

Antiangiogenní léky v klinické praxi

Tomáš Svoboda

KOC FN Plzeň

Vzhledem k nutnosti novotvorby cév je jednou z klíčových cílových struktur rodina VEGF receptorů, jejichž aktivace zajišťuje tímto procesem růst nádoru a jeho diseminaci. U většiny onkologických onemocnění je tedy logická snaha o ochranu před nežádoucím vlivem spuštěným neblokovanou angiogenezí. Léčiva cílená proti VEGF a dalším strukturám s podobným účinkem se již staly standardní součástí protinádorové léčby, ať v monoterapii, nebo v kombinaci s chemoterapií či radioterapií. Nejvíce dostupných dat je k dispozici u bevacizumabu, ale své místo si našly již i sunitinib a sorafenib, přičemž spektrum látek s antiangiogenním efektem je velice široké. Tento přehled se snaží spíše v obecné rovině přiblížit danou problematiku ve světle posledních výsledků.

Klíčová slova: antiangiogeneze, VEGF, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, everolimus.

Anti-angiogenic drugs in clinical practice

Because of the need of neoangiogenesis provided by the VEGF-receptors family they seem to be one of the key target structures. Their activation is involved in the tumor growth proces and development of metastases. The effort to protect prior this undesirable influence started by unblocked angiogenesis is a logical step in a majority diseases in oncology. Anti-VEGF and other structures targeted drugs with a similar mode of action become a standard part of anticancer therapy already in monotherapy as far as in combination with chemotherapy or radiation. The greatest amount of data available we do have with bevacizumab; however, sunitinib and sorafenib also found their place and the spectrum of substances associated with antiangiogenic effect is broad enough. I tried to focus this problematic closely but more in a general aspect with respect to the last results in this overview.

Key words: antiangiogenesis, VEGF, bevacizumab, sunitinib, sorafenib, everolimus.

Klin Farmakol Farm 2010; 24(3): 127–134

Úvod

Zhoubné nádory jsou typické svým chováním, jejichž základem je invazivní růst vymykající se kontrolním možnostem organismu a schopnost metastazování. Veškeré tkáně v těle pro svůj růst a udržení funkce nevyhnutelně potřebují cévní zásobení zajišťující především výživu a veškeré metabolické pochody. Je známo, že rychle rostoucí tkáně, mezi které lze nádory počítat, vyžadují tvorbu cévního řečiště a podpůrného vaziva. I když i tkáň vazivová bude zřejmě v blízké budoucnosti z hlediska protinádorové terapie poměrně zajímavá, protože na principu ovlivnění nádorového stromatu je v různých fázích výzkumu studována řada nových látek. Zatím však nejsou mimo klinického zkoušení dostupná a svoji rezistenci vůči ozáření se jedná o tkáň prakticky touto metodou nepostižitelnou. Bude jistě zajímavé ověřit, zda tato složka nemá pro chování tumoru i jiný význam, než pouze udržení jeho integrity, tedy její vliv na podporu nádorového růstu nebo usnadnění procesu metastazování.

Odlíšná situace ale nastává v případě vytváření a dalšího rozšiřování cévního řečiště. Proces angiogeneze je nevyhnutelný pro normální vývoj a růst lidského organismu počínaje těhotenstvím nebo hojení úrazových změn a operačních ran, ale negativní význam je patrný právě u zhoubných nádorů, zánětů,

revmatoidní artritidy, psoriázy či retinopatií. Za normálních okolností existuje mezi pro- a antiangiogenními faktory rovnováha. Jejich produkce je zajištěna kromě nádorových buněk rovněž buňkami stromálními, krevními a extracelulární matrix s podílem lišícím se podle typu a lokalizace tumoru (1). Prostřednictvím novotvořených, byť svojí stavbou poměrně nedokonalých cév, jsou proces růstu tumoru a jeho diseminace naopak umožněny díky degradaci extracelulární matrix usnadňující metastazování. Táž aktivace endoteliálních buněk podporuje přežití buněk některých nádorů, např. vlivem indukce exprese Bcl-2 u leukemií s pozitivitou VEGF receptorů.

VEGF je představitelem proangiogenních faktorů. Tento angiopoetin je zřejmě nejvýznamnějším ze superrodiny proteinových růstových faktorů a stejně jako ostatní se zdá být schopen stimulovat celou řadu z dosud známých signálních drah. Biologický efekt VEGF je zprostředkován jeho vazbou na jeden ze tří endoteliálních receptorů VEGFR-1, 2 a 3. Aktivace těchto receptorů vede k mitogenezi a migraci endoteliálních buněk provázené proteinázovou remodelací extracelulární matrix, zvýšením cévní permeability a vazodilatací. Podobně jako další růstové faktory – transmembránové tyrozinkinázové receptory – vede po své vazbě na receptor (VEGFR-2) k jeho

následné ligandem indukované dimerizaci. Jejím výsledkem je aktivace kináz a autofosforylace tyrozinových zbytků vedoucím k aktivaci PLC-gamma, PI3K, Akt, Ras, Src a MAPK. Po uvolnění Ca^{2+} a aktivaci PKC považovaných za klíčovou událost ovlivňující cévní permeabilitu dochází ke stimulaci cesty Raf/MEK/ERK a tím k buněčné proliferaci. Navíc je VEGF jediným angiogenním faktorem exprimovaným kontinuálně v průběhu celého vzniku a vývoje nádorového onemocnění (2).

Uvedenou problematiku popsal Folkman, a kol. již v roce 1971 (3). Podle jeho předpokladů by tumory bez vlastní novotvorby cév mohly dosáhnout maximální velikosti $\leq 2-3$ mm a pokud by neměly schopnost uvolnění specifických signálů umožňujících rozšíření cévního řečiště, musely by následně přejít do klidového stavu. Hlavními příčinami vedoucími ke spuštění angiogeneze (angiogenní switch), kdy se do popředí dostanou jsou hypoxie, zánět a metabolický stres.

Na cévní systém jsou v dnešní době cíleny přinejmenším dvě skupiny látek. Léčivům na základě ničení stávajících cév (vascular disrupting drugs) je věnován jiný článek, tato léčiva jsou však zatím spíše na počátku klinického výzkumu. Do každodenní praxe se však již dostaly léky ze skupiny antiangiogenních, které jsou u řady nádorových diagnóz pova-

žovány za standardní součást běžných léčebných postupů. Cílem tohoto přehledu je spíše obecný náhled na možnosti indikace antiangiogenních látek, než detailní rozbor velkého množství studií všech fází u jednotlivých typů nádorů, které jsou s nimi aktuálně vedeny nebo jejichž výsledky byly v poslední době publikovány. Látek s antiangiogenním účinkem je již známo více než 20, ale ne všechny jsou již dnes připraveny k použití. Svým charakterem se jedná především o neutralizační protilátky VEGF (především bevacizumab, protilátka proti VEGF receptoru IMC-1121B), solubilní receptory (proteiny vážící VEGF jako např. rekombinantní fuzní VEGF-trap – aflibercept), antagonisty receptorů (vatalinib) nebo inhibitory tyrozinkinázy (TKI – ZD6474, především pak sunitinib a sorafenib). Dalšími u solidních nádorů zatím méně často používanými látkami s antiangiogenním účinkem jsou Thalidomid a Lenalidomid, PTK787, ZK222584, AMG706 a AZD2171.

Antiangiogenní léky u hlavních typů nádorových onemocnění

Renální karcinom

U řady nádorových onemocnění je klasické ovlivnění DNA, DNA reparačních procesů nebo mikrotubulů a dalších struktur nedostačující. Klasickým příkladem může být např. renální karcinom, u kterého jsou výsledky systémové chemoterapie, ale i imunomodulační léčby pomocí interferonu a interleukinu, nepříliš povzbuzující (4) a právě léky cílené na VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) je z terapie tohoto onemocnění prakticky vytěsnily. V dnešní době je tak využíváno významné úlohy mutace nebo metylace VHL (Von Hippel-Lindau) genu ve vzniku tohoto onemocnění vedoucí ke zvýšené aktivitě faktoru indukovaného hypoxií (HIF) a nárůstu proangiogenních faktorů VEGF, TGF- β a PDGF- β . Tyrozinkinázové části jejich receptorů pak hrají zásadní roli právě v angiogenezi a přispívají tím k nádorové proliferaci a přežívání. Proto má inhibice těchto procesů v terapii renálního karcinomu (nejenom jeho formy světlobuněčné, ale i u většiny histologických typů ostatních) obrovský význam.

Sunitinib je orálně dostupný TKI vedoucí k inhibici receptorů pro růstový faktor odvozený od destiček (PDGFR α a PDGFR β), receptorů pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR-1, VEGFR-2 a VEGFR-3), receptoru faktoru kmenových buněk (KIT), Fms-podobné

tyrosinkinázy 3 (Fms-like tyrosine kinase-3 = FLT3), receptoru kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptoru pro neurotrofický faktor odvozený od gliálních buněk (glial cell-line derived neurotrophic factor receptor = RET). Již v první randomizované multicentrické studii III. fáze vedl v porovnání s IFN- α k výrazně vyšší počtu objektivních odpovědí (ORR; 31 % vs. 6 %) a signifikantnímu prodloužení mediánu doby do progresu (PFS; 11 vs. 5 měsíců).

Dalším často používaným cíleným léčivem je sorafenib, rovněž v orální formě připravený TKI inhibující Raf-1, VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR, FLT3, RET a c-Kit. Přestože v malé dřívější studii nebyl u dosud neléčených pacientů zjištěn rozdíl proti rameni s IFN- α , ve studii III. fáze byl zjištěn přínos ve zdvojnásobení doby bez progresu (PFS – progression-free survival, 5,5 vs. 2,8 měsíce) a po cenzoraci výsledků u pacientů léčených zkříženě aktivně sorafenibem při progresi onemocnění bylo patrné i mírné zlepšení celkového přežití (OS – overall survival, 17,8 vs. 14,3 měsíce, $p = 0,03$). Přímé srovnání sunitinibu a sorafenibu sice není dostupné, ale bylo prokázáno, že vazebná aktivita sunitinibu k VEGFR-2 a PDGFR je výrazně vyšší. Mezi další inhibitory pan-VEGF patří axitinib a cediranib, které však zatím nemají dostatek dat, aby je bylo možno šířeji indikovat. Výjimkou je pazopanib již registrovaný FDA.

Dostatek dat má v této indikaci naopak bevacizumab. Ve studiích AVOREN i CALGB 90206 bylo dosaženo statisticky významného přínosu v prodloužení PFS o řadu měsíců (10,2 vs. 5,4 měsíce, ale u low-dose IFN dokonce 12,4 měsíce s HR = 0,63 a $p = 0,0001$ u AVOREN, resp. 8,5 vs. 5,4 měsíce s HR 0,71 a $p < 0,0001$ u CALGB 90206). Při zahájení léčby standardním dávkováním dochází po přechodu na zřejmě dokonce účinnější kombinaci s nižší dávkou IFN k obrovskému snížení incidence nežádoucích účinků léčby všech stupňů. Navíc v případě selhání tohoto režimu lze dalšího prodloužení přežití dosáhnout pokračováním v léčbě TKI, především sunitinibem nebo sorafenibem.

Současná doporučení tedy v případě nemocných s pokročilým a/nebo metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem a nízkým až středním rizikem dle Motzerových kritérií navrhuje v první linii léčbu sunitinibem a jako možnou alternativu kombinaci bevacizumabu s IFN- α 2a s převodem na sunitinib v další linii, v níž lze po sunitinibu indikovat nasazení sorafenibu. Pro pacienty po selhání předchozí anti-VEGF terapie je možno v další linii zvážit everolimus, selektivní inhibitor mTOR (cílového

místa pro rapamycin u savců). Inhibice takto spouštěné signální dráhy vede opět k regulaci buněčného cyklu, angiogeneze a glykolýzy. Everolimus tak mimo jiné představuje účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a díky snížení hladiny VEGF i buněk hladkého svalstva krevních cév.

Podobně působí další lék této skupiny, temsirolimus. Je indikován a již registrován v 1. linii léčby u pacientů s metastatickým světlobuněčným renálním karcinomem s vysokou mírou rizika a nemocných s jinými histologickými typy.

Kolorektální karcinom

V terapii kolorektálního karcinomu se z antiangiogenních látek do klinické praxe dostal zatím jen bevacizumab. Je jediným schváleným lékem této skupiny u pokročilého a metastatického onemocnění v kombinaci s prakticky jakýmkoliv režimem standardní chemoterapie (DeGramont, FOLFOX, FOLFIRI a jejich modifikace, přestože se při nepřímém porovnání výsledků zdá jeho podávání současně s režimem založeným na irinotecanu účinnější). Již základní studie Hurwitzova přinesla zlepšení OS o 30 % při kombinaci s režimem IFL (RR 44,8 % vs. 34,8 %, OS 20,3 vs. 15,6 měsíce, HR 0,66, $P < 0,001$), i když ten není v dnešní době u nás ani jinde běžně používán a byl nahrazen režimy jinými. Tato účinnost však je vyšší, než ve studiích BRITe a BEAT, kde byla řada nemocných léčena režimem s oxaliplatinou, nebo dokonce ve studii No16966 založené na jeho podávání pouze s režimy FOLFOX/XELOX. Signifikantní zlepšení PFS a trend k prodloužení OS byl prokázán i ve studii No16966. Účinnost bevacizumabu i ve druhé linii potvrdily výsledky studie III. fáze ECOG E3200, ve které bylo dosaženo mediánu přežití 12,9 proti 10,8 měsíce v rameni samotného FOLFOX4 ($P = 0,0011$). Dnes je tedy možné tento lék podat jak v první, tak ve druhé linii léčby metastatického kolorektálního karcinomu. Ohledně pokračování v bevacizumabu ve druhé řadě po selhání jeho kombinace v první řadě léčby nejsou z randomizovaných trialů žádné informace, ale retrospektivní analýza studie BRITe naznačuje, že pokračování v jeho podávání může být přínosné. Naopak zařazení ve třetí linii nebylo s benefitem na základě studie II. fáze TRC-0301 spojeno, podle nezávislých hodnotitelů činil RR pouhé 1 %, medián PFS byl 3,5 měsíce a OS 9 měsíců. Otázkou tedy zůstává, zda pacienty třetí nebo další linií po selhání oxaliplatiny a irinotecanu vůbec ještě cílenou terapií léčit (5).

Díky dosavadním možnostem podávání v komplexních onkologických centrech jsou s tímto léčivem již bohaté vlastní zkušenosti a při pohledu na data, která lze získat z registru léčiv vyplývá, že výsledky dosahované v naší každodenní klinické praxi – např. doba přežití – jsou vyšší, než ve studiích prezentovaných na největších konferencích, navíc při skutečnosti, že se nejedná o tolik selektovanou a optimální populaci. Jeho účinnosti a bezpečnosti se kromě jednotlivých studií zabývala i jejich metaanalýza (6) publikovaná před rokem. Hodnotila pět větších klinických studií s chemoterapií v kombinaci s bevacizumabem či bez něj v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu s celkově 3 103 pacienty. Bylo doloženo, že přidání antiangiogenní léčby vede k signifikantnímu zlepšení RR, PFS (HR 0,66) i OS (HR 0,77).

Také u této diagnózy jsou výsledky dosahované samostatnou chemoterapií neuspokojivé. Samotný fluorouracil má RR kolem pouhých 12% a ani v kombinaci s leukovorinem nepřesahuje 23%, přičemž medián celkového přežití činí 11,5 měsíce. Ke zlepšení došlo až přidáním dalších, novějších cytostatik typu oxaliplatinu a irinotecanu.

Je třeba podotknout, že efekt bevacizumabu je zcela nezávislý na věku, pohlaví, celkovém stavu pacienta (i když pro jeho indikaci je nutný ECOG 0–I), lokalizaci primárního tumoru, počtu metastaticky postižených míst, předchozí léčbě cytostatické i radiační a laboratorních hodnotách. To ostatně platí i pro další nádorová onemocnění zde zmiňovaná. Ve většině prací byl bevacizumab podáván v dávce 5 mg/kg ve dvoutýdenním režimu, v některých ale i v dávce 7,5 mg/kg á 3 týdny, resp. 10 mg/kg á 2 týdny v léčbě 2. linie.

Na základě příznivých výsledků byly zahájeny i studie s bevacizumabem podáváním v rámci adjuvantní léčby. Nedávno publikované výsledky jedné z nich – NSABP C-08 však přinesly značné zklamání, když nepřinesly žádný benefit přidání cílené léčby. V očekávání jsou tak závěry další velké adjuvantní studie AVANT, které by měly rozhodnout o dalším směřování v tomto zařazení, zatím pokračuje zařazování pacientů i do studií ECOG E5202 s FOLFOX6 a QUASAR 2 s capecitabinem. Zatím totiž v adjuvantním podání nebyl přínos cílené léčby (ani na základě látek cílených na EGFR) prokázán a tak ji nelze v současnosti indikovat.

Karcinom prsu

Nejstarší cílenou léčbou tohoto onemocnění je již dlouhá desetiletí používaná hor-

monální terapie u ER a/nebo PgR pozitivních tumorů, se kterou jsou velmi dobré zkušenosti. Také u karcinomu prsu má však angiogeneze velký význam a její ovlivnění se stalo běžnou součástí klinické praxe, především samozřejmě u nádorů HER2 negativních, u nichž není zatím jiná cílená terapie dostupná a schválená. Doklady tohoto jsou známy z mnoha prací již více než 20 let, kdy se do popředí dostal pojem denzity mikrocév. Ta je obrazem neovaskularizace, jež byla potvrzena jako prediktivní faktor vyššího rizika uzlinového postižení nebo vzdálené diseminace a tím horších léčebných výsledků u pacientek s pozitivními, ale i negativními uzlinami (7, 8). Je zajímavé, že uvedené procesy mají význam i v premaligních stavech, vedoucí např. k vyšší agresivitě nádorů charakteru DCIS či zvýšení rizika vzniku invazivního tumoru u pacientek s fibrocystickou mastopatií.

Tím jsou vytvořeny předpoklady pro indikaci antiangiogenních léčiv u tohoto onemocnění. Nejvíce dokladů o své účinnosti (je tudíž zatím jediným schváleným léčivem) má opět bevacizumab podávaný v dávce 10 mg/kg i.v. po 2 týdnech. Již v preklinickém výzkumu byla prokázána synergie při podávání v kombinaci s chemoterapií, nejspíše vlivem normalizace cévního řečiště a poklesu jeho permeability, tedy intersticiálního tlaku v nádoru způsobující účinnější dodání cytostatik.

Bevacizumab tak lze již dnes podávat v kombinaci s paclitaxelem (na základě studie E2100: zlepšení RR z 21,2% na 36,9%, $p < 0,001$, HR = 0,60) nebo docetaxelem (studie AVADO: zlepšení RR z 44% na 63,1% v rameni s bevacizumabem 15 mg/kg á 3 týdny, $p < 0,001$, HR = 0,61) v první linii HER2 negativního relabujícího nebo metastatického karcinomu prsu. Ve studii RIBBON-1 byl podáván ve srovnání s placebem v rámci kombinace s capecitabinem nebo taxanu s anthracyklinem a v obou těchto případech byly výsledky opět vysoce signifikantní pro benefit spojený s bevacizumabem (RR 23,6% vs. 43,4% u capecitabinu, resp. 37,9% vs. 51,3% u taxanového režimu, $p = 0,001$ s HR 0,69, resp. $P = 0,005$ s HR 0,64) (2). Obdobně postavená studie RIBBON-2 dokládá benefit i ve druhé linii terapie. Zajímavé je, že přínos není závislý na typu chemoterapie podávané v kombinaci s léčbou cílenou, což dokladuje univerzálnost bevacizumabu v této indikaci. Přestože je však benefit patrný i při hodnocení PFS, neprojevil se bohužel v žádné ze studií v podobě významnějšího prodloužení OS. V současně probíhající randomizované studii III. fáze E5103 je však

sledována i jeho účinnost (měřeno v podobě zlepšení DFS) v adjuvantní léčbě lokalizovaných nádorů spolu s kombinací AC-T. Zahájeny byly rovněž adjuvantní studie na bázi kombinace s chemoterapií (BEATRICE), chemoterapií a trastuzumabem (BETH), režimem TC nebo TAC (NSABP B-46-I), ale i s dietními opatřeními a cvičením společně s metronomickou chemoterapií (ABCDE), jejich výsledky však jsou očekávány v letech 2012–2014. V zařazení neoadjuvantním pak lze zmínit alespoň studie NSABP B-40 a Gepar-Quinto, ve které bude vedle bevacizumabu sledován rovněž význam everolimu nebo lapatinibu (2).

Jelikož je syntéza VEGF proteinu cestou kaskády spouštěné mTOR, může se na ní podílet i HER2 pozitivita. Logickým vyústěním je tedy snaha o provedení duální blokády VEGF i HER2, protože i tento receptor se na angiogenezi podílí. Probíhají tedy studie v kombinaci bevacizumabu a trastuzumabu, stejně jako pazopanibu a lapatinibu. Na jejich výsledky bude třeba ještě dlouho vyčkat a není zdaleka jisté, zda budou natolik přesvědčující, aby kompenzovaly finanční náročnost léčby.

V terapii metastatického karcinomu prsu byly rovněž zkoumány sunitinib, sorafenib a axitinib. Většinou se jednalo o studie II. fáze s těžce předléčenými pacientkami, jejichž výsledkem bylo maximálně mírné zlepšení přežití, často za cenu 10ti násobného zvýšení výskytu hand-foot syndromu zejména při kombinaci s capecitabinem, v některých případech dokonce ale i bez prodloužení byť jen DFS. Protože byl RR samostatného sunitinibu pouhých 11%, jsou další studie založeny spíše na jeho kombinaci s některým z taxanů. U režimů na bázi paclitaxelu došlo ke zlepšení RR na 30% a v případě docetaxelu na 72%. Ani poslední výsledky prezentované na letošní konferenci ASCO však nepřinesly doklad o výraznějším přínosu těchto nových látek (tabulka 1) v léčbě karcinomu prsu, takže zatím je nelze v běžné praxi mimo triály indikovat.

Tabulka 1. Anti-VEGF cílená léčiva zkoušená u karcinomu prsu

Látka	Fáze klinického zkoušení
Bevacizumab	Fáze I, II, III
Sunitinib	Fáze I, II, III
Axitinib	Fáze I, II
Cediranib	Fáze I, II
Pazopanib	Fáze I, II, III
Motesanib	Fáze I, II
Vatalanib	Fáze I, II

Karcinom ovaria

Nejdále pokročily studie s bevacizumabem, zatím se však jedná o indikaci neregistrovanou. Např. na letošní konferenci ASCO byly prezentovány výsledky studie III. fáze GOG-0218, ve které byla po optimálním debulkingu podávána standardní chemoterapie paclitaxelem s karboplatinou s nebo bez bevacizumabu, třetí rameno tvořily nemocné léčené tímto lékem déle – 15 měsíců v podobě udržovací terapie. Dlouhodobá aplikace vedla k prodloužení PFS o 3,8 měsíce na 14,1 měsíce (HR 0,72, $p < 0,0001$). Bevacizumab podávaný pouze po dobu chemoterapie byl ale zcela bez efektu a stejným způsobem se komentáře vyjadřovaly i o jeho prodloužení – udržovací (maintenance) aplikaci, kdy požadovaly pro skutečnou indikaci také zlepšení OS, které nebylo doloženo (zůstává na nelichotivém mediánu 39 měsíců). Došlo totiž ke změně sledovaného cíle z OS na hodnocení PFS, což bude zřejmě pro schválení indikace a úhrady preparátu nedostatečné.

Dalším léčivem, zatím pouze ve fázi výzkumu, je VEGF-trap (Aflibercept) v kombinaci s paclitaxelem.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

V léčbě tohoto onemocnění dosahuje relativně slibných výsledků opět bevacizumab. Léčba je indikována u nemocných s lokálně pokročilým, relabujícím nebo metastatickým nádorem ve stadiu IIIB a IV v první linii u histologických typů jiných, než převážně dlaždicových. Lék je podáván společně s kombinací paclitaxelu s karboplatinou a ve studii E4599 vedl k prodloužení OS celkově z 10,3 na 12,3 měsíce, v podskupině adenokarcinomů dokonce na 14,2 měsíce (HR 0,69), což představuje 31% redukci úmrtí. Aplikovaná dávka 15 mg/kg bevacizumabu v 3týdenním režimu zvýšila RR ve srovnání se samostatnou chemoterapií z 13 % na 29 % ($p < 0,0001$) (9). Vhodnými k léčbě jsou pacienti bez výraznější hemoptýzy a kardiopulmonálně kompenzovaní. Je nutno také přiznat, že proti zlepšeným výsledkům stojí vyšší počet úmrtí spojených s protinádorovou léčbou (převážně u dříve zařazených dlaždicových karcinomů v podobě terminální hemoptýzy).

Ve studii AVAIL bylo 1 043 nemocných randomizováno k léčbě režimem gemcitabin-cisplatina s nebo bez bevacizumabu v nízké nebo vysoké dávce. Chyběla statistická síla ke zjištění rozdílů v účinku různých dávek léčiva, ale nepodařilo se ani v jednom případě prokázat rozdíl

v OS od ramene s léčbou pouze chemoterapií a placebem.

Přestože se díky anti-VEGF léčbě jedná o jeden z mála způsobů, jak poněkud zlepšit prognózu pacientů s NSCLC, je otázkou, zda je v tomto případě terapie nákladově efektivní. Zřejmě by v tomto případě mohly napomoci prediktory léčebné odpovědi, které ale, jak je uvedeno na jiném místě, nejsou bohužel zatím známy.

Nádory CNS

Především u multifornního glioblastomu se jeví bevacizumab velice perspektivní pro terapii recidivy tumoru po předchozí léčbě. Prognóza high-grade gliomů je i přes určité pokroky v jejich adjuvantní léčbě nepříznivá a většina pacientů umírá právě na neřešitelnou recidivu – medián přežití u glioblastomu je udáván cca 15 měsíců a u anaplastického astrocytumu 3 roky. Reiradiace je možná jen u velmi malé části populace a odpověď na cytostatickou léčbu (většinou reintrodukce temozolomidu použitého již v adjuvanci) recidivy onemocnění je velice nízká, nepřesahuje 10 % a i poté činí medián PFS pouhých 9–13 týdnů (10).

Je známo, že se jedná o silně vaskularizované tumory se zvýšenou expresí VEGF a zařazení antiangiogenní léčby je logickým krokem. Již v předchozí době proto byly zkoušeny látky typu thalidomidu, jeho derivátu lenalidomidu, karboxyamidotriazolu nebo penicilaminu působícího chelaci mědi. Výsledky však byla zklamáním, neboť nebylo prokázáno zvýšení počtu léčebných odpovědí ani vliv na přežití. Prvním podobným léčivem spojeným s významným benefitem se po zavedení do terapie ostatních nádorů stal i u recidivy primárního mozkového tumoru bevacizumab. Přestože je FDA schválen na základě 2 studií II. fáze do terapie tohoto onemocnění i v monoterapii, nejslibnějších výsledků je dosahováno v kombinaci s inhibitory topoizomerázy-I irinotecanem. Výsledky z téměř všech provedených studií dosahují RR 47–60 % jsou vysvětlovány přímým ovlivněním nádorové neoangiogeneze, anti-gliální účinkem na buňky exprimující VEGF, porušením mikrovaskulatury nádorových kmenových buněk a zlepšením nebo normalizací prokrvení. Avšak i v monoterapii bylo dosaženo prakticky stejného efektu a zlepšení přežití, které dosahuje kolem 8–10,5 měsíce, což vzbuzuje pochybnosti, zda je přidání cytostatika spojeno vůbec s nějakým aditivním efektem (8). Zatím není jasné pouze optimální dávko-

vání – ve většině studií s monoterapií i kombinací s irinotecanem byl bevacizumab podáván v dávce 10 mg/kg ve dvoutýdenním intervalu s očekávanou dobrou tolerancí a klasickými vedlejšími účinky.

Dalším přínosem spojeným s touto léčbou je vliv na zmírnění peritumorálního edému u většiny nemocných, vedoucí k podstatnému snížení potřeby podpůrné kortikoterapie o 33–72 %, což je spojeno s příznivým ovlivněním kvality života díky poklesu významných nežádoucích účinků kortikoterapie (Cushingoidní syndrom, přibývání na váze, dekompenzace diabetu, riziko infekcí a tromboembolií).

Zdá se tedy, že by se bevacizumab po schválení EMA měl stát standardem léčby recidivujícího glioblastomu i v Evropě, a to do objasnění role irinotecanu (zvýšujícího toxicitu, než spojení s klinickým benefitem) spíše v monoterapii. Zájem o danou oblast podtrhují další probíhající studie založené na bevacizumabu, ve kterých je kombinován s EGFR inhibitorem erlotinibem, inhibitorem topoizomerázy-II etoposidem nebo fotemustinem (nitrozourea II. generace). Brzy by měly být zahájeny i studie s přidáním bevacizumabu k primární radiochemoterapii a další v tomtéž podání adjuvantním po chirurgickém odstranění glioblastomu (RTOG-0825 a AVAGlio) již probíhají.

Nežádoucí účinky antiangiogenních látek

Napříč jednotlivými triály u všech diagnóz lze pozorovat velice obdobné spektrum vedlejších účinků u jednotlivých antiangiogenních léčiv. V případě bevacizumabu mezi nejvýznamnější projevy patří hypertenze, méně často se vyskytují proteinurie (u obojího ale G4 jen asi v 1 %) s nebo bez nefrotického syndromu (vlivem glomerulopatie) a bolesti hlavy. Mezi vzácnější, ale závažné, komplikace patří riziko krvácení, horší hojení operačních ran vlivem snížení obnovy endoteliálních buněk a vznik píštělí nebo gastrointestinální perforace, na nichž se podílí zejména zhoršená aktivita cév GIT. Podávání antiulcerózních léků, NSAID ani divertikulóza vznik této komplikace pravděpodobně neovlivňují, negativní dopad však mohou mít předchozí endoskopická vyšetření nebo radioterapie. Poněkud problematickým nežádoucím účinkem je tromboembolie, protože ta je typická i pro léčbu chemoterapií, se kterou je cílená antiangiogenní léčba kombinována, ale je i jedním z typických projevů pokročilého nádorového onemocnění samotného. Je tedy obtížné specifikovat, zda souvisí přímo s tímto specifickým léčivem.

Rovněž u TKI – sunitinibu a sorafenibu – je výskyt hypertenze velmi vysoký, jedná se tedy skupinový nežádoucí efekt této třídy léčiv. Podle analýz renálních změn jednotlivých léčiv v ledvinách (11) podle řady studií byla hypertenze přítomna u bevacizumabu v 11–36 %, u sunitinibu v 18 %, sorafenibu 43–75 % a nejhůře na tom byli nemocní léčení axitinibem s prevalencí hypertenze v 50–100 %. Ve stejném poměru byla zjištěna i proteinurie, která se u jednotlivých léků se závažnějšími formami vyskytovala v maximálně 10 %, pouze u axitinibu v 23–70 %. Mechanismem je zřejmě bloádou VEGF navozené snížení NO vedoucí k vazokonstrikci a poklesu exkrece Na^+ spolu se zvýšením periferní cévní rezistence. Na druhou stranu však bývá uváděno, že stejně jako kožní toxicita u TKI může být vznik hypertenze markerem účinnosti léčby (12).

Mezi dalšími vedlejšími projevy této léčby, většinou již výrazně vzácnějšími a nevýznamnými při G1–2, lze uvést únavu, hypothyreoidismus, leukopenii, z GIT symptomů nauzeu, zvracení, mukositida nebo průjem a kožní toxicitu (např. pro TKI typická změna zabarvení kůže, vlasů a ochlupení).

Diskuze a závěr

Antiangiogenní terapie se stala běžnou součástí kombinované léčby (až na výjimky je podávána souběžně s chemoterapií) u řady nádorových onemocnění. Indikační spektrum se postupně rozšiřuje do dalších léčebných linií – jako je tomu třeba u kolorektálního karcinomu, ale s ohledem na výhodu bloády neovaskularizace u většiny tumorů lze předpokládat její využití také v nových oblastech. Jasným dokladem tohoto posunu může být již schválené podávání bevacizumabu u renálního karcinomu nebo karcinomu prsu, stejně jako u relapsů primárních mozkových nádorů.

U řady nádorových onemocnění se tedy cílená antiangiogenní léčba stala standardní součástí terapeutických postupů a její indikace je schválena a hrazena (především se jedná o léčbu renálního a kolorektálního karcinomu, kde je zahrnuta do přinejmenším 1. a 2. linie léčby). U dalších onemocnění lze počítat s tím, že se do této pozice nejspíše brzy dostane – např. bevacizumab v léčbě relapsu mozkových tumorů je schválen již FDA a schválení EMA (European Medicines Agency) je brzy očekáváno. Podobně to lze předpokládat i u onemocnění NSCLC. Cílenou léčbu však lze podat i v dalších indikacích, jako je tomu např. u sorafenibu u hepatocelulárního karcinomu, kde

prakticky jiná alternativa léčby při významné rezistenci ke klasické samostatné chemoterapii neexistuje. Tento lék je tedy u daného onemocnění registrován. Cílem tohoto souhrnu bylo spíše obecně pojednat o možnostech nového typu cílené léčby a nekladl si za cíl další rozdělení na využití podle zařazení jednotlivých léčiv (adjuvantní či u metastatického onemocnění). Zjednodušeně však lze konstatovat, že za kurativní je možno považovat efekt některých cílených léků spíše v oblasti hematoonkologie. V případě solidních nádorů se zatím jedná výhradně o léčbu paliativní (byť již v 1. linii), ve studiích s cílenou léčbou v adjuvanci (nejenom antiangiogenními látkami, ale i další, s výjimkou antiHER2 léčiv u karcinomu prsu) nebyl benefit prokázán. Přesnou specifikaci jednotlivých způsobů podání uvedených léčiv bude vhodné provést v rámci souhrnů zaměřených na různé diagnózy samostatně.

Nejsou dosud známy žádné metody, které by mohly efekt anti-VEGF léčby kvantifikovat. Zkoušeno bylo měření plazmatických hladin VEGF, denzity nádorových cév nebo krevní průtok tumorem, avšak s konfliktními výsledky neumožňujícími predikovat výsledky nebo definovat skupinu nemocných, u kterých bude účinnost vyšší.

Cílené léky anti-VEGF lze podávat i v případě prokázané a lokálně zajištěné generalizace do CNS. Zajímavou skutečností je, že lze např. bevacizumab podávat i pacientů léčených antikoagulační léčbou (nedochází ke zhoršení krvácivých komplikací a sledované laboratorní parametry zůstávají stabilizované) nebo anti-epileptiky v případě mozkových nádorů (10). To svědčí o tom, že antiangiogenní léčba je poměrně bezpečná. Dalším dokladem tohoto tvrzení je skutečnost, že přestože zejména pro iniciační podání i.v. infuze bevacizumabu je doporučován interval alespoň 90 minut jako profylaxe hypersenzitivní reakce s možností zkrácení na 60 a 30 minut při dalších aplikacích, poslední studie dokládají, že lze obvyklou dávku 5–10 mg/kg podat bez obav i během doby 10–20 minut (12).

Již bylo zmíněno, že zřejmě velmi perspektivní bude kombinace bevacizumabu s radioterapií. Např. v již dokončené studii II. fáze (neoadjuvantně bevacizumab s 5-FU a RT) došlo ke zmenšení původně velkého karcinomu rekta o průměru 5 cm na zbytkový vřed nebo jizvení střední velikosti 2,4 cm a pooperační histologie prokázala buď kompletní remisi, nebo maximálně přítomnost zbytkových rozptýlených nádorových buněk. Podobně u multiforního

glioblastomu pokračuje studie II. fáze kombinující bevacizumab s temozolomidem a klasickým ozářením 60 Gy ve 30 frakcích. Zatím jsou dostupná jen data ohledně přijatelné tolerance, výsledky ohledně přežití jsou očekávány po zařazení většího počtu pacientů, ale již probíhají i 2 studie fáze III. Další studie II. fáze pak probíhají u karcinomu děložního hrdla, pankreatu, prostaty, plic a sarkomů (5).

TKI mají uplatnění také v léčbě méně častých diagnóz. Sunitinib je v současnosti lékem 2. linie u nemocných s GIST po selhání imatinibu a sorafenib má své místo v léčbě hepatocelulárního karcinomu, jak je uvedeno výše. V poslední době je však jeho postavení často zpochybňováno a např. NICE zvažovala odejmutí schválení sorafenibu v této indikaci, protože se tato léčba nezdála být dostatečně nákladově efektivní. Další z velkého množství studií probíhajících s těmito látkami jsou uvedeny v následující tabulce 2.

U karcinomu prsu je možné doplnit, že i samotná hormonální terapie tamoxifenem (preklinicky i progestiny) je spojena s anti-VEGF účinkem (7). To je vysvětlováno mj. i downregulací CD36, glykoproteinového receptoru proteinů trombospondinu-1 a kolagenu typu I a IV. Zejména prvně jmenovaný se uplatňuje v nádorové diseminaci a angiogenezi, což může uvedenému efektu napomáhat. Proto je studována i kombinace letrouolu s bevacizumabem u metastatických hormonálně pozitivních nádorů (např. ve studii III. fáze CALGB 40503). Další zajímavou skupinou léků s částečným anti-VEGF efektem jsou COX-2 inhibitory.

Závažným problémem vysledovaným v preklinickém výzkumu na myších modelech byla nejistota, zda po vysazení antiangiogenních léčiv nedochází ke zrychlenému nádorovému růstu a výraznému zvýšení maligního potenciálu. V klinické praxi však byly tyto obavy vyvráceny, kdy se při důkladném hodnocení dat ve studii AVADO podařilo prokázat, že i po ukončení podávání bevacizumabu zůstal medián PFS v rámci s tímto lékem delší, bylo v něm zjištěno méně nových vzdálených metastáz a nižší mortalita, než u pacientek ve skupině s placebem (13). Nezodpovězenou otázkou také zůstává, proč některé tumory na bloádou VEGF nereagují a proč u ostatních, u kterých lze tuto léčbu indikovat, na ni odpovídá pouze část pacientů (45 %, 35 % a 30 % u nemocných s karcinomem kolorekta, plic a prsu).

Proti jiným novým cíleným lékům (např. anti-EGFR) nejsou zatím známy jasné markery

Tabulka 2. Randomizovaných kontrolovaných studií s VEGF TKI v III. fázi (podle 12)

Lék	Indikace
Axitinib (AG-013736)	1. a 2. linie léčby metastatického renálního karcinomu 1. linie léčby lokálně pokročilého, neresekabilního nebo metastatického karcinomu pankreatu (v kombinaci s gemcitabinem)
BIBF 1120	1. linie léčby karcinomu ovaria (v kombinaci s paclitaxelem a karboplatinou) 2. linie léčby pokročilého NSCLC (v kombinaci s docetaxelem) 2. linie léčby pokročilého NSCLC (v kombinaci s pemetrexedem)
Brivanib alaninate (BMS-540215)	Adjuvantní léčba po transarteriální chemoembolizaci (TACE) u hepatocelulárního karcinomu 1. linie léčby hepatocelulárního karcinomu 2. linie léčby hepatocelulárního karcinomu Po irinotecanu a oxaliplatině u metastatického kolorektálního karcinomu (v kombinaci s cetuximabem)
Cediranib (AZD2171)	1. linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu (v kombinaci s oxaliplatinou a fluoropyrimidinem) Relabující glioblastom (samostatně a v kombinaci s lomustinem) 1. linie léčby pokročilého NSCLC Relabující epitelální karcinom ovaria, fallopovy tuby nebo primární peritoneální karcinom (v kombinaci s karboplatinou a paclitaxelem)
Pazopanib (GW786034)	Karcinom ovaria, fallopovy tuby nebo primární peritoneální karcinom (ihned po CHT 1. linie) Relabující či progredující inflamatorní karcinom prsu (v kombinaci s lapatinibem) 1. linie léčby lokálně pokročilého a metastatického renálního karcinomu Relabující či progredující metastatický sarkom měkkých tkání Adjuvantní léčba stadia I NSCLC
Motasesinib (AMG 706)	Pokročilý NSCLC (v kombinaci s paclitaxelem a karboplatinou)
Semaxinib (SU5416)	1. linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu (v kombinaci s leucovorinem a 5-fluorouracilem) 1. linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu (v kombinaci s leucovorinem, 5-fluorouracilem a irinotecanem)
Sorafenib (BAY 43-9006)	Četné studie u hepatocelulárního karcinomu, renálního karcinomu, melanomu, karcinomu pankreatu, NSCLC, diferencovaného karcinomu štítnice
Sunitinib (SU11248)	Četné trialy u renálního karcinomu, GIST, karcinomu prsu, pankreatu, kolorekta NSCLC
Vandetanib (AZD6474)	2. linie léčby NSCLC (v kombinaci s pemetrexedem) 2. linie léčby NSCLC (v kombinaci s docetaxelem) 2. linie léčby NSCLC Po selhání EGFR TKI v léčbě NSCLC
Vatalanib (PTK787/ZK222584)	1. linie léčby metastatického kolorektálního karcinomu (v kombinaci s leucovorinem, 5-fluorouracilem a oxaliplatinou) Irinotecan-rezistentní metastatický karcinom kolorekta (v kombinaci s leucovorinem, 5-fluorouracilem a oxaliplatinou)

predikující účinnost léčby. Vyšší počty odpovědí jsou např. zaznamenávány u zvýšených plazmatických hladin E-selektinu nebo ICAM-1, event. VCAM-1, prováděna jsou rovněž vyšetření SNPs a genotypu VEGF (např. *VEGF-2578 AA* a *1154 AA* jsou spojovány s delším OS u pacientek léčených bevacizumabem s paclitaxelem, naopak genotypy *VEGF 634 CC* a *1498 TT* s nižší incidencí hypertenze G3–4), přesto se zatím nejedná o standardní postup uplatnitelný v denní praxi.

Přestože je látek fungujících na uvedeném principu větší množství, v dnešní klinické praxi se v terapii solidních nádorů uplatňují především sunitinib a sorafenib. Nejširší spektrum diagnóz pokrývá bevacizumab, který kromě již uvedených je používán standardně u nemalobuněčných plicních karcinomů, publikovány byly výsledky v terapii nádorů ovaria a dalších. Dalším FDA schváleným lékem se stal Thalidomid v terapii myelomu, zatímco u nádorů solidních jsou jeho výsledky prozatím provázeny zklamáním.

Je však nutno připomenout, že v současné napjaté ekonomické situaci ve zdravotnictví

bezpochyby nebude možné tuto drahou léčbu podávat všem, aniž by existovaly doklady o její nákladové efektivitě. Zřejmě bude nevhodné indikaci limitovat na onemocnění, kde je antiangiogenní (stejně ale i jiná cílená) léčba spojena s největším přínosem v podobě výraznější redukce rizika progresu nebo úmrtí a mělo by být potvrzeno statisticky významné prodloužení přežití celkového, nikoliv pouze bezpříznakového či doby do progresu. Podle některých autorů by ve studiích III. fáze mělo být u nádorových onemocnění s krátkou dobou přežití dosahováno HR 0,5–0,6 a u HR 0,8 a vyšším (tedy s nízkým zlepšením účinku) by měl výrobce zvážit, zda v pokračování výzkumu pokračovat nebo lék dokonce stáhnout. K této praxi již přistupují regulátoři, např. americký FDA nebo britský NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence), který na principu máleho prodloužení přežití ve vztahu k nákladům nedoporučil podávání sorafenibu u hepatocelulárního karcinomu (14).

Další skutečností je omezení podávání těchto léčebných přípravků na pokročilé a metastické formy nádorových onemocnění,

jelikož zatím ve studiích s adjuvantní léčbou nebyl benefit prokázán, nebo nejsou jejich výsledky ještě dostupné. Přesto se jedná o perspektivní skupinu léků s poměrně dobře známými, přijatelnými a předvídatelnými nežádoucími účinky, jejichž největší výhodou je možnost kombinace s cytotoxickou chemoterapií. Budoucnost mají zejména díky umožnění redukce často vysoce toxických polychemoterapií (ústup od polychemoterapie na monoterapii) vedoucí k lepší toleranci a s minimálně srovnatelným nebo ještě lépe prodlouženým přežitím ve vyšší kvalitě. To může vysvětlovat nízký benefit u ovariálního karcinomu, kde byl bevacizumab podáván navíc ke klasické dvojkombinaci cytostatik, zatímco při vynechání paclitaxelu a použití pouze s platinovým derivátem (efekt této monoterapie se od kombinace příliš neliší) by možná výsledky byly lepší a toxicita nižší.

Literatura

1. Mohammad H. Pourgholami and David L. Morris: Inhibitors of Vascular Endothelial Growth Factor in Cancer. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry, 2008; 6: 343–347.

2. Sherry X Yang. Bevacizumab and breast cancer: Current therapeutic progress and future perspectives. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009; 9(12): 1715–1725.
3. Domenico Ribatti. The Discovery of Antiangiogenic Molecules: A Historical Review. *Current Pharmaceutical Design*, 2009; 15: 345–352.
4. Elizabeth K. Chung, Walter M. Stadler: Vascular Endothelial Growth Factor Pathway–Targeted Therapy as Initial Systemic Treatment of Patients with Renal Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2008; 6(Suppl 1): S22–S28.
5. Andrew Eichholz, Shairoz Merchant, Andrew M Gaya. Anti-angiogenesis therapies: their potential in cancer management. *OncoTargets and Therapy* 2010; 3: 69–82.
6. Yunfei Cao, Aihua Tan, Feng Gao, Lidan Liu, Cun Liao, Zengnan Mo. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 677–685.
7. Foluso O. Ademuyiwa, Kathy D. Miller: Incorporation of Anti-angiogenic Therapies in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 2008; 8(Suppl 4): S151–S156.
8. Christina Derleth, Ingrid A. Mayer. Antiangiogenic Therapies in Early-Stage Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 2010; 10(Suppl 1): E23–E31.
9. Sandler A, et al. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542–2550.
10. Marc C. Chamberlain MD. Emerging Clinical Principles on the Use of Bevacizumab for the Treatment of Malignant Gliomas. *Cancer Month* 00, 2010. Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).
11. Vincent Launay-Vacher and Gilbert Deray: Hypertension and proteinuria: a class-effect of antiangiogenic therapies. *Anti-Cancer Drugs* 2009; 20: 81–82.
12. Judy L Chase, Pharm. D, FASHP. Clinical Use of Anti–Vascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies in Metastatic Colorectal Cancer. Supplement to *PHARMACOTHERAPY* 2008; 28: 11.
13. Chan A, Miles DW, ten Bokkel Huinink D, Durando X, Fabiani C, Salvagni S, Pérez-Michel L, Schneeweiss A, Harbeck N. Evidence from the phase III AVADO study reveals no increase in tumour malignant potential following treatment of metastatic breast cancer with bevacizumab and docetaxel. *EBCC2010*, Abstr. Nr. 480.
14. Time to raise the bar for cancer drug approval? *The Lancet Oncology* 2010; 11: 16–17.

MUDr. Tomáš Svoboda

KOC FN

Doudlevecká 69, 301 33 Plzeň

svobodat@fnplzen.cz
