcoma group family. Typically, there is an extensive infiltration of abdominal cavity, peritoneal effusion with no evident primary origin of tumor. Prognosis is unfavourable with 5-years overall survival described in 15 % of cases even though multimodal treatment strategy is performed. We introduce case report of 34-years old patient with DSRCT treated in our Oncology center. Reasonable schema of differential diagnosis of soft-tissue expansion in abdominal cavity is mentioned and we emphasize crucial role of molecular genetic analysis. We focus on therapeutic approaches of this rarely occurring disease.

Key words: desmoplastic small round cell tumor, DSRCT, EWS-WT1, peritoneal effusion.

Onkologie 2010; 4(6): 362–367

Úvod

Desmoplastický kulatobuněčný tumor (DSRCT) je raritní onemocnění patřící do skupiny sarkomů měkkých tkání. První zmínky v literatuře se datují do 90. let minulého století (1). DSRCT řadíme spolu s dalšími jednotkami do podskupiny nádorů z malých kulatých buněk (tabulka 1) (2, 3).

Většinou se vyskytuje u dětí a mladistvých, typicky postihuje dospívající muže ve 2. dekádě života. Manifestuje se rozsáhlou intra-abdominální tumorózní masou, přičemž není patrné primární ložisko tumoru. Infiltrativně postihuje nejprve peritoneální oblast, v dalším průběhu dochází k šíření do jater, plic, lymfatických uzlin. Prvními příznaky jsou většinou bolesti břicha, symptomy z gastrointestinální obstrukce, může být hmatná tumorózní rezistence, hepatomegalie, hydronefróza, ascites. Na onemocnění mohou upozornit i nespecifické příznaky jako slabost či horečka (4).

Diferenciální diagnostika měkkotkáňové expanze retroperitonea je velmi široká a je nutno vyloučit spektrum maligních i benigních příčin tumorózního postižení (tabulka 2).

Diagnostika

Pro stanovení diagnózy je nutná biopsie a podrobení vzorku podrobné analýze, která zahrnuje histomorfologické vyšetření, imunohistochemii, cytogenetické a především molekulárně genetické vyšetření (5).

Histomorfologicky je typický obraz kulatých až oválných buněk zavzatých do desmoplastického stromatu. Výrazná reaktivní fibróza je podmíněna expresí endogenního destičkového růstového faktoru (PDGF), který působí jako silný mitogen a chemoatraktant a dochází k výrazné stimulaci fibroblastů (6). Původně se mělo za to, že DSRCT vychází z mezotelu, nicméně pravděpodobnější je hypotéza o původu z progenitorových buněk s multifenotypovou diferenciací (4).

Imunohistochemicky je příznačná pozitivita cytokeratinu (epitelový marker), desminu a vimentinu (mezenchymální markery) a NSE (neuronální marker). Histomorfologické a imunohistochemické vlastnosti DSRCT a Ewingova sarkomu (EWS) jsou často podobné, v diferenciální diagnostice je nápomocná pozitivita CD99 příznačná pro EWS. Pozitivita CD99 je však popisována až ve 23 % případů DSRCT (7).

Příčina vzniku DSRCT není známa, nicméně patogenetickým podkladem malignity je přestavba EWSR1 regionu (Ewing sarcoma region 1) na 22. chromozomu. Přestavba EWSR1 regionu na 22q12 doprovází vznik rozličných zhoubných onemocnění: DSRCT, EWS/PNET, maligní melanom měkkých tkání (clear cell sarcoma, nezaměňovat s maligním melanomem, pozn. autora) aj., a proto jsou tato onemocnění rovněž označována jako „ESFT; Ewing’s Sarcoma Family of Tumors“, rodina nádorů Ewingova sarkomu. V případě DSRCT jde konkrétně o translokaci mezi 11. a 22. chromozomem – **t(11; 22) (p13; q12)**

Tabulka 1. Patologická diferenciální diagnostika tumorů z malých kulatých buněk

Diferenciální diagnostika tumorů z malých kulatých buněk

- EWS/PNET (Ewing sarkom/periferní neuroektodermální tumor)
- DSRCT (desmoplastický kulatobuněčný tumor)
- RMS (rhabdomyosarkom)
- Neuroblastom
- Lymfomy, akutní leukemie
- Mesoteliom
- Meduloblastom
- Retinoblastom
- Wilmsův tumor
- Hepatoblastom

Tabulka 2. Diferenciální diagnostika měkkotkáňové expanze retroperitonea

Diferenciální diagnostika měkkotkáňové expanze retroperitonea

- Hematologické malignity (lymfomy aj.)
- Karcinoid, neuroendokrinní tumory
- Maligní melanom
- Germinální tumory
- Peritoneální karcinomatóza
- Maligní mezoteliom
- Sarkomy měkkých tkání
- Benigní tumorózní afekce
- Peritoneální tuberkulóza, mycobacteriόza
- Actinomykóza, m. Whipple
- Castlemanova choroba
- Amyloidóza

s fúzí **WT1 genu chromozomu 11 k EWS genu na chromozomu 22** a vznikem chimerického produktu zodpovědného za patogenезi DSRCT. Produkt EWS-WT1 hraje klíčovou roli v regulaci

Redakční rada časopisu
a společnost SOLEN
vyhlásily soutěž časopisu

Onkologie

o nejlepší práci
publikovanou v rubrice
sdělení z praxe v roce 2010



Cena 30 000 Kč

**Výsledky soutěže budou uveřejněny
v příštím čísle Onkologie**

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma





Zkrácený souhrn údajů o přípravku

**BONEFOS koncentrát
pro přípravu infuzního roztoku**
BONEFOS 800 mg potahované tablety
BONEFOS 400 mg tvrdé tablety

Složení: 1 tableta (Bonefos 800 mg) odpovídá 800 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 tableta (Bonefos 400 mg) odpovídá 400 mg dinatrii clodronas anhydricus. 1 ml koncentrátu Bonefos odpovídá 60 mg dinatrii clodronas. **Indikace:** Tablety, tobolky: Léčba hyperkalcemie a osteolýzy způsobené maligním onemocněním. Koncentrát: Léčba hyperkalcemie způsobené maligním onemocněním. **Dávkování a způsob podávání:** Tablety, tobolky: Denní dávka 1600 mg se užívá jednou, nejlépe ráno nalačno. Jednu hodinu poté nepodávat jiné p.o. léky, nejíst a nepít (kromě čisté vody). Během léčby je nutné zajistit dostatečný příjem tekutin. Neužívat spolu s mlékem, jídlem a léky obsahujícími kalcium a jiné bivalentní ionty. Tablety a tobolky nesmí být drceny a rozpuštěny. Pro léčbu hyperkalcemie způsobené malignitou se doporučuje i.v. klodronát. Při p.o. léčbě by měly být podávány vysoké zahajovací dávky 2400 až 3200 mg denně, které mohou postupně klesat až na 1600 mg denně. Je třeba opatrnosti u pacientů s renální insuficiencí. Koncentrát: i.v. infuze 300 mg klodronátu denně, minimálně 2 hodiny. Celková doba léčby by neměla přesáhnout 7 dní. Alternativně jednorázová dávka 1500 mg po dobu 4 hodin. Před léčbou a během ní sledovat renální funkce, hladiny kalcia v séru, zajistit dostatečnou hydrataci. Dávku upravovat dle stupně renální insuficience. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. Současná terapie jinými bisfosfonáty. **Zvláštní upozornění:** U pacientů s rizikovými faktory (např. rakovina, chemoterapie, radioterapie, kortikosteroidy, špatná zubní hygiena) zvážit preventivní zubní vyšetření před začátkem léčby bisfosfonáty. Během léčby by neměly být prováděny invazivní zubní výkony. Pacienti s intolerancí galaktózy by tento přípravek neměli užívat. Intravenózní podání dávky výrazně vyšší, než je doporučená dávka, může způsobit těžké poškození ledvin zejména tehdy, je-li rychlost infuze příliš vysoká. **Interakce:** Jiné bisfosfonáty, nesteroidní antiflogistika, aminoglykosidy, estramustin fosfát, bivalentní ionty (antacida, přípravky železa). **Těhotenství a kojení:** Klodronát by se neměl podávat těhotným ženám s výjimkou, kdy terapeutické výhody převažují rizika, kojícím matkám se nedoporučuje. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Nejsou známy. **Nežádoucí účinky:** Mezi časté (>1/100 až <1/10) nežádoucí účinky patří: asymptomatická hypokalcemie, průjem, nevolnost, zvracení, zvýšení transamináz obvykle v rámci normálního rozmezí hodnot. V post-marketingových sledovacích byly hlášeny respirační, hrudní a mediastinální poruchy, poruchy ledvin a močových cest a poruchy pohybového systému a pojivové tkáně. **Předávkování:** po i.v. podání vysokých dávek klodronátu bylo zaznamenáno zvýšení sérového kreatininu, hypokalcemie a poruchy funkce ledvin. Léčba by měla být symptomatická. Vždy je třeba zajistit dostatečnou hydrataci, sledovat renální funkce a hladinu kalcia v séru. **Skladování:** Tablety: Při teplotě do 30 °C. Tobolky: Při teplotě do 25 °C. Koncentrát: Při teplotě do 30 °C. Chránit před mrazem. **Balení:** 60 potahovaných tablet, 100 tobolek. 1, 4, 5 ampulí o obsahu 25, 25, 5 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** Bayer Schering Pharma OY, Pansiontie 47, 20210 Turku, Finsko. **Registrační číslo:** Tablety: 44/291/99-C, tobolky: 44/093/89-S/C, koncentrát: 44/094/89-S/C. **Datum registrace:** Koncentrát, tobolky: 9. 11. 1989. Tablety: 19. 5. 1999. **Datum poslední revize textu:** 23. 12. 2009.

Přípravek je dostupný na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním se, prosím, seznáme s úplnou informací o přípravku.

Další informace získáte na adrese: Bayer Schering Pharma, Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2, tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

Nexavar 200mg potahované tablety

Složení: Sorafenibum 200 mg (ve formě tosylátu) v jedné potahované tabletě. **Indikace:** Hepatocelulární karcinom. Pokročilý zhoubný nádor ledvin, u kterého léčba založená na interferonu- α nebo interleukinu-2 nebyla úspěšná nebo je pro něj nevhodná. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená denní dávka je 800 mg (dvě tablety po 200 mg 2x denně p.o.). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou nebo pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Po zahájení léčby sorafenibem byla pozorována zvýšená incidence kožních reakcí na dlaních a chodidlech a kožní vyrážka, arteriální hypertenze mírného až středně závažného charakteru, ischemie/infarkt myokardu a krvácivé příhody. Sorafenib by neměli užívat pacienti s těžkým poškozením funkce jater. U pacientů s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin není třeba dávku upravovat. Zvýšené opatrnosti je třeba dbát při současné léčbě warfarinem. Přerušení léčby se doporučuje u pacientů, kteří podstupují závažný chirurgický zákrok a nebo pokud by došlo k výskytu gastrointestinální perforace, která byla hlášena u < 1 % pacientů užívajících sorafenib. **Interakce:** Přípravky snižující aciditu, induktory CYP3A4 a/nebo glukuronizace, inhibitory CYP3A4, substráty CYP2C9, CYP2B6, CYP2C8, UGT1A1, UGT1A9, P-gp, doxorubicin, irinotekan, docetaxel. **Těhotenství a kojení:** Přípravek by neměl být během těhotenství a kojení podáván. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** O tom, že by přípravek Nexavar ovlivňoval schopnost řídit a obsluhovat stroje není zatím nic známo. **Nežádoucí účinky:** Nejčastějšími NÚ byly průjem, vyrážka, alopecie a palmoplantární syndrom. Zaznamenané abnormality laboratorních testů: hypofosfatémie, zvýšené hladiny lipáz a amyláz, lymfopenie, neutropenie, anémie a trombocytopenie. **Předávkování:** Není žádná specifická terapie, v případě potřeby je doporučeno zahájit standardní podpůrnou léčbu. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C. **Balení:** 112 (4x28) tablet v průhledných (PP/Aluminium) blistrech. **Registrační číslo:** EU/1/06/342/001. **Datum registrace:** červen 2006. **Datum revize textu:** 15. 10. 2009. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz



Zkrácený souhrn údajů o přípravku

ANDROCUR-50
ANDROCUR 100

Složení: Cyproteroni acetat 50 nebo 100 mg v 1 tabletě. **Indikace:** U muže: antiandrogenní léčba inoperabilního karcinomu prostaty, sexuální deviace*; u ženy: známky androgenizace*. **Dávkování a způsob podávání:** Karcinom prostaty: 1 tableta 2–3x denně. Známky androgenizace: 2 tablety denně. 1–2 tablety 2–3x denně. Kompletní dávkovací schémata naleznete v úplné příbalové informaci o přípravku. **Kontraindikace:** Jaterní onemocnění, žloutenka, nádory jater, kachektizující onemocnění (pokud není příčinou karcinom prostaty), těžké chronické deprese, tromboembolické onemocnění, těžký diabetes s cévními změnami, srpkovitá anémie, těhotenství, kojení, těhotenské opary, přecitlivělost na některou složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby je třeba pravidelně kontrolovat funkce jater, kůry nadledvin a počet červených krvinek. U diabetiků je nutný přísný lékařský dohled. **Interakce:** Mohou nastat s orálními antidiabetiky, inzulinem, ketokonazolem, itraconazolem, klotrimazolem, ritonavirem, rifampicinem, fenytoinem, statiny. **Těhotenství a kojení:** Podávání přípravku je kontraindikováno. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Léčba může negativně ovlivnit schopnost koncentrace. **Nežádoucí účinky:** U mužů: omezení mužské fertility (k obnově dojde po přerušení léčby), ojediněle zvětšení prsů (po vysazení zmizí); u žen: inhibice ovulace; při vysokých dávkách byly popsány poruchy jaterních funkcí, možné jsou změny tělesné hmotnosti. **Předávkování:** Přípravek lze hodnotit jako prakticky netoxický. Riziko akutní intoxikace se neočekává. **Skladování:** Při teplotě do 25 °C, v původním obalu. **Balení:** 50 tablet po 100 mg, 20 nebo 50 tablet po 50 mg. **Datum registrace:** ANDROCUR-50: 29. 1. 1974, ANDROCUR 100: 1. 11. 2000. **Datum revize textu:** ANDROCUR-50, ANDROCUR 100: 26. 9. 2007. **Registrační číslo:** ANDROCUR-50: 34/151/73-C, ANDROCUR 100: 34/539/00-C. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Německo. *Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku.*

Další informace získáte na adrese:
Bayer Schering Pharma,
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2,
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657.
www.bayerscheringpharma.cz

SPONZOR SOUTĚŽE O NEJLEPŠÍ PRÁCI PUBLIKOVANOU V RUBRICE SDĚLENÍ Z PRAXE V ROCE 2010



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Bayer Schering Pharma
Šafaříkova 17, 120 00 Praha 2
tel.: 271 730 661, fax: 271 730 657
www.bayerscheringpharma.cz

exprese řady onkogenů (např. IGF-1 receptoru, PDGF α , PAX2-2, WT-1, ENT4, TALLA-1, IL-2/15R β aj.). mTOR inhibitor rapamycin blokuje expresi EWS-WT1 a indukuje apoptózu (4). Ačkoliv může být ve velké míře WT1 protein detekován imunohistochemicky, suverénní metodou je detekce fúzního genu EWS-WT1 pomocí **RT-PCR a FISH** (4, 8, 9). Z uvedeného vyplývá přínos cytogenetického a především molekulárně genetického vyšetření. Pro DSRCT je tedy příznačný průkaz fúzního genu EWS/WT1, u Ewingova sarkomu bývá oproti tomu pozitivita fúzního genu EWS/ERG, EWS/FLI1 a dalších.

Možnosti terapie

S ohledem na raritní výskyt onemocnění neexistují všeobecná doporučení či standardní léčebné schéma. DSRCT je agresivní onemocnění, dlouhodobě přežívajících pacientů je velmi málo. V terapii užíváme kombinaci léčebných modalit – chirurgie, chemoterapie s nebo bez transplantace krvetvorby, radioterapie, nově i molekulárně-cílené terapie (4). Nejlepších výsledků bylo dle dostupných literárních dat dosaženo provedením radikální resekce s kombinovanou vysokodávkovanou chemoterapií s autologní podporou krvetvorby a adjuvantní radioterapií (10).

Zásadní roli pro prognózu onemocnění má provedení chirurgického debulkingu s odstraněním alespoň 90% nádorové tkáně (4, 11). Resekabilita je jedním z nejvýznamnějších prognostických faktorů délky přežití. Literárně uváděný medián přežití u pacientů bez primárního chirurgického výkonu je cca 14 měsíců, v případě provedení chirurgické resekce 34 měsíců (12).

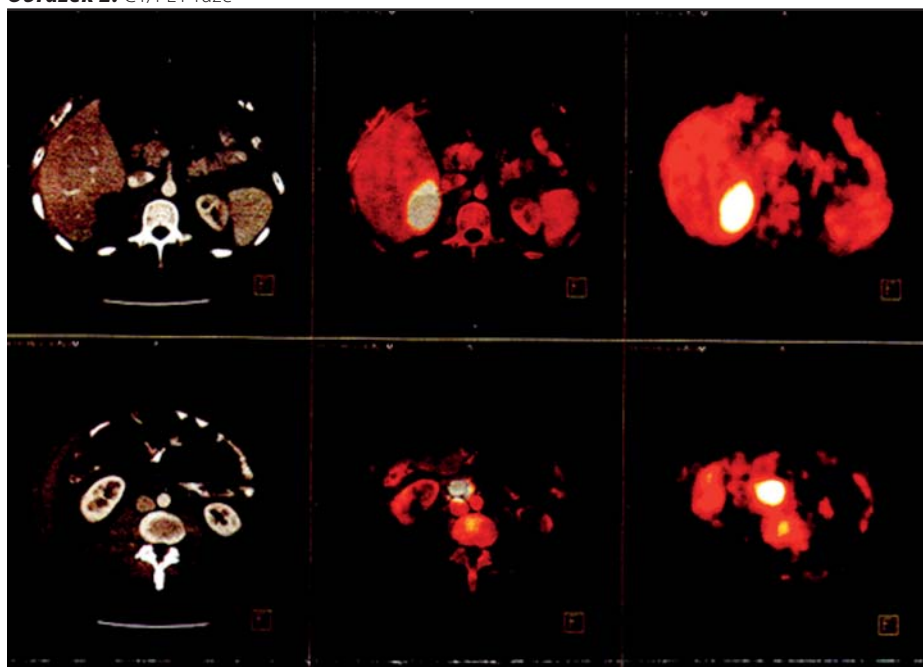
Léčba se nejčastěji zahajuje systémovou chemoterapií. Pacienti jsou léčeni v první linii kombinovanými chemoterapeutickými režimy. Nejčastěji užívaný je P6 protokol (cykly 1, 2, 3, 6-cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, cykly 4, 5, 7-ifosfamid, etoposide) (13, 14). Vzhledem ke genetické příbuznosti DSRCT s Ewingovým sarkomem a Wilmsovým tumorem jsou užívána i cytostatika vycházející z léčby Ewingova sarkomu – např. režim VIDE (vinkristin 1.5 mg/m² D1, ifosfamid 3 g/m² D1–3, doxorubicin 20 mg/m² D1–3, etoposide 150 mg/m² D1–3) v rámci EURO-Ewing protokolu (15).

Současná léčebná schémata jsou zatížena výraznou toxicitou a nejsou dostatečně efektivní. Jako velmi atraktivní metoda léčby, která je ve stadiu vývoje, je cílené ovlivnění fúzního proteinu vzniklého chromozomální translokací t(11; 22)(p13; q12) zodpovědného za produkci PDGF (6). Příkladem je leflunomide (SU101), inhibitor PDGFR (4). Existují data o příznivém efektu

Obrázek 1. CT vyšetření



Obrázek 2. CT/PET fúze



sunitinibu, imatinib mezylátu, AMG 479 (inhibitor IGF-1 receptoru), bevacizumabu a dalších (4).

Existují data dokladující příznivý efekt intra-peritoneální chemoterapie a hypertermické chemoperfuze po cytoredukčním výkonu (16, 17).

V rámci terapie druhé linie byla zkoušena chemoterapie na bázi irinotekanu, topotekanu, nebo temozolomid. K dispozici je rovněž několik režimů udržovací terapie – COX-2 inhibitory, cytostatika v nízkých dávkách (etoposide, thalidomid, vinorelbin + cyclofosfamid, irinotecan + temozolomid), režimy s valproátem, cyclofosfamidem a rapamycinem (18). Význam kombinovaných léčebných modalit je potvrzen např. v práci autorů z MD Anderson, kdy po neoadjuvantní terapii byla provedena extenzivní cytoredukce a následně kontinuální hypertermická peritoneální perfuze (CHPP) s cisplatinou. Léčba pak byla následována podáním irinotekanu s temozolomidem a radioterapií. V případě relapsu je možno léčit pacienty

technikou intenzitně modulované radioterapie (IMRT), provést radiofrekvenční ablací (RFA) či jinou lokální metodu destrukce metastáz.

S ohledem na raritní výskyt onemocnění byly vytvořeny nadace a webové stránky, kde je možné získat aktuální informace týkající se výzkumu a léčby tohoto onemocnění (18).

Prognóza onemocnění je stále špatná, 5leté přežití je popisováno asi u 15 % případů i při užití kombinovaných protinádorových léčebných postupů. Optimální je zařazení pacienta do klinické studie, kterých je celosvětově několik desítek.

Kazuistika

Čtyřiatřicetiletý pacient byl dovyšetřován pro několik týdnů trvající bolesti zad a nově vzniklou rezistenci v třísech. Nejprve byl léčen ambulantně praktickým lékařem a poté odeslán cestou spádové chirurgické ambulance s pracovní diagnózou „nespecifikovaného infekčního onemoc-

nění prezentovaného inkuinální lymfadenopatií". Vzhledem k perzistenci rezistence v tříselech byla provedena inkuinální lymfadenektomie a histologicky byl potvrzen níže diferencovaný karcinom nejasného původu. Pacient byl následně odeslán do našeho onkologického centra.

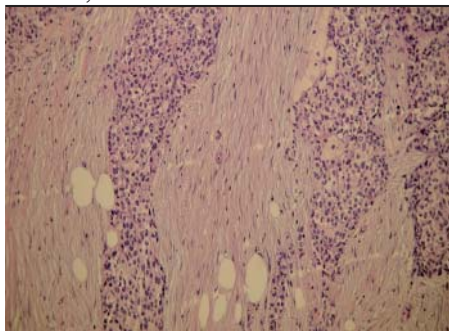
Subjektivně si pacient stěžoval na občasné tlaky pod pravým žeberním obloukem a v zádech, při domočování někdy na řezání, stolice byla v normě, „B“-symptomy negoval. Osobní a rodinná anamnéza byla bez pozoruhodností, pacient se s ničím dlouhodobě neléčil, v posledních dvou měsících byla nasazována empirická polyantibiotická terapie. Pacient byl alergický na vosí jed a pyly.

Objektivně při přijetí jsme jeho výkonnostní stav hodnotili dle Karnofského indexu 90%, palpačně byla nalezena rezistence v tříselech oboustranně, rezistence v pravém mezogastriu, ostatní nález v normě.

Iniciálně byly provedeny laboratorní odběry (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem, koagulogram, základní biochemie, tumor-markery – bHCG, AFP, B2-mikroglobulin, NSE, CEA), vyšetření moči a sedimentu včetně kultivace. Byla zjištěna zvýšená hladina NSE (29,8 ng/ml), v moči kultivační záchyt *Enterococcus faecalis* 10 na 5/ml, ostatní laboratorní hodnoty byly v normě. Provedli jsme CT plic a mediastina, CT břicha a malé pánve s PET fúzí, CT mozku, trepanobiopsii, scintigrafii skeletu, ultrazvuk krku a skrota. Těmito vyšetřeními byly prokázány mnohočetné ložiskové změny v retroperitoneu, intraabdominálně, v malé pánvi, v obou inkuinách, tři ložiska v parenchymu jater (obrázky 1 a 2).

Histomorfologické vyšetření z inkuinální lymfadenopatie prokázalo kompaktní shluky kulatých až oválných buněk zavzatých do desmoplastického stromatu, četné nekrózy, cystické degenerace, signet ring-like cells, pseudorosety. Dále byla patrná masivní reaktivní fibróza obklopující shluky tumorózních buněk, hyperchromatická jádra se zvýšeným nukleo-cytoplazmatickým poměrem (obrázek 3).

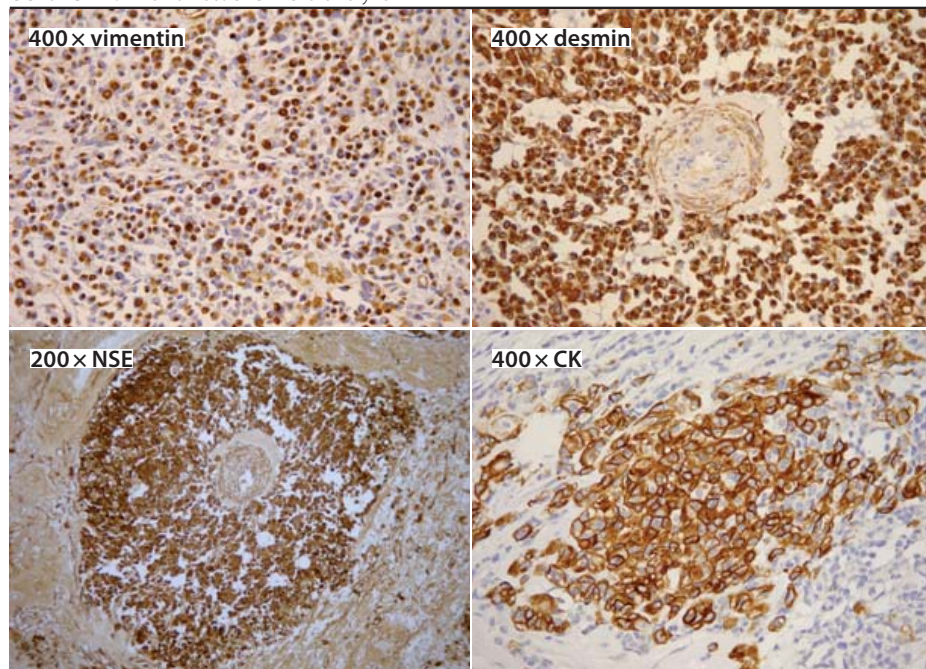
Obrázek 3. Histomorfologický preparát, 200x hematoxylin-eosin



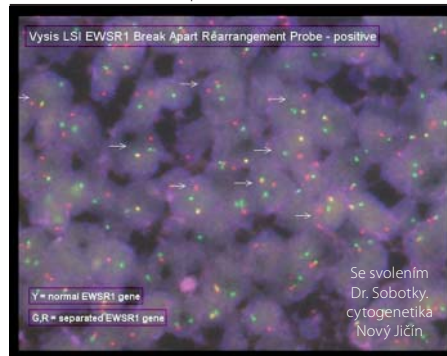
Doplňná imunohistochemická analýza ukázala: CD99 3+ méně než 30%, FLI-1 2+, CK OSKAR 3+, WT-1 0, CD117 0, CAM 5,2 2+, VIM 3+, EMA 2+, Chrom A 1+, NSE 3+, CD56 2+, DES 3+ v cca 2% (obrázek 4). Provedená FISH analýza a cytogenetické vyšetření zjišťuje přestavbu EWSR1 genu u 90% buněk, 95% neoplastických buněk *rearrangement* 22q12 svědčící pro nádor ze skupiny „ESFT; Ewing's Sarcoma Family of Tumors“ (obrázky 5 a 6). Na základě provedených vyšetření byla patologem uzavřena diagnóza jako sekundární maligní nádorová infiltrace extra-seálního EWS/PNET. Následným molekulárně-genetickým vyšetřením potvrzena translokace t(11; 22)(p13; q12) se vznikem fúzního genu EWS/WT1 příznačná pro desmoplastický kulatobuněčný tumor. Vzhledem k imunohistochemické i morfologické podobnosti tumorů charakteru EWS/PNET a DSRCT je proto molekulárně-genetická analýza pro odlišení obou stavů zásadní.

Vzhledem k inoperabilnímu nálezu byla zahájena chemoterapie v režimu VIDE (viz výše)

Obrázek 4. Imunohistochemická analýza



Obrázek 5. FISH – průkaz mutace EWSR1



s neoadjuvantním záměrem. Po dvou sériích chemoterapie došlo k částečné regresi nádorových ložisek, nicméně dle RECIST kritérií byl efekt hodnocen jako stabilizace onemocnění (SD). Po třetí sérii chemoterapie byla provedena separace kmenových buněk. Laparoskopickou revizí po čtyřech sériích chemoterapie byl zjištěn masivní peritoneální rozsev a infiltrace močového měchýře znemožňující radikální operační zákrok bez mutilující intervence. Upuštěno od radikálního záměru léčby včetně autologní transplantace. U pacienta následně zahájena metronomická perorální terapie v režimu COMBAT IIS autorů Fakultní dětské nemocnice v Brně ve složení celecoxib 400 mg/m² D1–78, vinorelbine 60 mg/m² D1, 8, 15, 29, 36, 43, 57, 64, 71, cyclofosamid 30 mg/m² D1–77, cis-retinová kyselina 100 mg/m² D1–14, 29–42, 57–70, fenofibrát 100 mg/m² D1–78, D3-vitamin 1 500 U/m² D1–78 (19). Pacient léčbu absolvoval v domácím prostředí při uspokojivé kvalitě života, nicméně po půl roce dochází k fulminantní progresi nemoci. K exitu dochází 11 měsíců od stanovení diagnózy.

Obrázek 6. Cytogenetické vyšetření, průkaz translokace t(11, 22)



Závěr

Desmoplastický kulatobuněčný tumor je vysoce agresivní onemocnění, dosud neexistuje standardní léčebné schéma. Současné terapeutické postupy jsou zatíženy velkou mírou nežádoucích účinků a výsledky nejsou příznivé. Do budoucna se jeví přínosný vývoj molekulárně-cílené terapie, jež by v kombinaci s konvenčními léčebnými metodami mohla ovlivnit prognózu onemocnění.

Kazuistika byla prezentována formou přednášky na XXXIII. brněnských onkologických dnech.

Literatura

1. Gerald WL, Rosai J, Ladanyi M. Characterization of genomic breakpoint and chimeric transcripts in the EWS-WT1 gene fusion of desmoplastic small round cell tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1028–1032.
2. Khan J, Wei J, Saal L. Development of a molecular taxonomy of small blue round-cell tumors using cDNA microarrays. *Nature Genetics* 2001; 27: 64.
3. Chen QR, Vansant G, Oades K. Diagnosis of the Small Round Blue Cell Tumors Using Multiplex Polymerase Chain Reaction JMD 2007; 9(1).
4. Stuart-Buttle CE, Smart CJ, Pritchard S, et al. Desmoplastic small round cell tumour: a review of literature and treatment options. *Surg Oncol*. 2008; 17(2): 107–112.
5. Granja NM, Begnami MD, Bortolan J, et al. Desmoplastic small round cell tumour: Cytological and immunocytochemical features. *Cytojournal*. 2005; 2: 6.
6. Lee SB, Kolquist KA, Nichols K, et al. The EWS-WT1 translocation product induces PDGFA in desmoplastic small round-cell tumour. *NatGenet* 1997; 17: 309–313.
7. Arnaldez F, Loeb D. Desmoplastic Small Round cell Tumor (DSRCT). An ESUN Article 2010, Division of Pediatric Oncology, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, Johns Hopkins University, Baltimore.
8. Lae ME, Roche PC, Jin L, et al. Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 32 tumors. *Am J Surg Pathol*. 2002; 26(7): 823–835.
9. Zhang PJ, Goldblum JR, Pawel BR, et al. Immunophenotype of desmoplastic small round cell tumors as detected in cases with EWS-WT1 gene fusion product. *Mod Pathol*. 2003; 16(3): 229–235.
10. Mazuryk M, Paterson AH, Temple W. Benefit of aggressive multimodality therapy with autologous stem cell support for intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21(9): 961–963.
11. Lal DR, Su WT, Wolden SL, Loh KC, Modak S, La Quaglia MP. Results of multimodal treatment for desmoplastic small round cell tumors. *Journal of Pediatric Surgery* 2005; 40: 251–255.
12. Hassan I, Shyyan R, Donohue JH, Edmonson JH, Gunderson LL, Moir CR, et al. Intraabdominal desmoplastic small round cell tumors: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer*. 2005; 104(6): 1264–1270.
13. Kushner BH, Meyers PA, Gerald WL, Healey JH, La Quaglia MP, Boland P, et al. Very-high-dose short-term chemotherapy for poor-risk peripheral primitive neuroectodermal tumors, including Ewing's sarcoma, in children and young adults. *J Clin Oncol*. 1995; 13(11): 2796–2804.
14. Weigel B, Hirshfeld J, Ettinger R, Loew T, Neglia J, Perentesis J. Outcome of Treatment of Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT) of the Abdomen. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001.
15. EURO-E.W.I.N.G. 99. EUROpean Ewing tumour Working Initiative of National Groups. Ewing Tumour Studies 1999 http://www.nccf.org/our_research/index_sub.aspx?id=7342.
16. Yan TD, Stuart OA, Yoo D, Sugarbaker PH. Perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy. *J Transl Med*. 2006; 4: 17.
17. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, et al. Factors Predicting Survival After Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy With Mitomycin C After Cytoreductive Surgery for Patients With Peritoneal Carcinomatosis. *Arch Surg*. 2003; 138: 26–33.
18. <http://www.dsrrct.com>.
19. Bronišová D, Múdry P, Štěrbá J, Bajčiová V, Valík D, Dubská L, et al. Metronomická léčba v onkologii jako nová léčebná metoda. *Onkologie* 2009; 3(4): 227–229.

MUDr. Viktor Maňásek

Oddělení radioterapie a onkologie,
Komplexní onkologické centrum
Máchova 2 129/32 741 01, Nový Jičín
viktor.manasek@pr-lab.cz

