

Bevacizumab: současné postavení v léčbě solidních nádorů

Jiří Tomášek, Štěpán Tuček

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Proces angiogeneze je zásadní v růstu a metastazování maligních nádorů a možnosti jeho ovlivnění jsou již několik let v popředí zájmu v onkologii. V současnosti jsou již v klinické praxi dostupná léčiva cílená na proces angiogeneze, která prokázala svůj přínos v řadě klinických studií, i když výzkum přináší stále nové detailní poznatky.

Humanizovaná monoklonální protilátka proti VEGF bevacizumab je v léčbě solidních nádorů z těchto léků zatím nejúspěšnější a již patří do standardní léčby metastatického karcinomu kolorekta a nachází uplatnění v léčbě karcinomu prsu, ledvin a plic. Probíhají četné studie zkoumající uplatnění bevacizumabu u jiných solidních malignit. Nežádoucí účinky jsou dobře známy a jejich profil je poměrně příznivý. Článek přináší základní přehled o postavení bevacizumabu v léčbě zmíněných malignit a výsledků klinických studií.

Klíčová slova: angiogeneze, bevacizumab, VEGF, solidní nádory.

Bevacizumab: current status of malignant tumors treatment

Angiogenesis is a key process in growth and metastatic spread of malignant tumors. Enthusiastic research over past years has produced several therapeutic agents targeting angiogenesis, available in clinical practice. The most advanced in the treatment of solid tumors at present time is bevacizumab, a humanized monoclonal anti-VEGF antibody. It has become a part of standard treatment of metastatic colorectal cancer and is settling in the treatment of breast, kidney and lung cancers. To determine the role of bevacizumab in the treatment of other solid malignancies, there are many clinical trials ongoing. The toxicity profile has been well described and is quite favorable. The article brings a basic overview of the clinical use of bevacizumab based on clinical studies.

Key words: angiogenesis, bevacizumab, VEGF, solid tumors.

Onkologie 2010; 4(3): 181–184

Význam nádorové angiogeneze

Fyziologická angiogeneze je nezbytnou podmínkou normálního růstu organismu, podílí se také na obnově tkání po poranění. Proces angiogeneze je řízen řadou regulačních mechanismů, přičemž rodina proteinů VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) je stěžejním prvkem procesu novotvorby cév. Ligandy VEGF se váží na rodinu transmembránových receptorů pro VEGF. Jejich aktivací jsou pak spuštěny signální dráhy zajišťující dělení cévních endotelových buněk a jejich migraci, tedy angiogenezi a lymfangiogenezi. Pro nádorový růst má význam zejména VEGF-A (dále jen VEGF). Podmínkou růstu nádoru je dostatečné zásobení kyslíkem a živinami. Maligní nádory produkují VEGF a tím indukují novotvorbu vlastního cévního zásobení. VEGF má ale také stimulující vliv na již vytvořené nádorové cévní řečiště. Nádorová cévní síť, která se pod vlivem VEGF tvoří, je abnormální – je neuspořádaná, nemá klasickou stavbu arteriola – vlásečnice – venula, má řadu odboček a slepých větví, průtok krve tímto systémem je nepravidelný. Bez působení VEGF dochází k rozpadu nově vytvořené nezralé cévní sítě, buňky cévního endotelu podléhají apoptóze. Díky nadměrnému vlivu VEGF mají nádorové cévy menší těsnost, což vede ke zvýšenému

prostupu plazmatických bílkovin ven z řečiště a tím k útlaku cév vlivem zvýšeného intersticiálního tlaku tekutin. Tím je zhoršen průnik kyslíku, živin a také cytostatik do nádorové tkáně. Lokální hypoxie se podílí také na rezistenci nádoru k radioterapii. Hypoxie je podstatným upregulačním faktorem VEGF. Během růstu nádoru je tvorba a funkce cév na VEGF trvale závislá. Na preklinických modelech bylo prokázáno, že bloádou VEGF je dosaženo regrese již existující nádorové mikrovaskulatury, normalizace její stavby a inhibice tvorby nových nádorových cév. Tento proces vede k zastavení nádorového růstu, potlačení migrace a invazivity nádoru (1). Zablokování signální dráhy pro angiogenezi je účinným terapeutickým cílem a výsledky výše popsaného výzkumu se již úspěšně zapsaly do klinické praxe.

Bevacizumab (Avastin®)

Bevacizumab je humanizovaná monoklonální IgG1 protilátka, která selektivně váže a neutralizuje všechny izoformy VEGF. Bezpečnostní profil bevacizumabu je příznivý. V klinických studiích fáze III a ve velkých prospektivních observačních studiích, studiích bezpečnosti či registrech (např. studie fáze IV BEAT, americký registr BRiTE, český registr pro pacienty léčené bevacizumabem) by-

la nejčastěji pozorována epistaxe a proteinurie, které většinou nevyžadují žádného léčebného zásahu. Častěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem je také arteriální hypertenze, která je dobře zvladatelná obvyklými antihypertenziivy. K málo častým nežádoucím účinkům patří riziko gastrointestinální perforace (do 2 %), hemoragie (2–5 %), arteriální tromboembolie (do 5 %). Arteriální tromboembolie se projevuje jako kardiální nebo cerebrovaskulární příhoda, byly ale popsány také arteriální trombózy břišních a končetinových tepen. Až metaanalýzou 15 randomizovaných studií bylo zaznamenáno mírně vyšší riziko také žilní tromboembolie (2). Při léčbě bevacizumabem může být rizikem zhoršené hojení ran, proto je při plánované operaci nutno léčbu bevacizumabem přerušit minimálně 4 týdny před výkonem a započít 4 týdny po operaci za předpokladu zhojení ran. Syndrom reverzibilní zadní leukoencefalopatie (SRZL) byl popsán ojediněle v <0,1 %. Jiné komplikace jsou velmi vzácné.

Krvácení především z primárního tumoru bylo zaznamenáno u pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem (mCRC) v 3,1–5,1 %. V léčbě nemalobuněčného karcinomu plic bylo ve studii II. fáze krvácení výrazně častější u pacientů se spinocelulárním karcinomem léčených

chemoterapií v kombinaci s bevacizumabem (3). Do dalších studií s bevacizumabem již proto nebyli pacienti s touto histologií zařazováni. Perforace gastrointestinálního traktu je častější u pacientů s výrazným nádorovým postižením trávicího traktu, jde především o nemocné s karcinomatózou peritonea, obstrukcí střev nebo četnými divertikly. Je nutno poznamenat, že výše zmíněné nežádoucí účinky (mimo SRZL) se vyskytují i u nemocných bevacizumabem neléčených. Pro praxi je důležité zjištění, že kombinace bevacizumabu s chemoterapií nezvyšuje toxicitu samotné chemoterapie a nebyla pozorována ani žádná pozdní nebo kumulativní toxicita (4, 5).

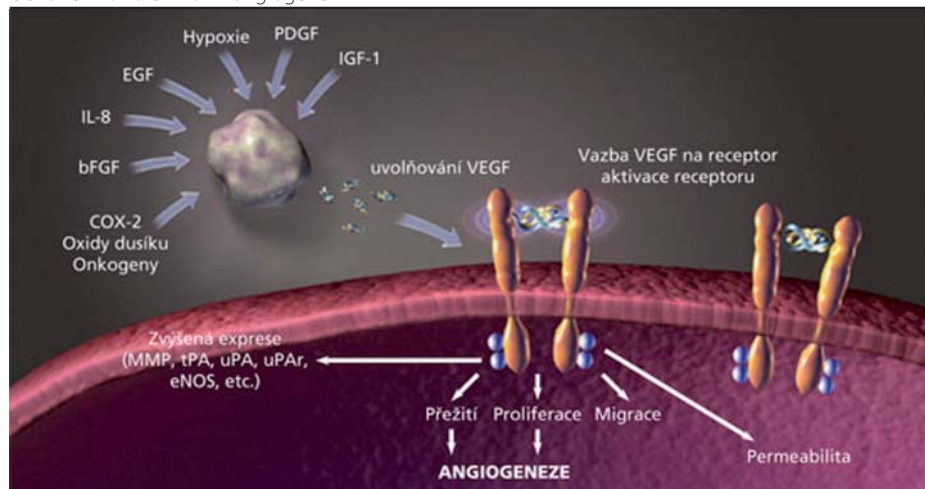
Kolorektální karcinom

Již několik let je kombinace bevacizumabu s chemoterapií standardem v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu (mCRC) zejména v 1. linii. V Hurwitzově studii III fáze AVF2107 (6) byl bevacizumab kombinován s chemoterapií IFL (bolusové podání chemoterapie irinotekan + 5-fluorouracil + leukovorin) proti chemoterapii IFL samotné. Režim IFL byl v době studie (rok 2000) standardem pro 1. linii mCRC v USA. Výsledkem studie byl dokázán pozitivní vliv bevacizumabu na prodloužení celkového přežití, přežití bez progresu onemocnění (PFS), častější léčebnou odpověď (RR). Střední doba přežití (OS) byla prodloužena o 30 % z 15,6 na 20,3 měsíce ($p < 0,001$), riziko progresu bylo redukováno o 46 % (PFS 10,6 vs. 6,2 měsíce, $p < 0,001$). Efekt bevacizumabu v kombinaci s irinotekanem a kontinuálním podáním 5-fluorouracilu (5-FU) (režim FOLFIRI) byl dokázán ve studii III fáze BICC-C (7). Bylo hodnoceno rameno modifikovaného režimu IFL s bevacizumabem proti bevacizumabu v kombinaci s FOLFIRI. Výsledky byly lepší v rameni s režimem FOLFIRI (OS: 28,0 vs. 19,2 měsíce $p = 0,037$; PFS: 11,2 vs. 8,3 měsíce, RR: 58 % vs. 53 %).

Studie III. fáze NO16966 byla zaměřena na kombinaci bevacizumabu a chemoterapii s oxaliplatinou v 1. linii mCRC (8). Byl použit režim FOLFOX nebo XELOX (kapecitabin/oxaliplatin) v kombinaci s placebem nebo bevacizumabem. Bevacizumab vedl k prodloužení PFS (9,4 vs. 8,0 měsíce, $p = 0,0023$). V této studii bylo ale podání bevacizumabu zastaveno ještě před progresí zároveň s chemoterapií v případě vzniku toxicity dané oxaliplatinou. Ovšem analýza údajů u souborů nemocných, u kterých byl bevacizumab podáván do progresu ukázala ještě na větší rozdíl v PFS 7,9 vs. 10,4 ($p < 0,0001$)

v rameni s bevacizumabem. Rozdíl v OS nebyl signifikantní, ale byl trend ve prospěch

Obrázek 1. Role VEGF v angiogenezi



bevacizumabu (21,3 vs. 19,9 měsíce, $p = 0,077$), vysvětlením může být právě předčasné ukončení léčby bevacizumabem. Také na základě těchto dat je jasným doporučením pro praxi podávat bevacizumab až do progresu onemocnění, tedy i po vysazení chemoterapie. V současné době probíhá randomizovaná studie III. fáze, cílem které je dokázat účinnost bevacizumabu i po 1. progresi onemocnění. Výsledky studií III. fáze byly podpořeny velkými prospektivními observačními studiemi BEAT a BRiTE (9, 10). Podobné či spíše ještě lepší výsledky účinnosti jsou dosahovány i v české populaci, jak ukazují data z českého registru pacientů léčených Avastinem (11). V předminulém roce byl registrován a v roce současném je i hrazeno použití bevacizumabu v 2. linii. Bevacizumab v kombinaci s režimem FOLFOX (oxaliplatin a kontinuální 5-FU) ve II. linii léčby mCRC byl předmětem zkoušení ve studii ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) E3200. Do studie byli zařazováni pacienti rezistentní na irinotekan, kteří nebyli doposud léčeni bevacizumabem. Přidání bevacizumabu k FOLFOX proti chemoterapii samotné vedlo k prodloužení celkového přežití (12,9 vs. 10,2 měsíce, $p = 0,001$, HR = 0,75), bylo také prodlouženo přežití bez progresu (7,3 vs. 4,7 měsíce) a zvýšena léčebná odpověď (22,7 % vs. 8,6 %), při podání bevacizumabu samotného byl OS 10,2 měsíce, PFS 2,7 měsíce a RR 3,3 %).

Kolorektální karcinom metastazuje nejčastěji do jater. Pokud je dosaženo resekability jaterních metastáz, zlepšuje se významným způsobem prognóza pacientů a lze hovořit i o šanci na vyléčení. Prospěch neoadjuvantní chemoterapie v kombinaci s bevacizumabem byl jedním z výsledků prospektivní klinické studie BEAT, kam byli zařazováni předem dle resekability určení pacienti s metastatickým kolorektálním karcino-

mem, kteří byli léčeni chemoterapií v kombinaci s bevacizumabem. Analýza dosažení sekundární resekability byla jedním s předem stanovených cílů této studie. Bevacizumab v kombinaci s chemoterapií jak na bázi oxaliplatiny, tak na bázi irinotekanu vedl k vyšší četnosti resekability než chemoterapie samotná.

Pokud je bevacizumab před resekci jaterních metastáz včas vysazen, nedochází k častějšímu krvácení, zhoršení hojení nebo jiným perioperačním komplikacím. Doporučeno je vysazení bevacizumabu 6 týdnů před plánovanou operací.

Doposud nebyl nalezen žádný prediktor léčebné odpovědi pro bevacizumab. Prospěch z léčby bevacizumabem není vázán na stav onkogenu K-ras. Pokud není jasná kontraindikace, tak mají z podání bevacizumabu prospěch všichni pacienti s metastatickým kolorektálním karcinomem léčení obvyklými režimy chemoterapie. Metaanalýzou dat klinických studií III. fáze bylo také potvrzeno, že starší pacienti mají stejný prospěch z bevacizumabu jako nemocní mladšího věku a toxicita léčby není u této skupiny významným způsobem vyšší.

Kombinace bevacizumabu s inhibitory EGFR cetuximabem nebo panitumumabem nepřináší žádný prospěch, naopak zhoršuje léčebné výsledky (studie BOND-2, PACCE, CAIRO2). Klinicky relevantní význam bevacizumabu v adjuvantním podání po resekci kolorektálního karcinomu není prokázán. Studie III. fáze NSABP C-08 účinnost bevacizumabu v této indikaci nepotvrdila, čeká se na výsledky velké klinické studie AVANT. Adjuvantní studie NSABP C-08 ale potvrdila, že kombinace bevacizumabu s chemoterapií FOLFOX 6 nevedla k signifikantnímu vzestupu krvácení, trombotických příhod, perforací GIT nebo úmrtí při dlouhodobém (12 měsíců) podávání (12).

Karcinom prsu

Cílená léčba je díky trastuzumabu již delší dobu pevnou součástí algoritmu léčby karcinomu prsu pacientek s HER-2 pozitivními nádory v paliativní i adjuvantní indikaci. V paliativní indikaci pak tuto léčbu doplňuje lapatinib.

V roce 2010 byla schválena úhrada bevacizumabu v kombinaci s paklitaxelem nebo docetaxelem v 1. linii metastatického karcinomu prsu. Stalo se tak na základě výsledků klinických studií III. fáze ECOG 2100 a AVADO.

Ve studii ECOG 2100 byl v 1. linii bevacizumab podán v kombinaci s paklitaxelem pacientkám s metastatickým karcinomem prsu nebo s lokální recidivou (13, 14). Kontrolním ramenem byl paklitaxel samotný. Kombinace s bevacizumabem vede k prodloužení přežití bez progresu (11,3 vs. 5,8 měsíce, $p < 0,0001$) a zvýšení odpovědi na léčbu (48,9 % vs. 22,2 %, $p < 0,0001$) i jednoletého přežití (81,4 % vs. 74,0 %, $p = 0,017$). Uvedeny jsou výsledky z nezávislého hodnocení obrazové dokumentace, hodnocení výzkumníků bylo obdobné. Ve studii AVADO (15) byla ve stejné indikaci testována účinnost docetaxelu s bevacizumabem v dávce 15 mg/kg nebo 7,5 mg/kg a v třetím rameni byl docetaxel s placebem. Výsledkem bylo opět prodloužení PFS (samotný docetaxel: 8,1 měsíce, bevacizumab 7,5 mg: 9,0 měsíců, bevacizumab 15 mg: 10,0 měsíců).

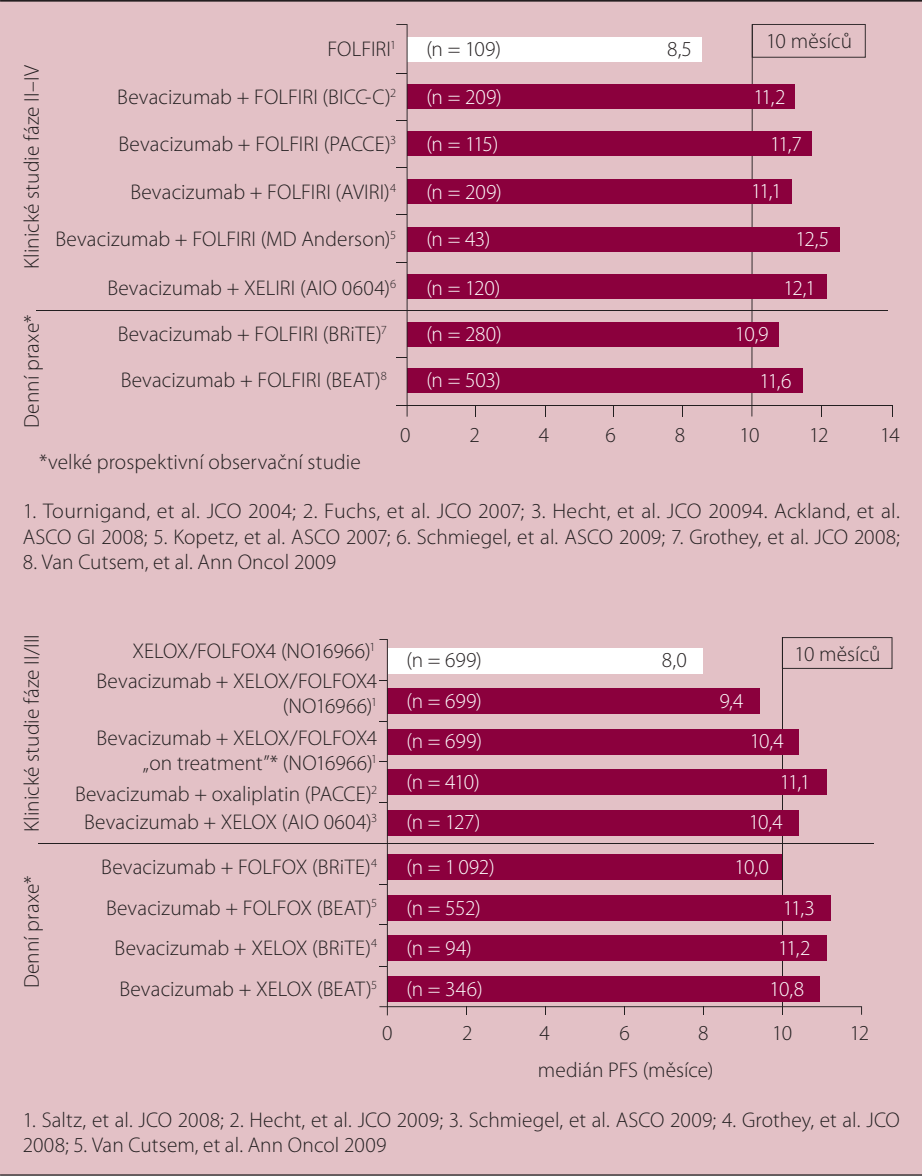
Další studie s podáním bevacizumabu u metastatického HER-2 negativního karcinomu prsu v 1. linii byla studie Ribbon-1 (kombinace s taxany, antracykliny nebo kapecitabinem). Statisticky signifikantní zlepšení PFS bylo dosaženo kombinací kapecitabinu s bevacizumabem proti kapecitabinu s placebem (8,6 vs. 5,7 měsíce) (16).

Podobně jako u kolorektálního karcinomu není znám žádný prediktivní faktor, který určoval pacientky vhodné k podání bevacizumabu. Lék je vhodný také pro triple-negativní nádory, kde byla dosavadní možnost léčby omezena pouze na chemoterapii samotnou. V klinických studiích II. i III. fáze byl doložen velmi dobrý bezpečnostní profil bevacizumabu také v této indikaci. Výskyt arteriální hypertenze, krvácení nebo tromboembolických příhod byl nižší než ve studiích s metastatickým kolorektálním karcinomem.

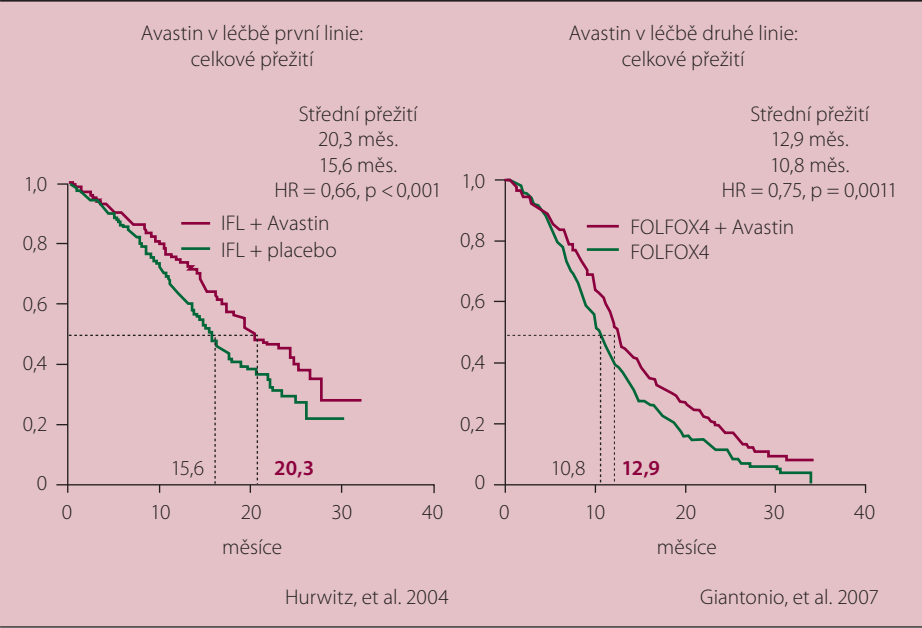
Karcinom ledviny

Imunomodulační léčba interferonem alfa (IFN- α) nebo interleukinem -2 (IL-2) podle různých dávkovacích schémat byla více než 10 let standardem léčby metastatického renálního karcinomu (mRCC). Při vzniku karcinomu ledviny má významnou úlohu mutace, tzv. von

Graf 1. Bevacizumab v léčbě metastatického kolorektálního karcinomu: PFS stabilně přesahuje 10 měsíců



Graf 2. Bevacizumab významně prodlužuje celkové přežití jak při léčbě 1. linie, tak při léčbě 2. linie



Hippel-Lindau (VHL) genu. Při mutaci tohoto genu dochází k zvýšené produkci VEGF. Mutace tohoto genu může být dědičná, ale velmi často vzniká i sporadicky, a to u karcinomu ledviny ze světlých buněk.

Ve studii III. fáze AVOREN byl v 1. linii léčby mRCC IFN- α kombinován s bevacizumabem (10 mg/kg) proti IFN- α s placebem (17). V rameni s bevacizumabem byla vyšší četnost léčebných odpovědí (31,4 % vs. 12,8 %, $p = 0,0001$), doba bez progresu onemocnění byla téměř dvojnásobná (10,2 vs. 5,4 měsíce, $p = 0,0001$). Významný rozdíl v přežití nebyl detekován z důvodu následné nově zavedené léčby po progresi. Velká část nemocných v obou ramenech byla léčena dalšími preparáty cílené léčby. Výsledky studie byly potvrzeny další obdobnou studií III. fáze CALGB (18). Do obou studií byli zařazováni pacienti se světlóbuněčným karcinomem ledviny nebo tato komponenta v nádoru převažovala. Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. stupně v ramenech kombinované léčby IFN- α s bevacizumabem byla arteriální hypertenze, anorexie, slabost a proteinurie.

Bevacizumab v kombinaci s IFN- α je jednou z možností standardní léčby v 1. linii mRCC u pacientů s dobrou a střední prognózou. Ukazuje se, že tato léčba pravděpodobně neovlivňuje účinnost inhibitorů tyrozinkinázy, pokud jsou podány v druhé linii.

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC)

Bevacizumab je registrován pro léčbu pacientů s neresekabilním pokročilým nebo metastatickým NSCLC jiného histologického typu než predominantně z dlaždicových buněk na základě dvou klinických studií III. fáze. Ve studii ECOG 4599 byl bevacizumab (15 mg/kg každé 3 týdny) kombinován s chemoterapií karboplatina/paclitaxel proti chemoterapii samotné (19). Bylo aplikováno celkem 6 cyklů chemoterapie, bevacizumab byl podáván do progresu onemocnění. V rameni s bevacizumabem bylo dosaženo delšího přežití (12,3 vs. 10,3 měsíce, $p = 0,003$), vyšší četnosti léčebných odpovědí (35 % vs. 15 %, $p < 0,001$) a bylo také prodlouženo přežití bez progresu nemoci (6,2 vs. 4,5 měsíce, $p < 0,001$). Do studie nebyli zařazováni pacienti se spinocelulárním karcinomem, u kterých bylo ve studiích II. fáze zaznamenáno vysoké riziko hemoptýzy. Ve studii ECOG 4599 se hemoptýza vyskytovala signifikantně méně často v rameni s bevacizumabem (0,7 % vs. 4,4 %, $p < 0,001$). V evropské klinické studii III. fáze AVAIL byl bevacizumab (7,5 mg/kg nebo 15 mg/kg každé

3 týdny) kombinován s režimem cisplatina/gemcitabin, kontrolním ramenem byla chemoterapie s placebem (20, 21). Přidání bevacizumabu vedlo i zde k prodloužení přežití bez progresu (placebo 6,1 vs. bevacizumab 7,5 mg: 6,7 vs. bevacizumab 15 mg: 6,5 měsíce), podobně bylo dosaženo vyšší četnosti léčebné odpovědi (20,1 % vs. 34,1 % vs. 30,4 %). Běží klinická studie III. fáze zaměřená na podání bevacizumabu v adjuvanci.

Jako účinná se jeví udržovací léčba kombinací bevacizumabu a inhibitoru EGFR erlotinibu u pacientů se stabilizací nemoci po 1. linii chemoterapie s bevacizumabem (studie III. fáze ATLAS), stejná kombinace v 2. linii léčby zlepšuje PFS a RR proti erlotinibu samotnému, ale neovlivnila celkové přežití (studie III. fáze BeTaLung). Kombinace bevacizumabu a erlotinibu není registrována.

Závěr

Bevacizumab má ověřenou účinnost a dostal se do klinické praxe v ČR u kolorektálního karcinomu, karcinomu prsu, ledviny a nemalobuněčného karcinomu plic. V současné době probíhá ve světě více než 400 klinických studií s bevacizumabem u různých typů nádorů, více než 100 studií III. fáze zaměřené na indikace neoadjuvantní, adjuvantní, a různé linie paliativní léčby. Dobře doložená je účinnost u glioblastomu, velmi nadějný jsou např. výsledky u karcinomu ovaria.

Literatura

- Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23(5): 1011–1027.
- Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(19): 2277–2285.
- Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized Phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2184–2191.
- Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60–65.
- Margolin K, Gordon MS, Holmgren E, et al. Phase Ib trial of intravenous recombinant humanized monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor in combination with chemotherapy in patients with advanced cancer: pharmacologic and long-term safety data. *J Clin Oncol* 2001; 19: 851–856.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335–2342.
- Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4779–4786.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line

therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26(12): 2013–2019.

9. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRIITE). *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5326–5334.

10. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretzschmar A, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Annals of Oncology* 2009.

11. Prausová, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a large Czech Observational Registry, WCGC Barcelona 2009, P-0171.

12. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(20): 3385–3390.

13. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357(26): 2666–2676.

14. Gray R, Bhattacharya S, Bowden Ch, et al. Independent Review of E2100: A Phase III Trial of Bevacizumab Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel in Women With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(30): 4966–4972.

15. Milec DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010.

16. 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 [abstract LBA1011]. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2008; Chicago (IL).

17. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [abstract 1005]. *J Clin Oncol* 2009; 27(15 Suppl): 42.

18. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370(9605): 2103–2111.

19. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5422–5428.

20. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24): 2542–2550.

21. 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(8): 1227–1234.

22. Prausová, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a large Czech Observational Registry, WCGC Barcelona 2009, P-0171.

MUDr. Jiří Tomášek

Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, 656 53 Brno
tomasek@mou.cz