

PharmDr. Vladimír Végh;
MUDr. Jiří Slíva*
Edukafarm, s. r. o., Praha;
***Ústavy farmakologie 2.**
a 3. LF UK, Praha

Angiogeneze hraje klíčovou úlohu nejen v normálním vývoji tkání, ale také ve vývoji nádorového bujení. Nádor po překročení velikosti přibližně 1–2 mm potřebuje vlastní systém krevních cév, umožňujících jeho samostatný metabolismus, tedy dodávku živin, kyslíku a odstraňování odpadových metabolických produktů.

Inhibice angiogeneze v onkologii

Vlivem nedostatku kyslíku začíná nádor produkovat vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF – *vascular endothelial growth factor*). VEGF je nejdůležitějším proangiogenním faktorem ve vývoji nádoru. Tato signální bílkovina stimuluje prostřednictvím tyrosinkinázových receptorů VEGFR1 a VEGFR2 mitogenezi a migraci endotelových cévních buněk, které pod jejím vlivem vytvářejí nové cévy vyrůstající směrem k nádoru.

Možnost ovlivnit angiogenezi je jedním s nejmodernějších přístupů vycházejících z patofyziologie růstu nádoru. Bevacizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF, která se váže právě na VEGF, a zabraňuje tak jeho interakci s receptory VEGFR1 a VEGFR2 na povrchu endotelových cévních buněk.

Široké spektrum účinnosti

Bevacizumab je první inhibitor angiogeneze vhodný pro použití v onkologii. Jeho význam podtrhuje nominace na Galénovu cenu v roce 2008, určenou pro nejvíce inovativní léčivé přípravky za poslední dva roky. Inhibice angiogeneze bevacizumabem není specifická vůči konkrétní tkáni. Z původní indikace u metastazujícího kolorektálního karcinomu proto došlo na základě výsledků posledních klinických studií k vyznanému rozšíření indikačních oblastí. V současné době je možné bevacizumab podle Souhrnu údajů o přípravku (SPC)¹ a doporučení České onkologické společnosti použít ve čtyřech oblastech.

Zhoubný novotvar kolorekta

Léčba kolorektálního karcinomu bevacizumabem byla v České republice oficiálně zahájena v roce 2005. V této oblasti tedy existuje nejvíce zkušeností. Bevacizumab se kombinuje s režimy na základě fluoropyrimidinů. Podle SPC je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím karcinomem tlustého stěva nebo rekta v kombinaci s chemoterapeutickým režimem obsahujícím fluoropyrimidin. Je tedy možné bevacizumab kombinovat jak s „šetrnými“ režimy (5FuLV, kapecitabin), tak s re-

žimy s oxaliplatinou či irinotekanem (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI aj.).

Přínos léčby bevacizumabem u kolorektálního karcinomu dokumentuje řada klinických studií, bez ohledu na základní rizikové faktory, jako jsou věk, pohlaví, lokalizace primárního nádoru, počet metastatických ložisek, trvání metastatického onemocnění či exprese biomarkerů (*K-ras*, *b-raf*, *p53* a další). V několika randomizovaných studiích II. a III. fáze byl jednoznačně prokázán vliv bevacizumabu na prodloužení přežití a/nebo přežití do progresu nemoci. Výsledky byly potvrzeny, a dokonce překonány, v nerandomizovaných observačních studiích First Beat a Brite, ve kterých bylo zařazeno kolem 4 000 pacientů.

U vhodných nemocných je po aplikaci chemoterapie s bevacizumabem možné provést resekci jaterních metastáz, i když byly primárně posuzovány jako neoperabilní. Tyto výkony podle dostupných údajů dále výrazně prodlužují celkové přežití nemocných při nezhoršené kvalitě života.

Zhoubný novotvar prsu

Schválení bevacizumabu pro terapii pokročilého karcinomu prsu neexprimujícího receptor pro epidermální růstový faktor HER-2, na základě studií Millera (studie E2010)² a Milese,³ bylo ve výroční zprávě Americké společnosti klinické onkologie (ASCO) za rok 2008 zařazeno mezi 12 nejvýznamnějších počínů za uplynulý rok. V první linii léčby je bevacizumab indikován v kombinaci s paklitaxelem. Vhodný je u pacientek s HER-2-negativitou nebo HER-2-pozitivitou, pro něž již není vhodná léčba trastuzumabem.

Zhoubný novotvar bronchu a plic

Bevacizumab je indikován v první linii léčby v kombinaci s chemoterapeutickým režimem na bázi platiny k léčbě neresekabilního pokročilého, metastatického nebo rekurentního nemalobuněčného plicního karcinomu jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk. Po více než desetiletí bez vý-

znamnějšího pokroku v této oblasti, představuje potvrzení účinnosti bevacizumabu z klinických studií AVAIL a E4599 velmi významnou změnu perspektivy nemocných.⁴

Zhoubný novotvar ledviny

Bevacizumab je indikován v kombinaci s interferonem a k léčbě první linie u nemocných s pokročilým nebo metastatickým karcinomem ledvin. Ve studii AVOREN⁵ byla potvrzena významná účinnost bevacizumabu, spolu s možností snížení dávek interferonu alfa-2a, které nevedlo ke zhoršení účinnosti kombinace. Snížení dávky interferonu alfa-2a vedlo k výraznému zlepšení snášenlivosti režimu, přičemž účinnost kombinace zůstala zachována.

Dávkování a podávání

Vzhledem k mechanismu protinádorového působení bevacizumabu je účelné jeho nasazení v první linii léčby, tedy co možná nejdříve po zjištění metastáz. Typické dávkovací schéma představuje 5 nebo 10 mg/kg tělesné hmotnosti jednou za 2 týdny a 7,5 nebo 15 mg/kg každé 3 týdny podávaných ve formě intravenózní infuze, doplněno o ostatní léčbu dle konkrétní indikace. Pro dosažení maximální účinnosti je potřebné udržet biologickou léčbu až do progresu onemocnění. Díky poměrně příznivému profilu nežádoucích účinků to v praxi znamená pokračování v léčbě bevacizumabem až do progresu nemoci i v případě, že je nutné ukončit chemoterapii pro její toxické účinky. Bevacizumab není možné podávat v roztoku glukózy. Mezi aplikací bevacizumabu a chemoterapie není třeba udržovat časový odstup. Biologický poločas 21 dní umožňuje pohodlnou kombinaci s běžnými chemoterapeutickými režimy – ať na bázi fluoropyrimidinů, či cytostatik 3. generace.

Situace v České republice

Úhrada bevacizumabu je omezena indikačním omezením typu „P“: bevacizumab je předepisován onkologem specializovaného praco-

viště – komplexního onkologického centra se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnamy na léčbu tímto typem léčivého přípravku. Tento postup by měl zabezpečit správný indikační postup, kvalifikovanou aplikaci a sledování pacienta. V současné době je v České republice 13 takovýchto center, seznam uvádí přiložená tabulka. Podrobné kontaktní informace naleznete na webových stránkách České onkologické společnosti ČLS JEP (www.linkos.cz) nebo oficiálních stránkách Národního onkologického programu (NOP) České republiky (www.onconet.cz).

Od roku 2005 je Českou onkologickou společností ČLS JEP a Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně veden registr nemocných léčených bevacizumabem. Dosud hodnotitelné výsledky potvrzují zahraniční zkušenosti z randomizovaných i observačních studií. O výsledcích práce v registru je pravidelně referováno na odborných setkáních onkologů, ale i na pravidelných jednáních onkologů a plátců péče. Výsledky jsou prezentovány rovněž na adrese <http://avastin.registry.cz>.

V době zpracování článku je léčba bevacizumabem registrována pro léčbu nemocných s pokročilými stadii kolorektálního karcinomu v první i druhé linii léčby, karcinomu prsu, plic a ledviny. Z prostředků zdravotního pojištění je hrazena prvoliniová léčba nemocných s kolorektálním karcinomem, o ostatních indikacích nebylo dosud rozhodnuto.

Přidání bevacizumabu k chemoterapii kolorektálního karcinomu významně rozšířilo potenciál léčebných možností v České republice. Správná indikace bevacizumabu správnému pacientovi vyžaduje multidisciplinární přístup lékařů a současně plnou informovanost pacientů na všech úrovních zdravotní péče.

Literatura

1. Avastin – Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize 29/08/2008.
2. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–76.
3. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (mBC): AVADO. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):Abstract LBA1011.
4. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227–34.
5. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:1470–6.

Tabulka: Seznam Komplexních onkologických center (KOC) v ČR k 1. 3. 2009

<p>Praha a Středočeský kraj KOC Fakultní nemocnice v Motole V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 tel.: +420 224 434 700-1</p> <p>KOC Fakultní nemocnice Na Bulovce ve spolupráci se Všeobecnou fakultní nemocnicí a Fakultní Thomayerovou nemocnicí s poliklinikou Budínova 2, 180 81 Praha 8 tel.: +420 283 840 990</p>
<p>Jihočeský kraj KOC Nemocnice České Budějovice, a.s. B. Němcové 585/54, 370 87 České Budějovice tel.: +420 387 878 001</p>
<p>Ústecký kraj a Karlovarský kraj KOC Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o.z. V Podhájí 21, 401 13, Ústí nad Labem tel.: +420 477 113 260, +420 477 113 291</p>
<p>Plzeňský kraj a Karlovarský kraj KOC Fakultní nemocnice Plzeň Alej Svobody 80, 304 60, Plzeň tel.: +420 377 103 727</p>
<p>Liberecký kraj KOC Krajské nemocnice Liberec, a.s. Husova 10, 460 63, Liberec tel.: +420 485 312 639</p>
<p>Královéhradecký kraj a Pardubický kraj KOC Fakultní nemocnice Hradec Králové Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové tel.: +420 495 832 1833</p>
<p>Kraj Vysočina KOC Nemocnice Jihlava, p.o. Vrchlického 59, 586 33, Jihlava tel.: +420 567 157 151</p>
<p>Jihomoravský kraj KOC Masarykova onkologického ústavu v Brně ve spolupráci s Fakultní nemocnicí Brno a Fakultní nemocnicí u svaté Anny Žlutý kopec 7, 656 53 Brno tel.: +420 543 132 450</p>
<p>Olomoucký kraj KOC Fakultní nemocnice Olomouc I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc tel.: +420 588 444 295</p>
<p>Zlínský kraj KOC Krajské nemocnice T. Bati, a. s., Zlín Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín tel.: +420 577 552 344</p>
<p>Moravskoslezský kraj KOC Fakultní nemocnice s poliklinikou Ostrava 17. listopadu 1790, 708 52, Ostrava tel.: +420 597 373 493</p> <p>KOC Nový Jičín Máchova 30, 741 01, Nový Jičín tel.: +420 556 794 111</p>