

# Úspěšná léčba angiomatózy thalidomidem a interferonem $\alpha$ . Popis pěti případů a přehled léčby angiomatózy a proliferujících hemangiomů

Z. Adam<sup>1</sup>, L. Pour<sup>1</sup>, M. Krejčí<sup>1</sup>, E. Pourová<sup>2</sup>, O. Synek<sup>2</sup>, L. Zahradová<sup>1</sup>, M. Navrátil<sup>1</sup>, M. Mechl<sup>3</sup>, T. Nebeský<sup>3</sup>, J. Neubauer<sup>3</sup>, J. Feit<sup>4</sup>, J. Vokurková<sup>5</sup>, Z. Král<sup>1</sup>, O. Bednařík<sup>1</sup>, P. Šlampa<sup>6</sup>, H. Doležalová<sup>6</sup>, R. Hájek<sup>1</sup>, J. Mayer<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Interní hematologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.

<sup>2</sup> Interní oddělení nemocnice Vyškov, přednosta prim. MUDr. Oldřich Synek

<sup>3</sup> Radiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Vlastimil A. Válek, CSc.

<sup>4</sup> Ústav patologie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta doc. MUDr. Josef Feit, CSc.

<sup>5</sup> Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Pavel Brychta, CSc.

<sup>6</sup> Radioterapeutická klinika Lékařské fakulty MU a Masarykova onkologického ústavu Brno, přednosta prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.

**Souhrn:** V našem sdělení popisuje celkem 5 pacientů s cévními malformacemi – angiomatózou. V *prvním případě* mladého muže postihovala angiomatóza žaludek, střevo, oblast mezenteria i retroperitonea a také mediastinum. Angiomatózní masy invadovaly do kostí pánve a obratlů. Léčba byla zahájena interferonem  $\alpha$  v maximální tolerovatelné dávce 3 miliony jednotek 3krát týdně. Pro malou účinnost interferonu  $\alpha$  byl přidán thalidomid v dávce 100 mg denně. Bolesti v kostech při osteolýze způsobené angiomatózní infiltrací vymizely po několika aplikacích zoledronátu, který je aplikován v pravidelných měsíčních intervalech. Po 3 letech současného podávání interferonu  $\alpha$  a thalidomidu jsme pro nežádoucí účinky přešli na střídání thalidomidu a interferonu  $\alpha$  ve 4měsíčních intervalech. Výsledkem léčby je 50% zmenšení angiomatózních hmot dle zobrazovacích vyšetření, snížení intenzity diseminované intravaskulární koagulace a vymizení klinických příznaků. V *druhém případě* mnohočetné angiomatózy postihující pouze střevo (mnohočetných střevních angiodysplazií) jsme použili monoterapii thalidomidem. Tato léčba omezila krevní ztráty, takže koncentrace hemoglobinu vzestoupila na normální hodnoty. Před nasazením thalidomidu tento muž spotřeboval za rok 120 transfuzních jednotek. V *třetím případě* se jednalo o postupně progredující cévní malformaci obličeje. Tato cévní malformace svého nositele obtěžovala spontánním krácením, které pro fragilitu útvaru nebylo řešitelné operačně. Po dvou letech kombinované léčby interferonem  $\alpha$  3krát 6 milionů jednotek týdně a thalidomid 100 mg denně došlo ke zmenšení, oploštění útvaru, vyblednutí jeho barvy a hlavně ustalo spontánní krvácení. Tato změna umožnila drobný chirurgický zákrok, excizi části této velké cévní malformace. Histologické vyšetření prokázalo absenci zřetelné novotvorby kapilár. Takže i histologické vyšetření potvrdilo účinnost léčby. Ve *čtvrtém případě* velké cévní malformace postihující nadklíčkovou oblast krku a šíje byla aplikována radioterapie (54 Gy), po které během jednoho roku po ozáření došlo ke zmenšení objemu ložiska minimálně o 50%. V *pátém případě* se jednalo o rozsáhlý periorbitální lymfangiom, který se zmenšil při léčbě interferonem  $\alpha$ . Uvedené případy dokumentují přínos kombinované léčby obsahující thalidomid a interferon  $\alpha$  pro případy mnohočetné angiomatózy či velké proliferujícího hemangiomu (cévní malformace). Pokud není možná kombinovaná léčba thalidomidem s interferonem  $\alpha$ , je přínosné použít thalidomid v monoterapii. Radioterapie je další alternativa, je však zapotřebí použít dávky přesahující 50 Gy, což není ve všech lokalizacích možné.

**Klíčová slova:** cévní malformace – angiomatóza – hemangiomatóza – hemangiom – angiodysplazie – lymfangiom – thalidomid – lenalidomid – interferon  $\alpha$  – zoledronát – bevacizumab – antiangiogenní léčba – radioterapie – monoklonální gammapatie

## Klinické formy cévních neoplazií, hemangiomy a angiomatóza

Vaskulární neoplazie tvoří heterogenní skupinu cévních proliferací, skládajících se z endoteliálních buněk, hladké svaloviny a pericytů, které dohromady vytvářejí ložiska arteriálních, kapilárních, venózních nebo lymfatických cest. Jejich histologickou klasifikaci lze najít v učebnicích patologie [1].

Hemangiomy jsou časté v dětském věku, kdy mají tendenci ke spontánní regresi. V dospělosti nejsou výjimeč-

ným nálezem, jsou často diagnostikovány náhodně při vyšetřování orgánů či tkání metodou sonografie, CT či MR zobrazením. Většina hemangiomů diagnostikovaných v dospělosti je stabilní, dále se nezvětšuje a nezpůsobuje svému nositeli problémy.

Zcela výjimečně se však vyskytne hemangiom, který pomalu, ale jistě zvětšuje svůj objem a svým růstem činí svému nositeli potíže. Hemangiomy je možné dělit z více různých pohledů. Z pohledu vývoje lze rozlišovat:

- hemangiomy neprogredující (většina)
- hemangiomy progredující (výjimečné případy)

Pro hemangiomy, které se vyskytují v organismu mnohočetně a obvykle mají tendenci k neustálému růstu, se používá termín angiomatóza (synonymem hemangiomatóza). Tyto vaskulární neoplazie jsou agresivnější než obvyklé solitární neproliferující hemangiomy. Angiomatóza je klinicko-patologicko-ana-

### Successful treatment of angiomatosis with thalidomide and interferon $\alpha$ . A description of five cases and overview of treatment of angiomatosis and proliferating hemangiomas

**Summary:** Our paper describes 5 patients with a vascular malformation – angiomatosis. In *the first patient*, a young man, angiomatosis affected the stomach, intestine, the area of mesenterium and retroperitoneum as well as mediastinum. Angiomatous mass had invaded pelvic bones and vertebrae. Treatment was initiated with interferon  $\alpha$  in a maximum tolerated dose of 3 million units 3 times a week. Because of low efficacy of interferon  $\alpha$ , thalidomide was added at a dose of 100 mg per day. Bone pain disappeared following a few applications of zoledronate administered in regular monthly intervals. After 3 years of concomitant administration of interferon  $\alpha$  and thalidomide, we changed the regimen due to adverse effects and are administering thalidomide and interferon alternatively in 4-monthly intervals. Treatment has resulted in 50% reduction, according to imaging, of angiomatous mass, reduced intensity of disseminated intravascular coagulation and disappearance of clinical signs. *The second* was a case of multiple angiomatosis affecting the intestine only (multiple intestinal angiodysplasias) where we used thalidomide monotherapy. This treatment reduced blood losses and haemoglobin concentrations rose to normal levels. This male patient had consumed 120 transfusion units per year before the initiation of thalidomide. *The third case* was a slowly progressing vascular malformation of the face. This vascular malformation troubled its sufferer by spontaneous shortening that could not be resolved surgically because of its fragility. Two years of combined treatment with interferon  $\alpha$  6 million units 3 times a week and thalidomide 100 mg daily led to a reduction and flattening of the malformation, paling of its colour and ceasing of spontaneous bleeding. This development enabled minor surgery – partial excision of this large vascular malformation. Histology examination confirmed that there was no evidence of new capillary formation. Histological examination thus confirmed efficacy of the treatment. *The fourth case* involved a patient with large vascular malformations affecting supraclavicular region of the neck and nape in whom radiotherapy was applied (54 Gy) leading to a reduction of the malformation mass by at least 50%. *The fifth* is a case of an extensive periorbital lymphangioma that diminished following treatment with interferon  $\alpha$ . These cases illustrate the benefits of combined treatment including thalidomide and interferon  $\alpha$  in patients with multiple angiomatosis or large proliferating hemangioma (vascular malformation). If combined treatment with thalidomide and interferon  $\alpha$  is not possible, it is beneficial to use thalidomide monotherapy. Radiotherapy is another alternative, although it is necessary to apply doses exceeding 50 Gy which may not be always possible.

**Key words:** vascular malformation – angiomatosis – hemangiomas – hemangioma – angiodysplasia – lymphangioma – thalidomide – lenalidomide – interferon  $\alpha$  – zoledronate – bevacizumab – antiangiogenic treatment – radiotherapy – monoclonal gammopathy

tomický termín pro velké, neohrazené a někdy i vícečetné hemangiomy, tvořící cévní tumory, které prorůstají orgány a tkáněmi a postupně progredují. V kapitole WHO klasifikace tumorů měkkých tkání nazvané „Hemangiomas and angiomatosis“ se uvádí, že dříve se pro tyto velké útvary používaly jako syno-

nyma názvy vaskulární malformace (arteriovenózní či venózní malformace). Angiomatóza nesplňuje kritéria maligního tumoru, přesto může díky pomalé progresi, útlaku orgánů či krvácení způsobit smrt postiženého člověka.

Angiomatóza může postihovat celý organismus, jak popisujeme v případě

prvním, tak může postihovat třeba jen jeden systém, např. část trávicí trubice jak ve formě rozsáhlé angiomatózy, tak ve formě na střevní stěnu limitovaných angiodysplazií, jak popisujeme v případě třetím.

Cílem následujícího textu je:

- upozornit na možnost postižení skeletu angiomatózou, která může osteolytickými změnami připomínat mnohočetný myelom či jiné onemocnění vedoucí k osteolytické destrukci kostí
- upozornit na nejčastější formu angiomatózy – střevní angiodysplazie –, které se obvykle manifestují hypsideremickou anémií a krví ve stolici
- informovat o výsledcích naší léčby
- podat přehled publikovaných zkušeností s léčbou těchto vzácných chorob

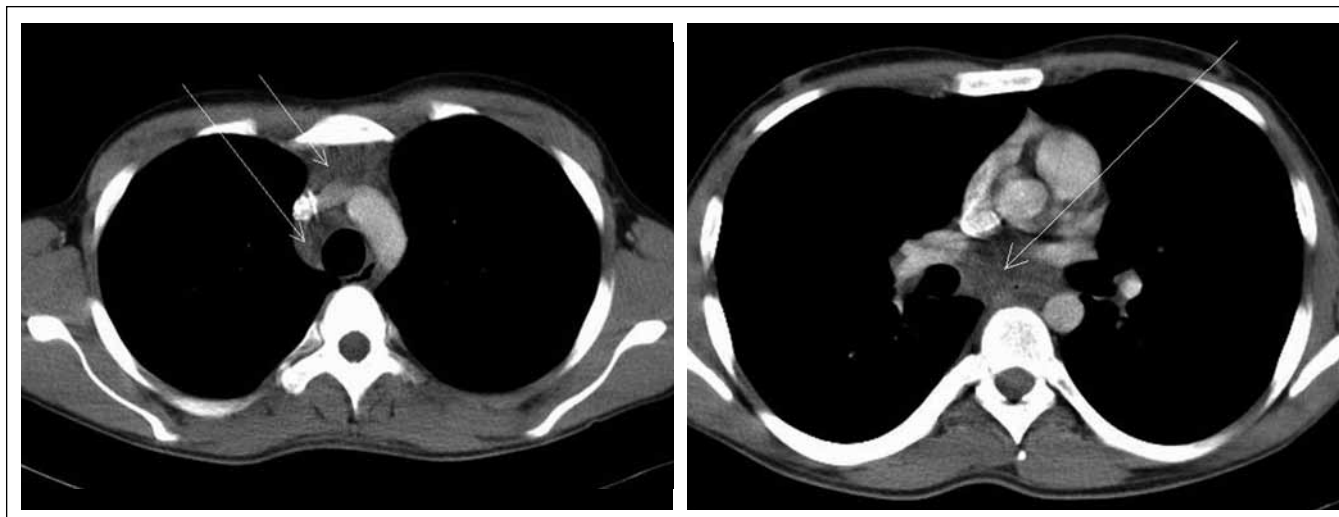
### Popisy případů

#### Popis případu mnohočetné angiomatózy postihující skelet, hrudní a břišní dutinu

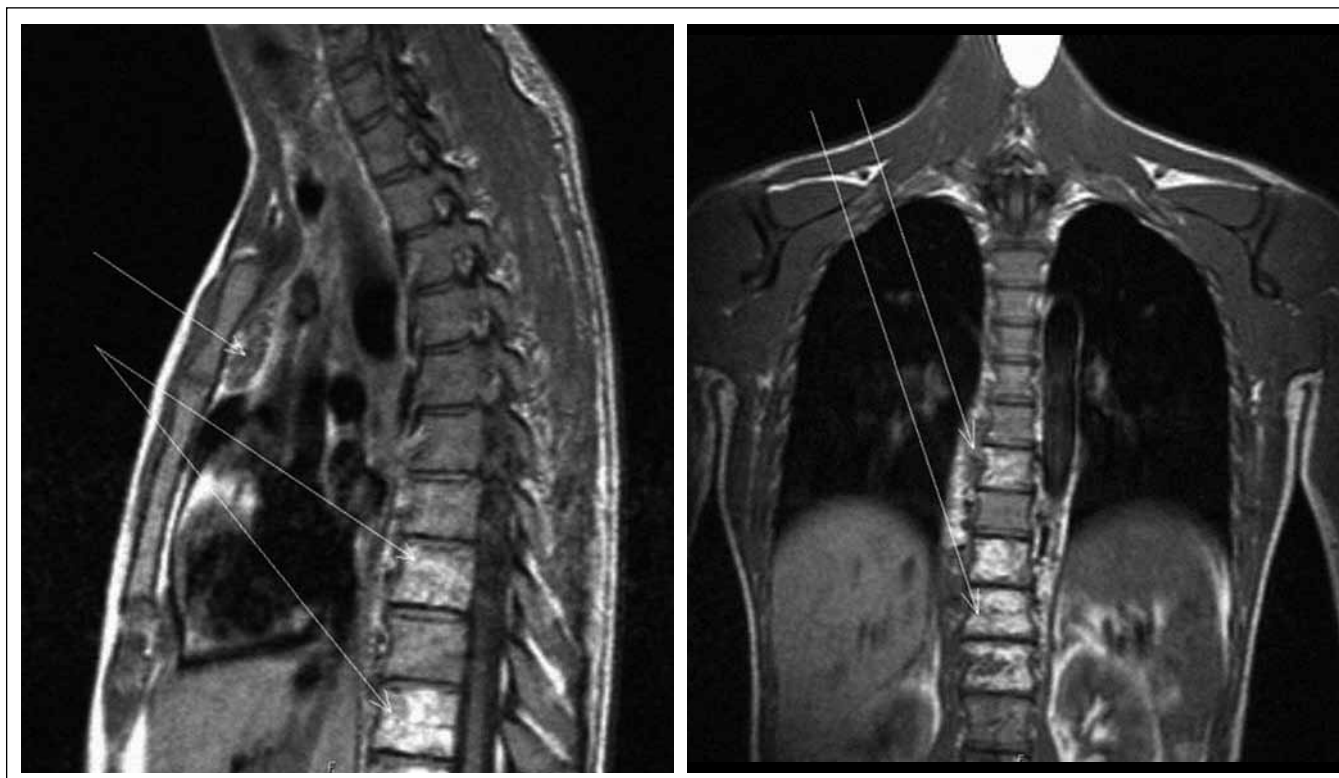
S mnohočetnou angiomatózou jsme se poprvé setkali v roce 2005 u mladého muže, narozeného 1977. Podrobně jsme o příznacích a diagnostice referovali [2]. V tomto článku se soustředíme na hodnocení dlouhodobé léčby.



Obr. 1. CT vyšetření břicha po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky ze dne 9. 5. 2005 – před zahájením léčby. Šipka ukazuje na patologickou infiltraci v retroperitoneu, která je hypodenzní a postkontrastně se nesytí.



Obr. 2 a 3. CT vyšetření hrudníku po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky ze dne 6. 5. 2005 – před zahájením léčby – hypodenzní patologická infiltrace mediastina retrosternálně, paratracheálně a subkarinálně (šipky), která má stejné denzitní charakteristiky jako infiltrace v retroperitoneu.



Obr. 4 a 5. MR vyšetření mediastina ze dne 26. 8. 2005, T1 vážený obraz v sagitální (obr. 4) a koronární (obr. 5) rovině – po zahájení léčby – patologická tkáň v předním mediastinu retrosternálně má v T1 smíšeně nízký signál a je jednoznačně ohraničena oproti okolnímu tuku (šipka). Oboustranná infiltrace paravertebrálně navazuje na obratlová těla, která mají abnormální strukturu ( $Th_8$ ,  $Th_{10}$ ,  $Th_{12}$ ), což je obraz hemangiomatózy postihující skelet i měkké tkáně.

Potíže mladého muže se zintenzivňovaly v průběhu posledních 4 let před stanovením diagnózy. V době stanovení diagnózy (jaro roku 2005) měl silné bolesti v oblasti hrudní a bederní páteře a pánve, měl otoky nohou z hypoproteinemie, hypochromní hyposideremickou

anémii (ztráty krve a plazmy angiomatózou zažívacího traktu).

Při CT zobrazení břišní dutiny a hrudníku měl nejasnou měkkotkáňovou expanzi v oblasti retroperitonea a mezenteria a v oblasti mediastina (obr. 1–3). CT a MR vyšetření odhalilo více-

četná osteolytická projasnění v páteři a v pánvi (obr. 4, 5).

Diagnózu zcela objasnila probatorní laparotomie, která odhalila mnohočetné angiomatózní hmoty v celé dutině břišní, v retroperitoneu, v oblasti střev i žaludku.

Tab. 1. Vývoj koagulačních parametrů 1. pacienta.

| Rok           | Fibrinogen (g/l) | D-dimery ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Aptt (s) |
|---------------|------------------|-------------------------------|----------|
| červen 2005   | 1,6              | nad 20                        | 40,40    |
| únor 2006     | 1,49             | 17,92                         | 40,10    |
| červen 2007   | 2,38             | 6,95                          | 34       |
| červen 2008   | 1,81             | 11,72                         | 36       |
| červenec 2009 | 2,17             | 7,08                          | 34       |

Histologické hodnocení drobného vzorku tkáně z žaludeční stěny prokázalo vaskulární proliferaci, postihující stěnu žaludku a přiléhající měkké tkáně. Ložisko bylo tvořeno spleť krevních cév různého charakteru a kalibru: cévy byly venózního nebo kapilárního typu, přítomny byly i kavernózní prostory, vše náhodně roztroušené. Ojedinele byly zřetelné také typické klustry malých cév, radiálně vycházejících z centrálně lokalizované větší žíly.

Stejná vaskulární proliferace byla zjištěna i v oblasti intertrabekulárních prostorů spongiózní kosti, získané biopsií lopaty levé kosti kyčelní. V této lokalizaci byla proliferace provázena sekundární myelofibrózou. V tříselné uzlině byla nalezena jako následek cirkulačních změn tzv. vaskulární transformace sinů, morfologicky neodlišitelná od angiomatózy.

Na základně zobrazovacích metod, operačního nálezu v dutině břišní a histologického hodnocení byla diagnóza uzavřena jako angiomatóza.

### Léčba

Dne 23. června 2005 byla zahájena léčba interferonem  $\alpha$  (Introna) a zoledronátem (Zometa). Interferon  $\alpha$  byl zpočátku podáván v dávce 6 milionů jednotek 3krát týdně. Tato dávka však byla spojena s výraznými nežádoucími účinky, které nemocný nebyl schopen dlouhodobě tolerovat, a proto byly dávky interferonu  $\alpha$  postupně sníženy na 3 miliony jednotek 3krát týdně. V této dávce toleroval interferon  $\alpha$  dlouhodobě.

Zoledronát byl po celou dobu podáván ve standardní dávce 4 mg nitrožilní infuzí v intervalech 28 týdnů, bez jakýchkoliv průvodních nežádoucích projevů.

Ve 4. měsíci léčby (září roku 2005) se objevila život ohrožující hemateméza. Mladý muž byl přijat na jednotku intenzivní péče. Konzervativní léčba nevedla k zastavení krvácení, proto bylo přistoupeno k angiografii a embolizaci žaludeční tepny.

Vzhledem k malému účinku výše uvedených 4měsíční léčby interferonem  $\alpha$  v dávce 3 miliony jednotek 3krát týdně jsme přidali do kombinace další antiangiogenní lék – thalidomid (Myrin) – v dávce 100 mg denně.

### Výsledky léčby

Při opakovaném CT a MR vyšetření v letech 2005, 2006 a 2007 bylo konstatováno, že objem angiomatózní tkáně v oblasti mediastina a břišní dutiny po roční léčbě částečně regredoval, přibližně na 50 % původního rozsahu. V osovém skeletu došlo k částečné sklerotizaci osteolytických destrukcí. Při dalších zobrazovacích vyšetřeních v letech 2008 a 2009 již zůstávala ložiska angiomatózy bez dalších změn ve srovnání s jejich velikostí v roce 2006. Neboli po počáteční regresi velikosti angiomatózních útvarů po prvním roce léčby se při pokračování léčby ložiska již dále nezmenšovala, ale také nezvětšovala. Z hlediska rozsahu choroby lze stav hodnotit jako parciální remisi, zmenšení angiomatózních hmot o 50 % jejich původní velikosti spojené s úplným vymizením klinických příznaků angiomatózy.

Na velmi dobrý léčebný efekt bylo možné usuzovat také z vyšetření koagulace. Při zahájení léčby byly zřetelné známky diseminované intravaskulární koagulace (nízká koncentrace fibrinogenu, pohybující se v rozmezí 1,3–1,5 g/l, a vysoké hodnoty D-di-

merů, pohybující se mezi hodnotami 15–20  $\mu\text{g/l}$ ). Při úspěšné léčbě se intenzita diseminované intravaskulární koagulace zmenšila, takže došlo k vzestupu fibrinogenu na hodnotu nad 2,0 g/l a také poklesla hodnota D-dimerů na hodnotu pod 10  $\mu\text{g/l}$ , což je však stále ještě v pásmu zvýšených hodnot (tab. 1).

### Nežádoucí účinky léčby

Dlouhodobá aplikace interferonu je však spojena s postupně narůstající únavou a nechutí k jídlu a s úbytkem hmotnosti. Léčba thalidomidem (Myrinem) je opět spojená s narůstající neuropatií. Takže po 3 letech téměř kontinuální léčby interferonem, zoledronátem a thalidomidem jsme ve 4. a 5. roce léčby museli přistoupit ke snížení intenzity léčby. Pacient střídá interferon  $\alpha$  a thalidomid přibližně ve 4měsíčních intervalech. V této 4měsíční pauze poleví nežádoucí účinky předchozího léku, takže je možno se k němu opět navrátit.

### Popis případu agresivně progredujícího hemangiomu v oblasti tváře

Muž, narozen roku 1970, se na naše pracoviště dostal v roce 2008, ve věku 38 let. Vyjma hemangiomu na tváři byl zcela zdravý. Pacient udává, že hemangiom na tváři se objevil mezi 5. a 8. rokem života a primární lokalizace byla omezená pouze na horní víčko vpravo a později se objevily první náznaky hemangiomu v oblasti horního rtu vpravo.

Hemangiom se však postupně zvětšoval směrem dolů na tvář a zaujal oba rty. Muž byl opakovaně ošetřován plastickými chirurgy a v předchozích letech podstoupil 2 parciální embolizace přívodních tepen.

V době návštěvy ambulance Interní hematologické kliniky již postihovala malformace víčko, celou tvář a oba dolní rty, jak zobrazují obr. 6–9. Hemangiom byl červenofialové barvy. Někdy spontánně a často při slabém doteku krvácel, nejčastěji z oblasti horního rtu. Opakované krvácení z he-



mangiomu bylo důvodem, proč mladý muž často docházel na ambulanci plastické chirurgie, kde se chirurgové snažili zastavit krvácení opichy. Krvácení z nosu postiženého léčili ORL lékaři. Koagulační hodnoty byly však v normě.

Operační léčba nebyla při křehkosti tohoto útvaru možná, a tak byl tento muž odeslán na naši ambulanci ke zvažování medikamentózní léčby.

### Léčba

Od února roku 2008 byla zahájena léčba interferonem  $\alpha$  (Introna) v počáteční dávce 3 miliony jednotek 3krát týdně. Tato dávka byla po 6 měsících při výjimečně dobré toleranci navýšena na 6 milionů jednotek 3krát týdně.

Asi měsíc po zahájení interferonové léčby byl přidán do kombinace thalidomid (Myrin) v celkové dávce 100 mg večer. Zoledronát jsme v tomto případě do kombinace nepoužili, protože při CT a MR zobrazení nebyla zřetelná osteolýza.

### Výsledky léčby

Rozsah, plošná velikost hemangiomu se nezměnila. Změnila se však barva tohoto útvaru. Původní barva byla tmavě fialová. Při dlouhodobé léčbě se hemangiom stal světlejší a také celý útvar



Obr. 6. Angiomatóza obličeje, která postupně progredovala asi od 5 let. Tampon přichycený stehem řešil problém se spontánním krvácením.

se stal plošším. Zásadním přínosem bylo, že přestalo spontánní krvácení a krvácení při minimálním traumatu tohoto útvaru (obr. 10).

Vzhledem k těmto pozitivním změnám se operatérka rozhodla pro provedení drobného zákroku – úpravu malformace rtu a odeslání vzorku na histologii. Operace byla provedena v říjnu roku 2008, tedy 7 měsíců od zahájení léčby.

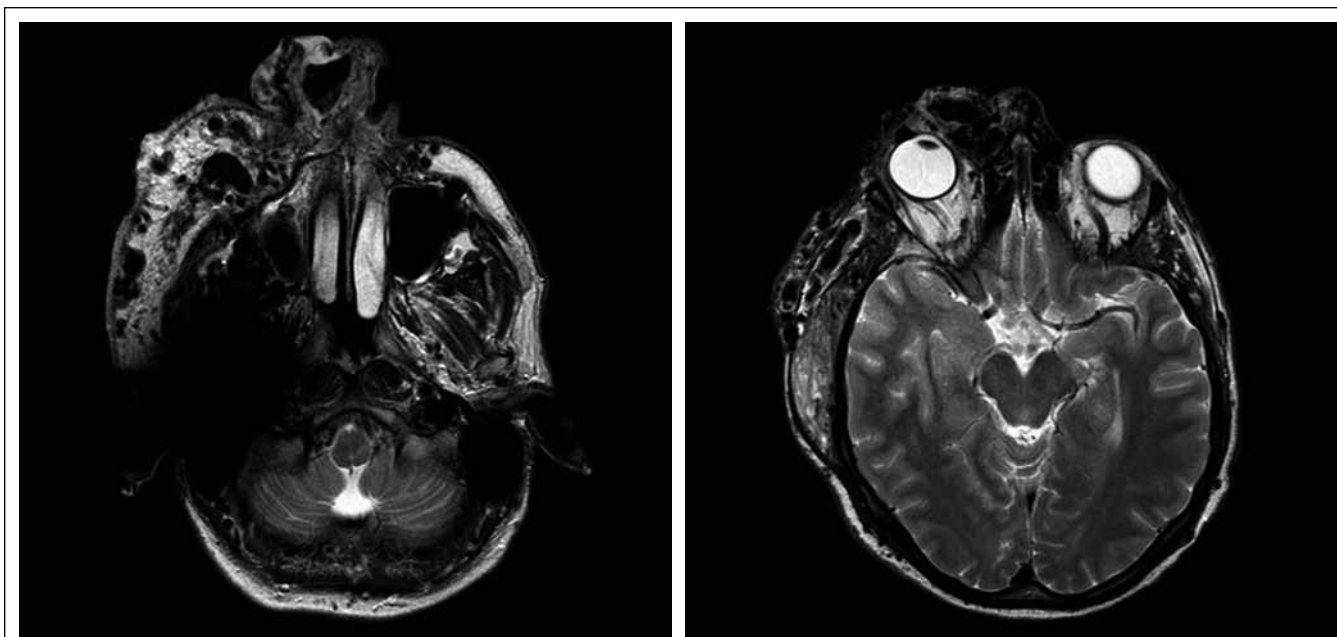


Obr. 7. Angiomatóza obličeje, pohled z boku, stav před léčbou.

Patolog dodaný materiál hodnotí jako rozsáhlou cévní malformaci, skládající se z cév různých kalibrů, arteriálního i venózního typu. Proliferace kapilár byla ve vyšetřeném vzorku minimální. Absenci proliferace kapilár lze považovat také za průkaz pozitivního účinku léčby, zastavení další angiogeneze.

### Nežádoucí účinky léčby

Subjektivní tolerance kombinované léčby interferonem  $\alpha$  a thalidomidem (Myrinem) byla překvapivě excelentní.



Obr. 8 a 9. MR zobrazení hlavy. T2 vážené obrazy, transversální řezy. Vpravo rozsáhlá cévní malformace, která zasahuje od podkoží na hlavě přes oblast obličeje až pod dolní čelist. Patrný rozsáhlý artefakt z kovového materiálu za úhlem mandibuly vpravo.



**Obr. 10. Angiomasí obličeje – snímek v průběhu léčby po odstranění části hemangiomu u nosu. V důsledku léčby ustalo spontánní krvácení a krvácení při malém traumatu a to umožnilo první operační zákrok a histologické hodnocení.**

Fatigue, depresi či jiné subjektivní potíže a další nežádoucí účinky způsobované interferonem  $\alpha$  tento muž neměl. Neměl ani potíže běžně způsobované thalidomidem – obstipaci, neuropatii, spavost, fatigue. Stejně tak laboratorní kontroly v průběhu této léčby neukázaly patologické změny. Krevní obraz po dobu léčby je stále ve fyziologických hodnotách a v biochemickém vyšetření nedošlo k žádným výchyilkám v oblasti kyseliny močové, triglyceridů a hormonů štítné žlázy, jejichž hladinu může interferon  $\alpha$  posouvat do patologických hodnot.

I v tomto případě byla kombinovaná léčba thalidomidem a interferonem úspěšná.

### **Popis případu mnohočetné angiomasí (angiodyplazie) postihující trávicí trubici u muže s monoklonální gamapatií**

U muže narozeného roku 1931 byla mírná anémie zjištěna již v roce 2002. Substituce však nebyla nutná.

V roce 2006 se však prohloubila anémie, proto se dostal na spádové interní oddělení. Při základním vyšetření byla zjištěna anémie, ale i monoklonální gamapatie. K upřesnění diagnózy monoklonální gamapatie byl v roce 2006 odeslán na myelomovou ambulanci našeho pracoviště. Při přešetření obvyklém při podezření na mnohočetný myelom jsme dospěli k závěru, že se jedná

pouze o monoklonální gamapatií nejistého významu (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance – MGUS). Zobrazení PET-CT bylo bez patologického nálezu, nebyla prokázána recidiva Grawitzova tumoru ani karcinomu prostaty. Oba tyto tumory byly léčeny v minulosti radikální operací.

Nicméně anémie byla v roce 2006 již klinicky závažná a vyžadovala substituci.

Vzhledem k tomu, že se jednalo o hypochromní anémii, provedli na Interním oddělení nemocnice Vyškov kompletní endoskopické vyšetření trávicího traktu. V žaludku byla nalezena antrální folikulární gastropatie, bez jednoznačného zdroje krvácení. Pro časté krvácení do stolice a nález černé stolice s průkazem natrávené krve (melény) byla opakovaně prováděna endoskopie trávicího traktu, včetně vyšetření enterální kapslí. Nález byl vždy podobný, bylo popsáno difúzní krvácení, na některých místech byly zřetelné angiektazie a angiodysplazie. Pokud to bylo možné, krvácivé angiektazie byly endoskopicky ošetřeny. Přes tyto opakované endoskopicky prováděné zákroky s cílem zastavit či omezit krevní ztráty zejména na horním úseku trávicího traktu krvácení neustále recidivovalo. Pro klinicky závažnou anemii byly nutné četné transfuze. Od listopadu roku 2006 do listopadu roku 2008 bylo aplikováno celkem 120 jednotek erytrocytární masy. Intervaly mezi substitucí se postupně zkracovaly a v listopadu roku 2008 bylo nutné podávat průměrně 4 erytrocytární masy týdně.

Kontrolní vyšetření monoklonální gamapatie (MGUS) bylo na naší ambulanci provedeno v listopadu roku 2008. Při hodnocení kostní dřeně byla zřetelná těžká sideropenie bez zmnožení plazmocytů či jiné patologie. Stav byl i nadále hodnocen jako MGUS. Příčinou anémie bylo krvácení z angiodysplazie trávicího traktu. Uvedený endoskopický popis zcela koreloval s popisy mnohočetné angiomasí trávicího traktu.

### **Léčba**

Vzhledem k předchozím výborným zkušenostem s thalidomidem u prvního

popisovaného pacienta a četným literárním údajům o přínosu thalidomidu v této indikaci jsme zahájili v listopadu roku 2008 léčbu thalidomidem v dávce 100 mg denně. Následný pokus o zvýšení dávky na 200 mg nebyl pacientem tolerován.

### **Výsledky léčby**

Od listopadu roku 2008 do října roku 2009 pacient vyžadoval aplikaci pouze 4 erytrocytárních mas, 2krát v prosinci roku 2008, kdy zřejmě nebyl ještě efekt thalidomidu dostatečný, a 2krát v červnu roku 2009, kdy bylo též endoskopicky ošetřeno izolované ložisko krvácení v pyloru. Na kontrolním endoskopickém vyšetření nebyly krvácení ani angiodysplazie popsány: od prosince roku 2008 do června roku 2009 se hodnota hemoglobinu pohybovala mezi 90 a 108 g/l. Po krvácení z pyloru v červnu roku 2009 došlo k poklesu. Nicméně po ošetření a trvalé léčbě thalidomidem hodnota hemoglobinu v červenci roku 2009 stoupla do normálního rozmezí a toto trvá. Pacient neguje melénu a pociťuje výrazné zvýšení duševní i fyzické výkonnosti.

### **Nežádoucí účinky léčby**

Přechodné zvýšení thalidomidu na dávku 200 mg denně vedlo k výraznému zhoršení psoriázy, únavě a neutropenii II. stupně dle NCI (klasifikace nežádoucích účinků dle National Cancer Institute). Proto byla léčba redukována na 100 mg thalidomidu denně. Nyní trvá léčba rok, tolerance je uspokojivá, jediným nežádoucím účinkem je občasné zhoršení psoriázy, které je dermatologickou léčbou dobře ovlivnitelné. Subjektivně pacient hodnotí svůj stav výborně s ohromným zvýšením kvality života oproti stavu před léčbou.

### **Muž s monoklonální gamapatií a velkými lymfangiomy kolem očí**

Muž s monoklonální gamapatií a nejasným nálezem kolem očí byl na naši ambulanci odeslán v roce 1998 ve věku 58 let (obr. 11). Bylo provedeno základní vyšetření a mnohočetný mye-



Obr. 11. Lymfangiomatóza postihující obě oči.

lom nebyl potvrzen. Histologické vyšetření periokulárních změn potvrdilo lymfangiomatózu. U pacienta byla doporučena léčba interferonem  $\alpha$  v místě bydliště. Při první kontrole bylo zřetelné mírné zmenšení. Dlouhodobou účinnost léčby u tohoto nemocného nemůžeme vyhodnotit, na další kontrolu k nám již nepřišel, chodil na kontroly jen v místě bydliště. Tímto případem a jeho zobrazením chceme jen obrazem ilustrovat, jak vypadá lymfangiomatóza.

### Muž s vaskulární malformací v oblasti klíční kosti

Muž narozen roku 1982 (26 let v době návštěvy naší ambulance) přišel s rezistencí v oblasti nadklíčku vpravo. Měl za sebou 5krát prováděnou embolizaci. Ale i přes tuto léčbu cévní malformace dle zobrazovacích vyšetření dále rostla. Angiograficky byla hodnocena jako objemná arteriovenózní malformace (synonymem angiomatóza) v oblasti šíje a krku; aspekci a palpačně promívala a vyplňovala oblast celého pravého nadklíčku a pravé strany krku (v největším rozměru takřka 18–20 cm). Pro riziko krvácení nebyla provedena histologie. U tohoto pacienta byla malformace léčena konformní radioterapií brzdným svazkem lineárního urychlovače (6 MV) a za použití 3D plánování. Akcelero- vanou frakcionací 5krát 3,0 Gy/týden byla celkově aplikována dávka 54 Gy. Při ukončení léčby zářením byl v místě vstupních polí sytý erytém a pigmentace (radiodermatitida 1. st. RTOG/EORTC

klasifikace); průběh léčby byl bez komplikací. Po ukončení léčby došlo už v průběhu následujících 3–4 měsíců k výrazné regresi útvaru a po 6–9 měsících od ukončení léčby k zmenšení minimálně o 50–60% (hodnoceno aspekci a palpačně; výraznou regresi prokázalo i kontrolní MR vyšetření).

### Diskuze

#### Hemangiomy a angiomatóza

Hemangiomy mohou v dospělosti být náhodně diagnostikovány v kterémkoliv orgánu. Obvykle jde o hemangiomy neprogredující, které nezpůsobují žádné klinické příznaky, a nevyžadují tedy žádnou léčbu. Výjimečný je však progredující hemangiom, který vyžaduje léčbu. Postihnout může kterýkoliv orgán a pro- jevit se v kterémkoliv věku, obvykle však ve věku do 40 let.

Progredující a expandující hemangiomy mohou způsobit lokální destrukci tkáně a komprimovat okolní tkáně. Mohou být zjevné jako viditelný či hmatný patologický útvar, pokud jsou na povrchu těla či znázornitelné zobrazovacím vyšetřením (sonografickým, CT či MR zobrazením), pokud postihují vnitřní tkáně, orgány či kosti [1,3]. V našem popisu uvádíme případ progredujícího hemangiomu pravého víčka, kterého si maminka našeho pacienta všimla asi v 5 letech a který se postupně rozšířil na celou tvář a zaujal i nos a ret. To je tedy typický případ progredujícího hemangiomu (angiomatózy). V literatuře lze nalézt popisy dalších podobných případů [4,5].

Progredující hemangiom však nemusí být solitární, může mít podobnu mnohočetných vaskulárních neoplazií. Pro tyto případy, mnohočetné nemaligní vaskulární neoplazie postihující buď jen některé orgány, nebo současně více orgánů a tkání se používá termín angiomatóza či hemangiomatóza [1,6]. Angiomatóza je difúzní forma hemangiomu, postihuje velkou část těla, tvoří jednotlou masu nebo mnohočetná ložiska. Dříve se pro tyto velké útvary používaly jako synonyma názvy vaskulární malformace (arteriovenózní či venózní malformace).

V současnosti platná klasifikace tumorů měkkých tkání řadí arteriovenózní či venózní malformace pod společný termín angiomatóza. Přibližně 2/3 těchto případů je diagnostikováno do 20 let a skoro všechny do věku 40 let [1]. Ale i lymfatické cévy mohou dát vznik lymfangiodysplaziím, jak znázorňujeme na obr. 11. V některých případech ohlašuje solitární kožní hemangiomy viscerální angiomatózu (synonymem hemangiomatózu) [7]. Velmi nebezpečnou situaci představují mozkové hemangiomy.

#### Projevy angiomatózy v oblasti hrudníku

V oblasti hrudníku postihuje angiomatóza nejčastěji plíce. Mnohočetné cévní malformace v plicích způsobují krvácení a hemoptýzu, případně i plicní hypertenzi [8–12].

#### Projevy angiomatózy v dutině břišní

V dutině břišní bývají v některých případech ložiska angiomatózy omezena na trávicí trubici bez poškození dalších struktur [13,14]. Tento typ angiomatózy (střevní angiodysplazie) se nejčastěji projevuje jako hypochromní anémie způsobená chronickými krevními ztrátami, a to jak v dětském, tak i v dospělém věku [15–25].

V dalších případech je popisováno poškození nejen trávicí trubice, ale i sousedních struktur, mezenteria a vůbec všech orgánů a tkání dutiny břišní [26–28]. Angiomatóza v dutině břišní může postihnout ale také např. jen játra a slezinu [29–34]. V ojedinělých případech bylo popsáno poškození jak měkkých částí dutiny břišní, tak i pánve [35,36].

Život ohrožující komplikací je krvácení, nejen do trávicí trubice, ale také spontánní ruptury a krvácení do dutiny břišní [37].

#### Hemangiomy a angiomatózy kostí

Ve skeletu jsou hemangiomy často jen vedlejšími nálezy, nicméně výjimečně jsou popsány případy, kdy nemocní měli kostní bolesti způsobené proliferujícími kostními hemangiomy a vyža-



dovali léčbu [36,38]. Ve výjimečných případech způsobily i spinální kompresi [24,39–41]. Popisovaný první pacient měl také projevy bolesti kostí a osteolýzu způsobenou angiomatózou.

### Koagulační poruchy způsobené hemangiomy

Je-li hemangiom dostatečně velký, může být příčinou stabilní lokalizované intravaskulární koagulace s konzumpcí koagulačních faktorů, snížením fibrinogenu a trvalým zvýšením D-dimerů. Někdy dochází i k sekvestraci destiček a ke trombocytopenii. Klasický Kasabachův-Merrittův syndrom je popisován jako hypokoagulace s deficitem trombocytů [21,42].

### Oběhové problémy způsobené hemangiomy

Pokud ve vaskulární neoplazii vzniknou významné arteriovenózní zkratky, způsobí to hyperkinetický oběh a výjimečně i srdeční selhání [43].

### Základní poznámky k patofyziologii vzniku hemangiomů a angiodysplazií

Zásadní roli při rozvoji a progresi hemangiomů a angiodysplazií má vaskulární endoteliální růstový faktor (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), který je hlavním mediátorem časné fáze angiogeneze. Jeho zásadní role byla prokázána právě při rozvoji Oslerovy nemoci a vzniku nehereditárních střevních angiodysplazií. Zvýšená lokální produkce VEGF (odpovídající proliferativní fázi angiogeneze) byla prokázána v resekovaných částech střeva, obsahujících krvácivé angiodysplazie [44,45]. Výše koncentrace VEGF zřejmě odpovídá za to, zda proces má charakter normální či abnormální angiogeneze [46].

Experimentálně bylo prokázáno, že v prostředí velmi vysoké koncentrace VEGF vzniká chaotická struktura novotvořených cév, podobná struktuře cév v hemangiomu či angiodysplazii. Novotvořené cévy v prostředí vysoké koncentrace VEGF mají tenké stěny, chybí

jim hladká svalovina, jsou křehké, mají zvýšenou permeabilitu a snadno spontánně praskají. Díky těmto samovolným rupturám dochází ke krvácení. V případě, že nejsou přítomny další cytokiny, nutné k vývoji normální cévy, zůstávají cévy vytvořené pod vlivem vysoké koncentrace VEGF v tomto stadiu [46,47].

Přepokládá se tedy, že hemangiomy a angiodysplazie a angiomatóza vznikají v přítomnosti vysoké lokální koncentrace VEGF z masivně aktivované časné fáze angiogeneze. Tím vznikne primitivní endoteliální komplex cév. Vývoj těchto cév se však zastaví v tomto primitivním stadiu cévního labyrintu. Pokud je takto vytvořený hemangiom (angiodysplazie) obklopen parenchymem orgánu, nedochází v případě, že se zastaví proliferace útvaru, ke krvácení. Pokud je však hemangiom (angiodysplazie) lokalizován v oblasti mukózních stěn či kůže, dochází ke krvácení z fragilního útvaru. Proto také u našich pacientů docházelo ke krvácení v oblasti trávicího traktu a také z velkého hematomu na obličeji [47,48].

### Léčba hemangiomů a angiomatózy

Léčba těchto cévních malformací by měla být multioborová. Dle lokalizace a možnosti lze použít operační léčbu, radioterapii, cévní embolizaci a medikamentózní léčbu. Proto je vhodné, aby tyto případy řešil po domluvě:

- cévní či plastický chirurg
- intervenční radiolog provádějící embolizaci cév
- radioterapeut
- a lékař poskytující medikamentózní léčbu

V předchozích letech se pro případy angiodysplazií v oblasti střevní stěny testovaly estrogeny, ale nezdá se, že by přinesly zásadní prospěch [48–50].

Klasickými léky používanými již po mnoho let, dominantně pediatry, jsou cytostatika, vinkristin a cyklofosfamid a pak také glukokortikoidy, vše v opakovaných dlouhodobých dávkách (tab. 2). Sami s cytostatikou ani kortikoidní léč-

bou hemangiomů a angiomatózy vlastní zkušenosti nemáme.

Dalšími doporučovanými léky byly koxiby, jenže ty byly bohužel z trhu staženy, protože jejich dlouhodobé podávání zvyšovalo mortalitu, zřejmě díky inhibici kardiální neovaskularizace. Škoda, že tyto léky byly staženy z trhu globálně a že nebyly ponechány alespoň pro podávání v indikaci antiangiogenní léčby. A poslední koxiby, které jsou na trhu, mají omezenou preskripci na revmatology, takže je na naší ambulanci nemůžeme předepsat.

Z necytostatických preparátů je klasickým lékem pro hemangiomy, lymfangiomy, ale i mnohočetnou angiomatózu interferon  $\alpha$ , a to již od 90. let minulého století.

V posledním desetiletí minulého století došlo ke znovuobjevení thalidomidu pro léčbu mnohočetného myelomu a některých dalších maligních chorob. Na jeho protinádorovém účinku má výrazný podíl antiangiogenní efekt tohoto léku.

Méně častou indikací thalidomidu jsou ale také progredující hemangiomy, angiomatóza a krvácející střevní angiodysplazie. Jsou popsány četné případy, kdy thalidomid pomohl právě pacientům s krvácivými střevními hemangiomy a angiodysplaziemi, ale také při krvácivých komplikacích Crohnovy choroby a rovněž u pacientů s hereditárními hemoragickými teleangiektaziemi [51,52]. Úspěchy thalidomidu vedly ke hledání podobného, ale méně toxického léku. První z této skupiny je lenalidomid, který je používán pro léčbu mnohočetného myelomu. Míra antiangiogenního účinku je však nižší než u thalidomidu.

Interferon i thalidomid jsem zvyklí podávat pacientům s mnohočetným myelomem jako udržovací léčbu a na základně citovaných informací jsme se rozhodli pro použití uvedených léků i u našich nemocných.

V prvních dvou případech byla dlouhodobě podávána kombinace uvedených léků. V prvním případě angiomatózy je pacient již po 5 let v par-



**Tab. 2. Přehled léčebných postupů použitých při léčbě hemangiomů.****Kortikoidy**

Kortikoidy zpomalují růst hemangiomů a někdy vedou k jejich regresi. Lze použít jak ložiskovou, tak i systémovou aplikaci. V dávkách se citování autoři liší, obvykle se používá metylprednisolon nebo prednison v dávce 2–5 mg/kg/den. Tato dávka se podává po dobu 3–4 týdnů a následně se snižuje v průběhu dalších 8 týdnů. Léčebná odpověď je dosažena asi v 30 % případů [5,58–66].

**Cytostatika**

Nejčastěji byl v této indikaci použit vinkristin a cyklofosfamid. Jedním z používaných režimů je podávání vinkristinu v dávce 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v. 1krát týdně a cyklofosfamid 300 mg/m<sup>2</sup> 1krát za 4 týdny po dobu 2 měsíců. Následně pak jenom aplikace vinkristinu 1krát za 3 týdny [67–71].

**Interferon  $\alpha$** 

Od počátku 90. let 20. století v antiangiogenní indikaci používán interferon  $\alpha$ . V literatuře je velký počet publikací o účinku tohoto léku u hemangiomů, retroperitoneálních hemangioendoteliomů a angiomatózy. Použité dávky kolísají od 3 do 6 milionů jednotek celkově, případně na m<sup>2</sup>, obvykle 3krát týdně. Interferon  $\alpha$  má velmi pestré nežádoucí účinky a vysoké dávky obvykle nejsou dobře tolerovány. Výhodou je, že interferon  $\alpha$  nemá mutagenní a kancerogenní účinky [66,67,72–84]. Zcela výjimečně je používáno i intralozisková aplikace [85]. Interferon  $\alpha$  je přínosný i v případech lymfhemangiomatózy [86], angiodysplazií v oblasti střeva, spinálních hemangioblastomů [87] a Gorham-Stoutově syndromu [88].

**Thalidomid**

Thalidomid se dostal poprvé na trh v roce 1958 jako sedativum a antiemetikum a pro teratogenní účinky byl v roce 1962 stažen z veškerého klinického užívání. V posledních 10 letech je znovuobjeven pro léčbu erythema nodosum leprae, léčbě aftózních ulcerací u Behcetovy nemoci a v poslední době byl prokázán jeho přínos pro léčbu mnohočetného myelomu, ale i dalších maligních nemocí. Thalidomid má imunomodulační a antiangiogenní účinky, inhibuje tvorbu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) a  $\beta$  fibroblastového růstového faktoru (bFGF) [89,90]. V současnosti je standardně používán pro léčbu mnohočetného myelomu, ale i dalších maligních krevních chorob [91–94]. Jeho přínos je popisován i v případech hemangiomů [95], hemangioendoteliomů [96], mnohočetné hemangiomatózy [87,97,98] a velmi často je používán pro opakované krvácení ze střevních angiodysplazií [99–110].

**Koxiby**

Antiangiogenní vliv mají i léky ze skupiny koxibů. Proto zpomalují recidivu střevních polypů a jejich antiangiogenní vliv souvisel se zvýšenou kardiovaskulární mortalitou při dlouhodobé pravidelné aplikaci. To vedlo ke stažení nejúčinnějších z nich z pohledu antiangiogenního účinku [111,112].

**Bevacizumab**

Nejnovějším již komerčně dostupným antiangiogenním lékem je monoklonální protilátka proti vaskulárnímu endoteliálním růstovému faktoru. O jeho použití u hemangiomů je zatím na rozdíl od onkologických indikací velmi málo publikací. Jednou z prvních neonkologických indikací byly oční angiodysplazie [113,174]. Mimo lokální aplikace se používá i systémové (nitrožilní) podání [115,116]. V posledních 2 letech se však objevily zprávy popisující léčebný efekt pro případy hemangiomů dokonce i v plicní lokalizaci [117,118] či v játrech [56,119] a dále v pediatrických případech angiomatózy [120,121]. U dětí má však léčba bevacizumabem nežádoucí kostní projevy v růstových plotýnkách. Obdobnou indikací je také úspěšné podání bevacizumabu v případě hereditární hemoragické teleangiektazie [122–124]. Přínosem je bevacizumab u POEMS syndromu [125,126].

**Zoledronát**

Zoledronát je lék ze skupiny bisfosfonátů, u něhož se nejvíce zdůrazňuje antiangiogenní působení. Používá se pro léčbu maligní osteolýzy a Pagetovy nemoci. Dominantním účinkem je inhibice osteoklastů, a tím odbourávání kosti. Dále bylo v in vitro studiích popsáno antiangiogenní působení této látky. Z těchto důvodů je tato látka přínosná pro léčbu kostních hemangiomů [127–132]. Hypoteticky se uvažuje i o lokální aplikaci bisfosfonátů pro léčbu hemangiomů [133].

**Octreotid**

V některých případech se snižovalo krvácení do GIT způsobené angiodysplaziemi aplikací octreotidu [134–136].

**Lokální léčebné postupy**

Pro léčbu dobře lokálně dostupných hemangiomů je popsáno použití chirurgických postupů i kryochirurgické léčby a léčby laserovým zářením [137]. Sklerotizující léčba je doporučována jen pro nízké průtokové hemangiomy [138]. Embolizační léčbou lze řešit i krvácivé komplikace hemangiomů.

**Radioterapie**

Léčebnou alternativou je také radioterapie. Využívá se jejího fibrotizujícího účinku na cévy. Nelze však vyloučit i další, zatím neznámý mechanismus účinku záření na angiomatózy [57,139–141].

**Léčba krvácení**

Krvácení je v těchto případech život ohrožující a zastavit je bývá nesnadné. V této situaci pomáhá aplikace rekombinantního faktoru VIIa [142].

**Tab. 3. Přehled existujících inhibitorů angiogeneze a fází klinických studií těchto léků v indikaci protinádorové léčby, v rámci léčby angiomatózy nebyly s těmito léky provedeny žádné klinické studie, dostupné jsou jen ojedinělé popisy případů [54].**

| Lék         | Mechanismus účinku    | Aplikace | Studie     | Krvácení | Další nežádoucí účinky                                 |
|-------------|-----------------------|----------|------------|----------|--------------------------------------------------------|
| thalidomid  | není zcela jasný      | p.o.     | fáze III   | ne       | sedace, neuropatie, obstrukce, TE                      |
| lenalidomid | není zcela jasný      | p.o.     | fáze III   | ne       | nyelosuprese, TE                                       |
| bevacizumab | protilátka proti VEGF | i.v.     | fáze III   | ano      | hypertenze, proteinurie, zhoršení hojení ran, TE       |
| sorafenib   | TKI                   | p.o.     | fáze III   | ano      | hypertenze, průjem, hand-foot syndrom, TE              |
| sunitinib   | TKI                   | p.o.     | fáze III   | ano      | hypertenze, průjem, hand-foot syndrom, proteinurie, TE |
| vatalanib   | TKI                   | p.o.     | fáze III   | ne       | hypertenze, průjem, proteinurie, nauzea, ataxie, TE    |
| angiostatin | lidský protein        | s.c.     | fáze I, II | ano      | sedace, dyspnoe, neutropenie, TIA, TE                  |
| endostatin  | lidský protein        | i.v.     | fáze I, II | ano      | bolesti břicha, subileózní stavy                       |

TKI – tyrozinkináz inhibitor, TE – tromboembolie

ciální remisi onemocnění a dobrém klinickém stavu, mladý muž je schopen práce i sportu. Rozsah a velikost angiomatózních útvarů po původním zmenšení se stabilizovala asi na 50% původního rozsahu a vymizely klinické příznaky. Ve druhém případě progresujícího hemangiomu obličej vedle této kombinované léčby k oploštění útvaru, jeho zbělení a hlavně ustalo spontánní krvácení či krvácení z tváře po nepatrném traumatu. Tato změna umožnila první zákrok na dolním rtu, který byl dříve pro krvácení nemyslitelný s odběrem histologie. Při histologickém vyšetření byla potvrzena účinnost této léčby – ve vyšetřovaném preparátu chyběla proliferace kapilár. Histologické vyšetření tedy potvrdilo zastavení progresu této cévní neoplasie. Tč. je muž po rozsáhlém rekonstrukčním plastickém výkonu provedeném na Klinice plastické chirurgie a popálenin v Brně-Bohunicích.

V třetím případě nebyla možná pro netoleranci interferonu kombinovaná léčba. Popisovaný muž toleruje našťastí dobře monoterapii thalidomidem. Díky jeho podávání ustalo život ohrožující krvácení ze střeva.

V posledních letech se dostala do standardní léčby u metastatického karcinomu tlustého střeva, ledvin, prsu a nemalobuněčného plicního karcinomu protilátka proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF),

s jehož pomocí si nádorové buňky zajišťují neovaskularizaci nádoru, potřebnou pro jeho růst. Tato monoklonální protilátka se jmenuje bevacizumab. Zastavením neovaskularizace se zastaví růst nádoru.

Prvními neonekologickými indikacemi tohoto léku byly oční angiodysplazie. Dnes lze v literatuře najít kvanta publikací věnovaných aplikaci bevacizumabu v oftalmologii. Popisovány jsou jak lokální aplikace, tak nitrožilní aplikace. Z popisu účinku tohoto léku se jeví naděje, že by mohl být lékem volby pro mnohočetnou angiomatózu. Zatím však není mnoho literárních údajů o účinku a toleranci tohoto léku u pacientů s mnohočetnou angiomatózou.

Mezi nežádoucími účinky bevacizumabu se popisuje krvácení z nosu. Dále při kombinované chemoterapii obsahující bevacizumab bylo popsáno krvácení z plicních metastáz i krvácení ze střeva a vznik perforací a píštělí. Bevacizumab také komplikuje hojení ran. Krvácení se vysvětluje náhlým poklesem VEGF, který způsobí nestabilitu pod vlivem VEGF proliferujících endoteliálních cévních sítí, a to může způsobit krvácení. Dalšími nežádoucími účinky jsou hypertenze a proteinurie. Epistaxe je poměrně častá, ale nebývá závažného stupně. Frekvence epistaxe dle některých autorů koreluje s použitou dávkou. Proto není jasné, zda je tato monoklonální protilátka

vhodná pro léčbu krvácejících hemangiomů a angiomatózy [53,54].

Krvácivé komplikace však nejsou popisovány pouze u bevacizumabu, ale také u dalších nových blokátorů angiogeneze – sorafenibu, sunitinibu, angiostatinu, endostatinu a látky s označením KRN951. Sice většina popisovaných krvácení je velmi lehkých, ale byly zaznamenány v 1–4% i závažná krvácení, nesouvisející s tumorem.

Výjimkou jsou tyrozinkinázové inhibitory, inhibitor tyrozinové kinázy 2-VEGF vatalanib a semaxanib, které byly použity pro léčbu Hippelovy-Lindauovy nemoci a hemangioblastomu [55]. Vývoj semaxanibu však neopustil experimentální použití a byl zastaven, protože nepřinesl očekávaný antitumorózní efekt. Přehled existujících inhibitorů angiogeneze přináší tab. 3.

Jednou z prvních zpráv popisujících účinek bevacizumabu na hemangiom je popis pacienta, kterému byl podán bevacizumab po operaci kolorektálního karcinomu pro velké ložisko v játrech, u něhož se předpokládalo metastatický původ. V průběhu chemoterapie obsahující bevacizumab došlo k výraznému zmenšení ložiska na takové rozměry, že útvar bylo možné operačně odstranit. Překvapením však byla histologie tohoto ložiska – nejednalo se o metastázu, ale o velký hemangiom, který se v průběhu aplikace bevacizumabu výrazně zmenšil [56].

V současnosti zatím zůstává nezodpovězenou otázkou, proč některé antiangiogenní substance (jako je bevacizumab) mohou způsobovat krvácení ze sliznic, zatímco jiné (jako je thalidomid) je nezpůsobují. Tato fakta jsou důvodem, proč jsme u našich pacientů bevacizumab v této indikaci zatím nepodali.

Doufáme, že v následujících letech se objeví další léky pro tyto nemocné, anebo informace o možnosti použití bevacizumab i v této indikaci.

Další důležitou léčbou alternativou je radioterapie. Využívá se jejího fibrotizujícího účinku na cévy, který se v případě radioterapie maligních nádorů zařazuje do chronických a ireverzibilních nežádoucích účinků léčby zářením. Nelze však vyloučit i další, zatím neznámý mechanismus účinku záření na angiomatózy. Základní radiobiologické znalosti popisují zvýšení rizika obliterace cév po ozáření akcelerovanou a hypofrakcionovanou radioterapií, tzn. jednotlivé dávky vyšší než 2 Gy/den (např. 4–5 Gy 2–3krát týdně). Maximálně účinné je pak ozáření vysokou dávkou jednorázově, které se provádí u arteriovenózních malformací mozku radiochirurgickou technikou (gamanůž, X-nůž), např. 1krát 20–25 Gy. Obliterační efekt po ozáření se objevuje asi od 3. měsíce po ozáření, plně svého účinku dosahuje 12–24 měsíců po ukončení radioterapie. Výhodou radioterapie proti chirurgickým metodám a endovaskulárním embolizacím je protražovaný nástup účinku a možnost vytvoření kolaterálního cévního řečiště [57].

Tato léčba byla použita pouze v jednom z našich případů. Jak vidět z uváděné dávky, je zřejmé, že v ozářené oblasti nemohou být radiosenzitivní orgány a uvedená dávka záření není vhodná pro velké objemy. Nicméně radioterapie je důležitou alternativou volby pro vhodné lokalizace solitárních hemangiomů.

Publikované zkušenosti s léčbou hemangiomů a angiomatózy shrnuje tab. 2.

## Závěr pro praxi

- Thalidomid v kombinaci s interferonem  $\alpha$ , ale i thalidomid v monoterapii jsou úspěšnými léky pro léčbu mnohočetné angiomatózy, angiodyplazií či progredujícího hemangiomu. Thalidomid se používá v dávce, která je dlouhodobě tolerovatelná, obvykle 100–200 mg, zcela výjimečně 300 mg denně.
- Uvedené léky zastaví neovaskularizaci, což způsobí částečnou regresi velikosti cévní malformace. Nevedou však k vymizení této malformace. Pokud tato malformace není odstraněna chirurgicky či zářením, je nutná trvalá medikace, která blokuje progresi angiogeneze v této cévní malformaci, jinak hrozí obnovení symptomů nemoci.
- V případě postižení kostí je vhodná pravidelná aplikace zoledronátu pro jeho antiangiogenní působení a inhibici osteoklastů.
- Nové antiangiogenní léky představují nové potenciální léky pro cévní dysplazie a angiomatózu, mnohé z těchto léků však způsobují krvácení ze sliznic, a proto je nutné být velmi pozorný při podávání těchto nových inhibitorů angiogeneze pacientům s velkými hemangiomy či angiomatózou. Zatím jsou klinické zkušenosti s těmito léky u hemangiomů a angiomatózy velmi, ale opravdu velmi omezené [143,144].
- Protože všechny antiangiogenní léky jsou potenciálně teratogenní, je nutná velká opatrnost při jejich podávání fertilním ženám.
- Léčba musí být multioborová, mimo medikamentózní léčbu je vždy nutno zvažovat možnosti operační, možnosti cévní embolizace a možnosti radioterapie.

Text byl připraven v rámci projektu MŠMT: LC 06027 a VZ 0021622434 VZ, MSMT 0021622434.

## Literatura

1. Weiss SW, Goldblum J, Enzinger FM et al. Hemangiomas and angiomatosis. In: Christopher DM, Krishnan UK, Fredrik M

(eds). WHO classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press 2002: 161–168.

2. Adam Z, Křikavová L, Krejčí M et al. Léčba mnohočetné angiomatózy postiující skelet, břišní i hrudní dutinu interferonem alfa, thalidomidem a zoledronatem. Vnitř Lék 2008; 54: 653–664.

3. Sundine MJ, Wirth GA. Hemangiomas: an overview. Clin Pediatr (Phila) 2007; 46: 206–221.

4. Argenta LC, David LR, Sanger C et al. Advances in hemangioma evaluation and treatment. J Craniofac Surg 2006; 17: 748–755.

5. Werner JA, Eivazi B, Folz BJ et al. State of art zur Klassifikation, diagnostik und therapie von zervikofazialen Hämangiomen und vaskulären Malformationen. Laryngo-Rhino-Otol 2006; 85: 883–891.

6. Srbová J. Hemangiomatóza. Sestra 2005; 15: 46.

7. Metry DW, Hawroth A, Altman C et al. Association of solitary, segmental hemangiomas of the skin with visceral hemangiomatosis. Arch Dermatol 2004; 140: 591–596.

8. Vevaina JR, Mark EJ. Thoracic hemangiomatosis masquerading as interstitial lung disease. Chest 1988; 93: 657–659.

9. Sullivan A, Chmura K, Cool CD et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis: an immunohistochemical analysis of vascular remodeling. Eur J Med Res 2006; 11: 187–193.

10. Cioffi U, De Simone M, Pavoni M et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis in an asymptomatic elderly patient. Int Surg 1999; 84: 168–170.

11. Fugo K, Matsuno Y, Okamoto K et al. Solitary capillary hemangioma of the lung: report of 2 resected cases detected by high-resolution CT. Am J Surg Pathol 2006; 30: 750–753.

12. Ito K, Ichiki T, Ohi K et al. Pulmonary capillary hemangiomatosis with severe pulmonary hypertension. Circ J 2003; 67: 793–795.

13. Levy AD, Abbott RM, Rohrmann CA Jr et al. Gastrointestinal hemangiomas: imaging findings with pathologic correlation in pediatric and adult patients. AJR Am J Roentgenol 2001; 177: 1073–1081.

14. Lyon DT, Mantia AG. Large-bowel hemangiomas. Dis Colon Rectum 1984; 27: 404–414.

15. Park DD, Ricketts RR. Infantile gastrointestinal hemangioma as a cause of chronic anemia. South Med J 1992; 85: 201–205.

16. Mills CS, Lloyd TV, van Aman ME et al. Diffuse hemangiomatosis of the colon. J Clin Gastroenterol 1985; 7: 416–421.

17. Mottl H, Koutecký J, Buncová M et al. Sdružený výskyt preaurikulárního heman-



- giomu s hemangiomatózou tenkého střeva a mesenteria. *Čes Slov Pediatr* 1985; 40: 523–526.
18. Lakhkar B, Abubacker S. Duodeno-jejunal hemangiomatosis. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 931–933.
  19. Djouhri H, Arrive L, Bouras T et al. Diffuse cavernous hemangiomatosis of the rectosigmoid colon: imaging findings. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22: 851–855.
  20. Dobozi BM, Rockey DC. Diffuse colonic hemangiomatosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 799.
  21. Elsayes KM, Menias CO, Dillman JR et al. Vascular malformation and hemangiomatosis syndromes: spectrum of imaging manifestations. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 1291–1299.
  22. Hsu RM, Horton KM, Fishman EK. Diffuse cavernous hemangiomatosis of the colon: findings on three-dimensional CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 1042–1044.
  23. Scafidi DE, McLeary MS, Young LW. Diffuse neonatal gastrointestinal hemangiomatosis. CT finding. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 512–518.
  24. Schulze PJ, Langendorff G. Extensive, diffuse haemangiomatosis of the skeleton. *Rofo* 1979; 131: 67–71.
  25. Seelhoff A, Schumacher B. 72-year-old woman with anemia and suspected intestinal blood loss. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 1819–1820.
  26. Parker WT, Harper JC, Rivera DE et al. Mesenteric cavernous hemangioma involving small bowel and appendix: a rare presentation of a vascular tumor. *Am Surg* 2009; 75: 811–816.
  27. Marinis A, Kairi E, Theodosopoulos T et al. Right colon and liver hemangiomatosis: a case report and a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6405–6407.
  28. Ibarguen E, Sharp HL, Snyder CL et al. Hemangiomatosis of the colon and peritoneum: case report and management discussion. *Clin Pediatr (Phila)* 1988; 27: 425–430.
  29. Bláhová K, Mottl M, Tůma S. Hemangiomatóza jater u tříměsíčního kojence. *Čes Slov Pediatr* 1991; 46: 434–436.
  30. Moon WS, Yuy HC, Lee JM et al. Diffuse hepatic hemangiomatosis in an adult. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 471–474.
  31. Langer C, Thonhofer R, Hagenbarth K et al. Diffuse Hämangiomatose von Leber und Milz bei Erwachsenen. *Pathologie* 2001; 22: 424–428.
  32. Kalousová J. Komplexní léčba hemangiomatózy jater. *Čes Slov Pediatr* 1994; 49: 698–699.
  33. Kim JD, Chang UI, Yang JM. Clinical challenges and images in GI. Diffuse hepatic hemangiomatosis involving the entire liver. *Gastroenterology* 2008; 134: 1830, 2197.
  34. D'Antonio A, Boscaino A, de Dominicis G et al. Splenic hemangiomatosis. A report of two cases and review of literature. *Adv Clin Path* 2002; 6: 119–124.
  35. Kairi-Vassilatou E, Grapsa D, Kontogianni-Katsarou K et al. Clinicopathological features of unusual vascular lesions of the pelvis, retroperitoneum and colon in females: a report of five cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006; 27: 250–255.
  36. Dixit VK, Sharma H, Ratnakar KS. Splenic hemangiomatosis with osseous involvement. *Indian J Gastroenterol* 1993; 12: 105–106.
  37. Lin CH, Hsieh HF, Yu JC et al. Spontaneous rupture of a large exogastric hemangioma. complicated by hemoperitoneum and sepsis. *J Formos Med Assoc* 2006; 105: 1027–1030.
  38. Valentini V, Nicolai G, Lorè B et al. Intraosseous hemangiomatosis. *J Craniofac Surg* 2008; 19: 1459–1464.
  39. Plowman PN. Skeletal haemangiomatosis presenting with spinal cord compression – postoperative management of progressive disease. *Br J Radiol* 1997; 70: 429–431.
  40. Bandiera S, Gasbarrini A, De Iure F et al. Symptomatic vertebral hemangioma: the treatment of 23 cases and a review of the literature. *Chir Organi Mov* 2002; 87: 1–15.
  41. Janecek M, Dufek P. Generalized hemangiomatosis in relation to the synovial membrane. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 1985; 52: 155–160.
  42. Dufau JP, le Tourneau A, Audouin J et al. Isolated diffuse hemangiomatosis of the spleen with Kasabach-Merrit-like syndrome. *Histopathology* 1999; 35: 337–344.
  43. Lantuéjoul S, Sheppard MN, Corrin B et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 850–857.
  44. Junquera F, Saperas E, de Torres I et al. Increased expression of angiogenic factors in human colonic dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1070–1076.
  45. Cirulli A, Liso A, D'Ovidio F et al. Vascular endothelial growth factor serum levels are elevated in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Acta Haematol* 2003; 110: 29–32.
  46. Ozawa CR, Banfi A, Glazer NL et al. Microenvironmental VEGF concentration, not total dose, determines a threshold between normal and aberrant angiogenesis. *J Clin Invest* 2004; 113: 516–527.
  47. Lee RJ, Springer ML, Blanco-Bose WE et al. VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression. *Circulation* 2000; 102: 898–901.
  48. Bauditz J, Lochs H, Voderholzer W. Macroscopic appearance of intestinal angiodysplasias under antiangiogenic treatment with thalidomide. *Endoscopy* 2006; 38: 1036–1039.
  49. Vase P. Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. A double blind controlled trial. *Acta Med Scand* 1981; 209: 393–396.
  50. Junquera F, Feu F, Papo M et al. A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Gastroenterology* 2001; 121: 1073–1079.
  51. Wettstein AR, Meagher AP. Thalidomide in Crohn's disease. *Lancet* 1997; 350: 1445–1446.
  52. Pérez-Encinas M, Rabuñal Martínez MJ, Bello López JL. Is thalidomide effective for the treatment of gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia? *Haematologica* 2002; 87: 34–35.
  53. Bauditz J, Schachschal G, Wedel S et al. Thalidomide for treatment of severe intestinal bleeding. *Gut* 2004; 53: 609–612.
  54. Bauditz J. Angiogeneseinhibitoren zur Behandlung Angiodysplasie assoziierter gastrointestinaler Blutungen. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 1893–1896.
  55. Madhusudan S, Deplanque G, Braybrooke JP et al. Antiangiogenic therapy for Hippel Lindau disease. *JAMA* 2004; 291: 943–944.
  56. Mahajan D, Miller C, Hirose K et al. Incidental reduction of the size of liver hemangioma following use of VEGF inhibitor bevacizumab. *J Hepatol* 2008; 49: 867–870.
  57. Šlampa P, Petera J et al. Radiační onkologie. Praha: Galén 2007, 30–32, 418–419.
  58. Blei F, Orlow SJ, Geronemus R. Multimodal management of diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1019–1021.
  59. Gozal D, Saad N, Bader D et al. Diffuse neonatal haemangiomatosis: successful management with high dose corticosteroids. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 321–324.
  60. Hasan Q, Tan ST, Gush J et al. Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics* 2000; 105: 117–120.
  61. Haxhija EQ, Lackner H, Höllwarth ME. Medical treatment of children with hemangiomas and its limitations. *Handchir Mikroschir Plast Chir* 2009; 41: 78–82.
  62. Mulliken JB, Boon LM, Takahashi K et al. Pharmacologic therapy for endangering hemangiomas. *Curr Opin Dermatol* 1995; 2: 109–113.
  63. Musumeci ML, Schlecht K, Perrotta R et al. Management of cutaneous hemangiomas.

- giomas in pediatric patients. *Cutis* 2008; 81: 315–322.
64. Roganovic J. An update on the treatment of high-risk hemangiomas in infants. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 147.
  65. Uysal KM, Olgun N, Erbay A et al. High dose oral methylprednisolone therapy in childhood hemangiomas. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 335–341.
  66. Wilson MW, Hoehn ME, Haik BG et al. Low-dose cyclophosphamide and interferon alfa 2a for the treatment of capillary hemangioma of the orbit. *Ophthalmology* 2007; 114: 1007–1011.
  67. Drucker AM, Pope E, Mahant S et al. Vincristine and corticosteroids as first-line treatment of Kasabach-Merritt syndrome in kaposiform hemangioendothelioma. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 155–159.
  68. Gottschling S, Schneider G, Meyer S et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 239–242.
  69. Hara K, Yoshida T, Kajiume T et al. Successful treatment of Kasabach-Merritt syndrome with vincristine and diagnosis of the hemangioma using three-dimensional imaging. *Pediatr Hematol Oncol* 2009; 26: 375–380.
  70. Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L et al. Successful treatment with cyclophosphamide of life-threatening diffuse hemangiomatosis involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 527–532.
  71. Hauer J, Graubner U, Konstantopoulos N et al. Effective treatment of kaposiform hemangioendotheliomas associated with Kasabach-Merritt phenomenon using four-drug regimen. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 852–854.
  72. Harper L, Michel JL, Enjolras O et al. Successful management of a retroperitoneal kaposiform hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt phenomenon using alpha-interferon. *Eur J Pediatr Surg* 2006; 16: 369–372.
  73. Hartman KR, Moncur JT, Minniti CP et al. Mediastinal Kaposiform hemangioendothelioma and Kasabach-Merritt phenomenon in an infant: treatment with interferon. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 690–692.
  74. Chao YH, Liang DC, Chen SH et al. Interferon-alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int* 2009; 51: 469–473.
  75. Jiménez-Hernández E, Dueñas-González MT, Quintero-Curiel JL et al. Treatment with interferon-alpha-2b in children with life-threatening hemangiomas. *Dermatol Surg* 2008; 34: 640–647.
  76. Lindner DJ. Interferons as antiangiogenic agents. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 510–514.
  77. Nevolová P, Bláhová K, Kabelka Z. Úspěchy léčby rozsáhlé hemangiomatózy u 17měsíčního dítěte po podání interferonu alfa. *Ref výběr Dermatovenereol* 1996; 2: 83.
  78. Radzikowska E, Szczepulska-Wójcik E, Roszkowski K. Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma – interferon 2-alpha treatment – case report. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 281–285.
  79. Schiavetti A, De Pasquale MD, Di Salvo S et al. Recombinant interferon alfa 2a in hepatic hemangiomatosis with congestive heart failure: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 161–165.
  80. Stratte EG, Tope WD, Johnson CL et al. Multimodal management of diffuse neonatal hemangiomatosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 337–342.
  81. Suskan E, Tekin D, Atay G et al. Airway haemangioma treated with interferon-alpha 2a. *Acta Paediatr* 2008; 97: 393–394.
  82. Szymik-Kantorowicz S, Kobylarz K, Krysta M et al. Interferon-alpha in the treatment of high-risk haemangiomas in infants. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 11–16.
  83. White CW. Treatment of hemangiomatosis with recombinant interferon alfa. *Semin Hematol* 1990; 27 (3 Suppl 4): 15–22.
  84. Wu JM, Lin CS, Wang JN et al. Pulmonary cavernous hemangiomatosis treated with interferon alfa-2a. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 332–334.
  85. Kaselas C, Tsikopoulos G, Papouis G et al. Intralesional administration of interferon A for the management of severe haemangiomas. *Pediatr Surg Int* 2007; 23: 215–218.
  86. Eichler A, Ukena D, Wilkens H et al. Interferon alfa-2a in the treatment of diffuse thoracic angiomatosis in adulthood. *Pneumologie* 2000; 54: 243–248.
  87. Sardi I, Sanzo M, Giordano F et al. Monotherapy with thalidomide for treatment of spinal cord hemangioblastomas in a patient with von Hippel-Lindau disease. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 464–467.
  88. Takahashi A, Ogawa C, Kanazawa T et al. Remission induced by interferon alfa in a patient with massive osteolysis and extension of lymph-hemangiomatosis: a severe case of Gorham-Stout syndrome. *J Pediatr Surg* 2005; 40: E47–E50.
  89. Or R, Feferman R, Shoshan S. Thalidomide reduces vascular density in granulomatous tissue of subcutaneously implanted polyvinyl alcohol sponges in guinea pigs. *Exp Hematol* 1998; 26: 217–221.
  90. Vacca A, Scavelli C, Montefusco V et al. Thalidomide down regulates angiogenic genes in bone marrow endothelial cells of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5334–5346.
  91. Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 351–362.
  92. Bauer KS, Dixon SC, Figg WD. Inhibition of angiogenesis by thalidomide requires metabolic activation, which is species dependent. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1827–1834.
  93. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4082–4085.
  94. Kenyon BM, Browne F, D'Amato RJ. Effects of thalidomide and related metabolites in a mouse corneal model of neovascularization. *Exp Eye Res* 1997; 64: 971–978.
  95. Piribauer M, Czech T, Dieckmann K et al. Stabilization of a progressive hemangioblastoma under treatment with thalidomide. *J Neurooncol* 2004; 66: 295–299.
  96. Mascarenhas RC, Sanghvi AN, Friedlander L et al. Thalidomide inhibits the growth and progression of hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Oncology* 2004; 67: 471–475.
  97. Frei-Jones M, McKinstry RC, Perry A et al. Use of thalidomide to diminish growth velocity in a life-threatening congenital intracranial hemangioma. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2: 125–129.
  98. Jarvi K, Roebuck DJ, Sebire NJ et al. Successful treatment of extensive infantile hemangiomatosis of the small bowel in a 3-month-old with thalidomide and somatostatin analog. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 593–597.
  99. Almadi M, Ghali PM, Constantin A et al. A. Recurrent obscure gastrointestinal bleeding: dilemmas and success with pharmacological therapies. Case series and review. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 625–631.
  100. Bauditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: antiangiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5979–5984.
  101. Kirkham SE, Lindley KJ, Elawad MA et al. Treatment of multiple small bowel angiodysplasias causing severe life-threatening bleeding with thalidomide. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 585–587.
  102. Mimidis K, Kaliontzidou M, Tzimas T et al. Thalidomide for treatment of bleeding angiodysplasias during hemodialysis. *Ren Fail* 2008; 30: 1040–1041.
  103. Alberto SF, Felix J, de Deus J. Thalidomide for the treatment of severe intestinal bleeding. *Endoscopy* 2008; 40: 788.
  104. Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion* 2008; 77: 131–137.

105. Dunne KA, Hill J, Dillon JF. Treatment of chronic transfusion-dependent gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach) with thalidomide. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 455–456.
106. Hirri HM, Green PJ, Lindsay J. Von Willebrand's disease and angiodysplasia treated with thalidomide. *Haemophilia* 2006; 12: 285–286.
107. Fraiman G, Ganti AK, Potti A et al. Angiosarcoma of the small intestine: a possible role for thalidomide? *Med Oncol* 2003; 20: 397–402.
108. Shurafa M, Kamboj G. Thalidomide for the treatment of bleeding angiodysplasias. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 221–222.
109. Dabak V, Kuriakose P, Kamboj G et al. A pilot study of thalidomide in recurrent GI bleeding due to angiodysplasias. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1632–1635.
110. Heidt J, Langers AM, van der Meer FJ et al. Thalidomide as treatment for digestive tract angiodysplasias. *Neth J Med* 2006; 64: 425–428.
111. Ma L, del Soldato P, Wallace JL. Divergent effects of new cyclooxygenase inhibitors on gastric ulcer healing. Shifting the angiogenic balance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13243–13247.
112. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT et al. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res* 2000; 60: 1306–1311.
113. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation. *Retina* 2007; 27: 451–457.
114. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W et al. Combined treatment of juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye* 2007; 21: 1125–1126.
115. von Buelow M, Pape S, Hoerauf H. Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 114–116.
116. Joeres S, Heussen FM, Treziak T et al. Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1597–1602.
117. Belmont L, Zemoura L, Couderc LJ. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma and bevacizumab. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 557–558.
118. Gilheeny SW, Scott RM, Turner C et al. Treatment of Von Hippel Lindau associated hemangioblastoma in pediatric patients with bevacizumab (Avastin). *Neuro-Oncology* 2007; 9: Abstract 168.
119. Nelson SC, Bostrom BC. Successful use of bevacizumab in live threatening steroid-resistant infantile hepatic hemangioendothelioma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: Abstract 611.
120. Kline RM, Buck LM. Bevacizumab treatment in multifocal lymphangioendotheliomatosis with thrombocytopenia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 534–536.
121. Smith AR, Jane H, Margaret HK et al. Reversible bony changes after treatment with bevacizumab in a child with cutaneous angiomatosis with thrombocytopenia syndrome: A case report and review of the literature. *Blood* 2007; 110: 1323.
122. Bose P, Holter JL, Selby GB et al. Use of bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Blood* 2008; 112 (Suppl). Abstract 3928.
123. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G et al. Bevacizumab reverse need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transplant* 2008; 14: 210–213.
124. Smith AR, Hennessy JM, Kurth MA et al. Reversible skeletal changes after treatment with bevacizumab in a child with cutaneous angiomatosis with thrombocytopenia syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 418–420.
125. Ramasamy K, Stephen LW, Jackie C et al. Bevacizumab for POEMS syndrome. *Blood* 2006; 108: Abstract 366B.
126. Misri R, Kharkar V, Dandale A et al. Multiple capillary hemangiomas: a distinctive lesion of multicentric Castleman's disease and POEMS syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 364–366.
127. Bellahcène A, Chaplet M, Bonjean K et al. Zoledronate inhibits  $\alpha$ 5 $\beta$ 3 and  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin cell surface expression in endothelial cells. *Endothelium* 2007; 14: 123–130.
128. Croucher PJ, De Hendrik R, Perry MJ et al. Zoledronic acid treatment of ST2MM-bearing mice inhibits the development of myeloma bone disease: evidence for decreased osteolysis, tumor burden and angiogenesis, and increased survival. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 482–492.
129. Fournier P, Boissier S, Filleul S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62: 6538–6544.
130. Hasmin M, Bieler G, Rüegg C. Zoledronate inhibits endothelial cell adhesion, migration and survival through the suppression of multiple, prenylation-dependent signaling pathways. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 166–173.
131. Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate. *Clin Ther* 2003; 25: 2669–2708.
132. Wood J, Bonjean K, Ruetz S et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055–1061.
133. Yu H, Qin A. Could local delivery of bisphosphonates be a new therapeutic choice for hemangiomas? *Med Hypotheses* 2009; 73: 495–497.
134. Nardone G, Rocco A, Balzano T et al. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1429–1436.
135. Scaglione G, Pietrini L, Russo F et al. Long acting octreotide as rescue therapy in chronic bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 935–942.
136. Nardone G, Rocco A, Balzano T et al. The efficacy of octreotide therapy in chronic bleeding due to vascular abnormalities of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1429–1436.
137. Loo WJ, Lanigan SW. Recent advances in laser therapy for the treatment of cutaneous vascular disorders. *Lasers Med Sci* 2002; 17: 9–12.
138. Winter H, Dräger E, Sterry W. Sclerotherapy for treatment of hemangiomas. *Dermatol Surg* 2000; 26: 105–108.
139. Colella G, Vuolo G, Siniscalchi G et al. Radiotherapy for maxillo-facial hemangiomas in children. Dental and periodontal long term effects. *Minerva Stomatol* 2005; 54: 509–516.
140. Kwok-Williams M, Perez Z, Squire R et al. Radiotherapy for life-threatening mediastinal hemangioma with Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 739–744.
141. Leong E, Bydder S. Use of radiotherapy to treat life-threatening Kasabach-Merritt syndrome. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2009; 53: 87–91.
142. Blatný J, Štěrba J, Magnová O. Léčba život ohrožujícího krvácení u kojence s hemangiomatózou a s projevy Kasabacha-Merrittové pomoci rekombinantního faktoru VIIA. *Čes Slov Pediatr* 2002; 57: 401–402.
143. McLaughlin ER, Morris R, Weiss SW et al. Diffuse dermal angiomatosis of the breast: response to isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 462–465.
144. van Heeckeren WJ, Sanborn SL, Narayan A et al. Complication from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control for hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 468–480.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.  
www.fnbrno.cz  
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

Doručeno do redakce: 20. 11. 2009  
Přijato po recenzi: 4. 1. 2010