

# Prognostický význam hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD34 a CD105 u pacientů léčených pooperační adjuvantní radioterapií pro adenokarcinom rekta

Josef Dvořák<sup>1,2</sup>, Veronika Sitorová<sup>3</sup>, Igor Richter<sup>4</sup>, David Buka<sup>1</sup>, Igor Sirák<sup>1</sup>, Radek Zapletal<sup>2</sup>, Zuzana Donátová<sup>2</sup>, Jana Hátlová<sup>3</sup>, René Vobořil<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup>Onkologická klinika, 1. LF UK a Thomayerova Nemocnice, Praha

<sup>3</sup>Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup>Oddělení klinické onkologie, Krajská nemocnice Liberec, a.s.

<sup>5</sup>Chirurgická klinika 1. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

**Cíl:** Cílem studie bylo zhodnotit prognostický význam hustoty kapilár určených pomocí protilátky proti CD34 a protilátky proti CD105 (endoglin) u pacientů léčených pooperační adjuvantní radioterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta.

**Pacienti a metody:** Do studie bylo zařazeno 59 pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta, léčených pooperační adjuvantní radioterapií.

**Výsledky:** Medián doby sledování souboru byl 75 měsíců (tj. 6,3 roku) od ukončení léčby. Medián hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD34 činil 104,55 kapilár/mm<sup>2</sup>. Pětileté celkové přežití dle mediánu hustoty kapilár stanovené pomocí protilátky proti CD34: CD34 < 104,55 = 60 %, pětileté celkové přežití CD34 > 104,55 = 57 %, logrank: p = 0,42; HR = 0,75. Medián hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD105 činil 31,4 kapilár/mm<sup>2</sup>. Pětileté celkové přežití dle mediánu hustoty kapilár stanovené pomocí protilátky proti CD105: CD105 < 31,4 = 60 %, pětileté celkové přežití CD105 > 31,4 = 56 %, logrank: p = 0,56; HR = 0,82.

**Závěr:** Tato studie zmapovala hustotu kapilár pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta. V hodnoceném souboru nebyl prokázán prediktivní ani prognostický význam hustoty kapilár určených pomocí protilátky proti CD34 a protilátky proti CD105, což může být způsobeno limitovaným počtem pacientů.

**Klíčová slova:** karcinom rekta, radioterapie, angiogeneze, hustota kapilár.

## Prognostic significance of microvessel density determined using CD34 and CD105 antibody in rectal cancer patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy

**Background:** The aim of the study was to assess the prognostic significance of microvessel density determined using CD34 and CD105 antibody in patients treated with postoperative adjuvant radiotherapy for locally advanced rectal adenocarcinoma.

**Patients and methods:** In total 59 patients with locally advanced rectal cancer were studied retrospectively.

**Results:** The median of follow-up was 75 months (6.3 years). The median microvessel density determined using CD34 antibody was 104.55 capillaries / mm<sup>2</sup>. Five-year overall survival according to the median of microvessel density using CD34 antibody: CD34 < 104.55 = 60 %, five-year overall survival of CD34 > 104.55 = 57 %, logrank: p = 0.42; HR = 0.75. The median microvessel density assessed using determined using CD105 antibody was 31.4 capillaries / mm<sup>2</sup>. Five-year overall survival according to the median of microvessel density using CD105 antibody: CD105 < 31.4 = 60 %, five-year overall survival of CD105 > 31.4 = 56 %, logrank: p = 0.56; HR = 0.82.

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Josef Dvořák, Ph.D., josef.dvorak@ftn.cz

Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha

Cit. zkr: Onkologie 2016; 10(4): 189–192

Článek přijat redakcí: 2. 5. 2016

Článek přijat k publikaci: 24. 5. 2016

**Conclusion:** The results of this study demonstrate microvessel density in locally advanced rectal adenocarcinoma. This study did not show predictive or prognostic significance of microvessel density determined using CD34 and CD105 antibody, which may be due to the limited number of patients.

**Key words:** rectal cancer, radiotherapy, angiogenesis, microvessel density.

## Úvod

Karcinom rekta patří mezi nejčastější onkologická onemocnění v České republice. V poslední době jsou hledány nové možnosti, jak více individualizovat jeho léčbu pomocí biomarkerů (1). Mezi intenzivně zkoumané prediktivní a prognostické markery patří vyšetření hustoty kapilár (2).

Důležitým procesem doprovázejícím růst nádorů je angiogeneze. Angiogeneze je vícestupňový proces, jehož hlavními etapami jsou disoluce bazální membrány, proliferace endotelií, jejich migrace a morfogeneze nové cévy (3). Termín angiogeneze (tvorba nových cév) poprvé použil John Hunter v roce 1787 (4). V roce 1971 navrhl Judah Folkman, že růst nádoru je závislý na angiogenezi (5). Nádorové ložisko může bez cévního zásobení dosáhnout nejvýše rozměru 1 mm<sup>3</sup> (6). V průběhu neangiogenního stadia je zásobování kyslíkem a výživnými látkami zajišťováno difúzí. Jakmile velikost nádoru přesáhne průměru 0,5 mm, je proces difuze nedostačující. Hypoxický nádor je geneticky nestabilní. Objevuje se nový genotyp se zvýšenou produkcí angiogenních faktorů. Tato změna, označovaná jako angiogenní přepnutí (switch) zahajuje proces angiogeneze (3, 7). Na angiogenezi se podílí vzájemné interakce řady proangiogenních a antiangiogenních faktorů (3), které lze hodnotit. V naší studii jsme se rozhodli posoudit až výsledný efekt nádorové neoangiogeneze hodnocením hustoty kapilár (microvessel density) v histologických vzorcích z chirurgických resekátů retrospektivního souboru pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta, léčených pooperační adjuvantní radioterapií. Použili jsme metodiku hodnocení hustoty kapilár v nádoru, kterou vyvinul Weidner u karcinomu prsu (8). V prvních pionýrských pracích byla používána protilátka proti von Willebrandovu faktoru (8), později více citlivé protilátky proti cévním endoteliím nebo adhezním molekulám CD31 a CD34 (3, 6, 9). Ve studiích z poslední doby je užívána protilátka proti CD105 (endoglin) (6, 9), což je homodimerický membránový glykoprotein, který je součástí receptorového komplexu

TGF- $\beta$  (10). Endoglin se nachází na endoteliálních buňkách, aktivovaných makrofázích, fibroblastech a buňkách hladké svaloviny. V naší studii jsme použili protilátku jak proti CD34 a tak i proti CD105. Z již provedených studií v minulosti u různých typů solidních nádorů je znám inverzní vztah mezi hustotou kapilár v nádoru a prognózou onkologického onemocnění (6, 8, 9). Díky retrospektivnímu charakteru studie jsme u našich pacientů již znali průběh jejich onkologického onemocnění včetně výsledné prognózy. Předpokládali jsme kratší celkové přežití u pacientů s vyšší hustotou kapilár.

Cílem této studie bylo určit hustotu kapilár pomocí protilátky proti CD34 a protilátky proti CD105 (endoglin) u pacientů léčených pooperační adjuvantní radioterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta a zhodnotit její prognostický význam.

## Pacienti a metody

Do studie bylo zařazeno 59 pacientů (36 mužů a 23 žen) s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta, kteří byli léčeni na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové od července 1995 do března 2004. Medián věku činil 64 (36–80) let. Medián předléčebné hladiny CEA činil 3,7 (0,19–916,19)  $\mu\text{g/l}$ . Anatomická sublokalizace nádoru: dolní rektum (0–5 cm) 17 pacientů, střední rektum (výše než 5–10 cm) 19 pacientů a horní rektum (výše než 10 cm) 23 pacientů. Patologická TNM klasifikace před pooperační radiochemoterapií: II. stadium 37 pacientů a III. stadium 22 pacientů.

Pooperační radioterapie byla aplikována na oblast malé pánve ze 4 polí box technikou, lineárním urychlovačem, ložiskovou dávkou 45 Gy/ 25 frakcí/ 5x týdně, u 18 pacientů s následným boostem 5,4 Gy/ 3 frakce zmenšenými poli. U 19 pacientů byla aplikována samostatná radioterapie a u 40 pacientů byla radioterapie potencována 5-fluorouracilem v dávce 200 mg/m<sup>2</sup>/den kontinuálně, po dobu radioterapie, s víkendovými přerušeními. Dva pacienti nedokončili plánovanou dávku radioterapie z důvodu gastrointestinální toxicity. Tři pacienti nedokon-

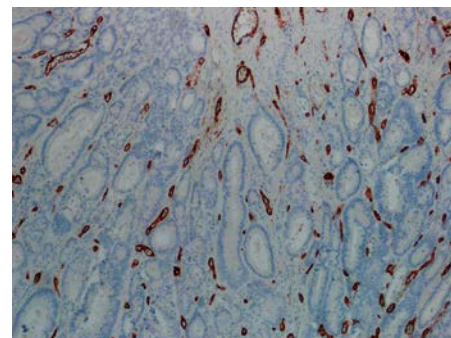
čili plánovanou potenci 5-fluorouracilem, z důvodu hematologické toxicity (11).

Radikální R0 resekce nádoru byla provedena u 55 pacientů: radikální resekce nádoru se zachováním anu u 35 pacientů a abdominoperianální amputace rekta u 20 pacientů. Radikální resekce

**Tab. 1.** Chirurgický výkon

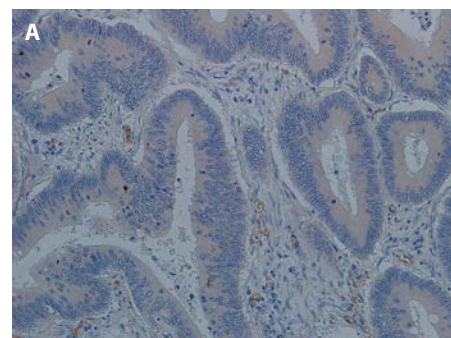
	Resekce se zachováním anu	Amputace rekta
R0 resekce	35	20
R1 resekce	4	0

**Obr. 1.** Imunohistochemická pozitivita CD34, zvětšeno 100x

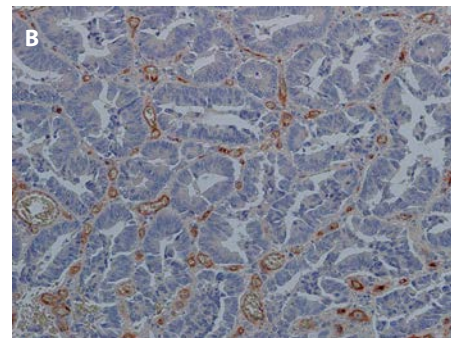


**Obr. 2.** Imunohistochemické vyšetření CD105 (endoglinu)

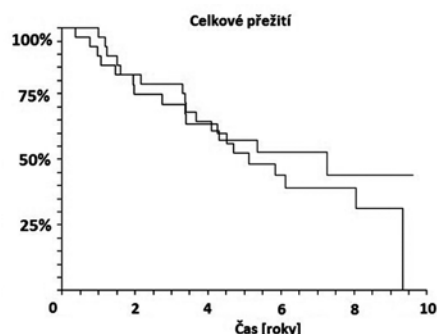
**Obr. 2a.** Negativní exprese CD105 (endoglinu), zvětšeno 200x



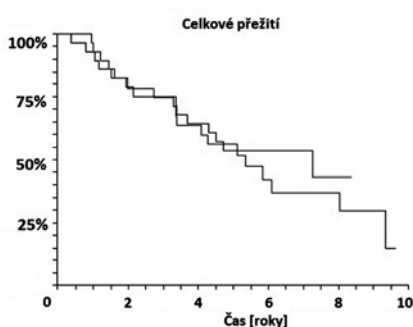
**Obr. 2b.** Pozitivní exprese CD105 (endoglinu), zvětšeno 200x



**Obr. 3.** Pětileté celkové přežití (OS) podle mediánu hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD34. Medián hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD34 činil 104,55 kapilár/mm<sup>2</sup>. Méně než 104,55 modrá křivka, více než 104,55 červená křivka



**Obr. 4.** Pětileté celkové přežití (OS) podle mediánu hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD105. Medián hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD105 činil 31,4 kapilár/mm<sup>2</sup>. Méně než 31,4 modrá křivka, více než 31,4 červená křivka



se zachováním anu s mikroskopicky pozitivními okraji byla provedena u 4 pacientů (tabulka 1).

Histologická vyšetření chirurgického resektátu byla prováděna ve Fingerlandově ústavu patologie FN v Hradci Králové. Materiál byl rutinně fixován v 10% formalínu, zpracován běžnou parafínovou technikou a barven hematoxylinem-eosinem. Stanoven byl histologický typ nádoru a stupeň jeho diferenciace. Grading v resekátu byl u 5 pacientů dobře diferencovaný, 32 pacientů středně a 22 pacientů málo diferencovaný. V archivních parafínových bločcích byla imunohistochemicky vyšetřena hustota kapilár pomocí protilátek proti adhezním molekulám CD34 (obrázek 1) a CD105 (obrázek 2). Vlastní postup byl tvořen dvěma kroky. Nejprve byla v preparátech barvených příslušnou protilátkou při malém zvětšení identifikována místa s největší koncentrací kapilár (tzv. „hot spots“). Ve druhém kroku byly v těchto „hot spots“ při větším zvětšení (objektiv 200×) kvantifikovány jednotlivé kapiláry. Při počítání byla použita okulárová mřížka s rastrem 10×10 polí (celková plocha 0,24 mm<sup>2</sup>). Ke statistickému zpracování byla použita průměrná hodnota koncentrace

kapilár v nádoru. Statistické hodnocení bylo provedeno v programu NCSS 9.

## Výsledky

Medián doby sledování souboru byl 75 měsíců (tj. 6,3 roku) od ukončení léčby. U 34 pacientů došlo v průběhu léčebného sledování k recidivě onemocnění, 38 pacientů v době sledování zemřelo. V době hodnocení souboru žilo 17 pacientů bez známek onemocnění a 3 pacienti s recidivou onemocnění. Pětileté celkové přežití (OS) souboru činilo 51 % (95 % CI: 38–64 %). Pětileté přežití bez příznaků onemocnění (DFS) celého souboru činilo 47 % (95 % CI: 34–60 %).

Medián hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD34 činil 104,55 kapilár/mm<sup>2</sup> v rozmezí 50,9–203,5 kapilár/mm<sup>2</sup>. Pětileté celkové přežití (OS) podle mediánu hustoty kapilár stanovené pomocí protilátky proti CD34: CD34 < 104,55 = 60 % (95 % CI = 41–78 %), pětileté celkové přežití CD34 > 104,55 = 57 % (95 % CI = 39–75 %), logrank: p = 0,42; HR = 0,75 (95 % CI = 0,37–1,50) (obrázek 3). Pětileté přežití bez progresu (PFS) podle mediánu hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD34: CD34 < 104,55 = 51 % (95 % CI = 31–71 %), pětileté přežití bez progresu (PFS) CD34 > 104,55 = 50 % (95 % CI = 31–68 %), logrank: p = 0,94; HR = 0,97 (95 % CI = 0,47–2,01).

Medián hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD105 činil 31,4 kapilár/mm<sup>2</sup> v rozmezí 7,7–80 kapilár/mm<sup>2</sup>. Pětileté celkové přežití (OS) podle mediánu hustoty kapilár stanovené pomocí protilátky proti CD105: CD105 < 31,4 = 60 % (95 % CI = 43–79 %), pětileté celkové přežití CD105 > 31,4 = 56 % (95 % CI = 37–75 %), logrank: p = 0,56; HR = 0,82 (95 % CI = 0,41–1,63) (obrázek 4). Pětileté přežití bez progresu (PFS) podle mediánu hustoty kapilár určené pomocí protilátky proti CD105: CD105 < 31,4 = 62 % (95 % CI = 43–80 %), pětileté přežití bez progresu (PFS) CD105 > 31,4 = 43 % (95 % CI = 24–62 %), logrank: p = 0,21; HR = 0,62 (95 % CI = 0,30–1,29).

## Diskuze

Získané hodnoty hustoty kapilár stanovené pomocí obou protilátek u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomem rekta v naší studii byly ve shodném číselném rozmezí s literárními údaji z již publikovaných studií, nepodařilo se

nám však prokázat statistickou závislost mezi hustotou kapilár v nádoru a prognózou.

Prognostický význam hustoty kapilár v nádoru a exprese VEGF adenokarcinomu kolorekta byl prokázán v metaanalýze 50 publikovaných studií, které se zabývaly vztahem angiogeneze nádoru k celkové době přežití a přežití bez recidivy. Do metaanalýzy bylo zahrnuto 32 studií (3 496 pacientů), které hodnotily hustotu kapilár v nádoru a 18 studií (2 050 pacientů), které hodnotily expresi VEGF v nádoru. Hustota kapilár v nádoru byla imunohistochemicky hodnocena v 16 studiích protilátkou proti von Willebrandovu faktoru, v 10 studiích proti CD31 a v 7 studiích proti CD34. Rozhodovací mezí (hodnotou cut-off) hustoty kapilár byl ve většině studií medián hustoty kapilár. Dle této metaanalýzy, při použití protilátek proti CD31 nebo CD34, hustota kapilár v nádoru inverzně korelovala s dobou přežití. Vysoká hustota kapilár nádoru signifikantně predikovala kratší celkovou dobu přežití (RR = 1,44; p = 0,01) a dobu přežití bez recidivy (RR = 2,32; p < 0,001) (6).

Ve studii na 101 pacientech s adenokarcinomem rekta léčených předoperační radioterapií byla vyšetřena hustota kapilár pomocí protilátky proti CD34. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin: 57 pacientů léčených pouze chirurgicky (bez předoperační radioterapie), 16 pacientů léčených krátkou sérií akcelerované předoperační radioterapie dávkou 25 Gy /5 frakcí /5x týdně a operací a 28 pacientů léčených dlouhou sérií předoperační radioterapie dávkou 48–52 Gy /24–26 Gy /5x týdně a operací. Průměrná hodnota hustoty kapilár v nádoru ve skupině léčené pouze chirurgicky bez radioterapie činila 193,0 kapilár/mm<sup>2</sup>, ve skupině léčené krátkou sérií předoperační radioterapie 192,5 kapilár/mm<sup>2</sup> a ve skupině léčené dlouhou sérií předoperační radioterapie 134,8 kapilár/mm<sup>2</sup>. Hustota kapilár v nádoru byla statisticky významně nižší ve skupině pacientů po dlouhé sérii předoperační radioterapie. Dle výsledků této studie pouze dlouhá série předoperační radioterapie dávkou 48–52 Gy /24–26 Gy /5x týdně statisticky významně snížila angiogenezi adenokarcinomu rekta. Ve skupině léčené dlouhou sérií předoperační radioterapie, při hustotě kapilár nižší než cut-off hodnota 130 kapilár/mm<sup>2</sup> byla doba přežití signifikantně delší (p = 0,001) (12).

Hustotu kapilár v posloupnosti nádorové transformace adenom – adenokarcinom kolo-



rekta hodnotila japonská studie, ve které bylo imunohistochemicky vyšetřeno 54 kolorektálních adenomů a 20 adenokarcinomů použitím protilátky proti CD34 i CD105. Při hodnocení hustoty kapilár pomocí protilátky proti CD34 nebyl pozorován statisticky významný rozdíl u adenomů v porovnání s adenokarcinomy. Na rozdíl od hodnocení hustoty kapilár pomocí protilátky proti CD105, u které byl pozorován signifikantní vzestup hustoty kapilár mezi low-grade dysplazií a high-grade dysplazií ( $p < 0,0001$ ) a mezi high-grade dysplazií a adenokarcinomy ( $p < 0,05$ ) (13).

Italští autoři hodnotili vztah mezi hustotou kapilár určenou pomocí protilátky proti CD105 a rizikem vzniku jaterních metastáz u 125 pacientů s adenokarcinomy

kolorekta. Hustota kapilár v nádoru určená imunohistochemickým vyšetřením CD105 silně korelovala se vznikem jaterních metastáz. Průměrná hustota kapilár pacientů s jaterními metastázami činila 24,7 kapilár/mm<sup>2</sup>, zatímco pacientů bez jaterních metastáz 13,2 kapilár/mm<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) (14).

Britská studie hodnotila vztah mezi hustotou kapilár určenou pomocí protilátek proti CD34 i CD105 a prognózou u 111 pacientů s adenokarcinomy kolorekta. Minimální doba poléčebného sledování (follow-up) činila 5 let. V době hodnocení, 73 pacientů zemřelo na adenokarcinom kolorekta a 38 žilo. S dobou přežití statisticky významně korelovala pouze hustota kapilár určená pomocí protilátky CD105, nikoliv hustota kapilár určená pomocí protilátky

CD34. Pacienti s hustotou kapilár určenou pomocí protilátky CD105 vyšší než medián hustoty kapilár, měli statisticky významně kratší dobu přežití (15).

## Závěr

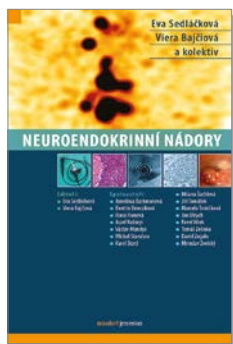
Tato studie zmapovala hustotu kapilár pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomy rekta. V hodnoceném souboru nebyl prokázán prediktivní ani prognostický význam hustoty kapilár určených pomocí protilátky proti CD34 a protilátky proti CD105 u pacientů léčených pooperační adjuvantní radioterapií pro lokálně pokročilý adenokarcinom rekta, což může být způsobeno limitovaným počtem pacientů.

*Poděkování: Práce byla podpořena projektem PRVOUK P37/01 a PRVOUK P37/11.*

## LITERATURA

1. Richter I, Dvořák J, Bartoš J, Hromádka P, Škach J. Aktuální možnosti chemoradioterapie lokálně pokročilého karcinomu rekta. *Onkologie* 2015; 9(6): 282–286.
2. Martinovic Z, Kovac D, Martinovic M. Prognostic Significance of Microvessel Density Determining by Endoglin in Stage II Rectal Carcinoma: A Retrospective Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015: 504179. doi: 10.1155/2015/504179.
3. Klenner P. Etiologie a patogenese nádorového procesu s. 39–71. In: Klenner P: *Klinická onkologie Galén* 2002: 686 s.
4. Rmali KA, Puntis MC, Jiang WG. Tumour-associated angiogenesis in human colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2007; 9: 3–14.
5. Folkman J. Tumor angiogenesis and tissue factor. *Nat Med* 1996; 2: 167–168.
6. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer*. 2006; 94: 1823–1832.
7. Lukešová Š, Kopecký O, Dvořák J, Hlávková D, Vroblová V. Nádorová angiogeneze. *Vnitřní lékařství* 2006; 52: 797–800.
8. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1–8.
9. Pang JM, Jene N, Fox SB. Assessing tumor angiogenesis in histological samples. *Methods mol biol* 2016; 1430: 3–33.
10. Fonsatti E, Altomonte M, Nicotra MR, Natali PG, Maio M. Endoglin (CD105): a powerful therapeutic target on tumor-associated angiogenic blood vessels. *Oncogene* 2003; 22: 6557–6563.
11. Dvořák J, Sitorová V, Richter I, et al. Prognostický význam survivu u pacientů s lokálně pokročilým adenokarcinomy rekta léčených pooperační adjuvantní radioterapií. *Onkologie* 2016; 10(3): 131–134.
12. Svagzdys S, Lesauskaite V, Pavalkis D, Nedzelskiene I, Pranyš D, Tamelis A. Microvessel density as new prognostic marker after radiotherapy in rectal cancer. *BMC Cancer* 2009; 9: 95. doi: 10.1186/1471-2407-9-95.
13. Akagi K, Ikeda Y, Sumiyoshi Y, et al. Estimation of angiogenesis with anti-CD105 immunostaining in the process of colorectal cancer development. *Surgery* 2002; 131 (Suppl. 1): S109–113.
14. Romani AA, Borghetti AF, Del Rio P, Sianesi M, Soliani P. The risk of developing metastatic disease in colorectal cancer is related to CD105-positive vessel count. *J Surg Oncol* 2006; 93: 446–455.
15. Li C, Gardy R, Seon BK, et al. Both high intratumoral microvessel density determined using CD105 antibody and elevated plasma levels of CD105 in colorectal cancer patients correlate with poor prognosis. *Br J Cancer* 2003; 88: 1424–1431.

## » KNIŽNÍ NOVINKA



EVA SEDLÁČKOVÁ, VIERA BAJČIOVÁ A KOL.

### NEUROENDOKRINNÍ NÁDORY

Pojem neuroendokrinní nádory zahrnuje heterogenní skupinu nádorů pocházejících ze sekrečních buněk neuroendokrinního systému. Nejčastěji jsou tyto neoplazie lokalizovány v pankreatu, plicích, v tenkém střevě či v apendixu, mohou však vznikat ve velkém počtu dalších orgánů. Historicky nejznámějším neuroendokrinním tumorem je karcinoid, dnes však tento pojem zahrnuje velký počet dalších nádorů. Unikátní a přitom velmi praktická monografie velkého autorského kolektivu vedeného prim. MUDr. Evou Sedláčkovou, MBA (VFN Praha) a prim. MUDr. Vierou Bajčiovou, CSc., (FN Brno) seznamuje čtenáře – onkology i lékaře dalších odborností – s aktuálním stavem diagnostiky a terapie těchto nádorů, které – vzhledem k rychle se zvyšující incidenci – již dávno nelze považovat za vzácné. Kniha je věnována nestorovi české endokrinologie, prof. MUDr. Josefu Markovi, DrSc.

Maxdorf 2016, 373 str., edice Jessenius, ISBN: 978-80-7345-468-5, cena: 695 Kč, formát: 154x230 mm, vázaná

Maxdorf, s. r. o., Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

tel.: 241 011 681–9, fax: 241 710 245, www.maxdorf.cz, e-mail: info@maxdorf.cz