Přínos nových inhibitorů angiogeneze (bevacizumab a aflibercept) pro léčbu mnohočetné angiomatózy: kazuistika

Dagmar Brančíková¹, Lenka Ostřížková¹, Zdeněk Adam¹, Tomáš Nebeský², Luděk Pour¹, Zdeněk Král¹, Jiří Mayer¹

¹Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

²Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Angiomatóza je termín pro mnohočetné, postupně proliferující hemangiomy (angiodysplazie), postihující více orgánů či tkání současně. Popisujeme 12letý průběh léčby pacienta s mnohočetnými hemangiomy, lokalizovanými v dutině břišní, v retroperitoneu, v trávicí trubici, v mediastinu a také v obratlích. Diagnóza byla stanovena v roce 2005 při probatorní laparotomii, ve věku 28 let. Léčba byla zahájena ihned po stanovení diagnózy interferonem α . Pro jeho nežádoucí účinky (fatigue, anorexie) bylo použití interferonu α limitováno na první rok, pak dávka interferonu byla postupně redukována až byla zcela vysazena. V letech 2006–2011 byl základem léčby talidomid a dočasně i lenalidomid. Do konce roku 2011 byl pacient díky uvedeným lékům stabilizovaný, bez nutnosti opakovaných transfuzí krve. V roce 2012 se opět stav zhoršil a nemocný vyžadoval několik transfuzí v jednom měsíci. Testovali jsme metronomické podávání cyklofosfamidů a dále podávání propranololu, ale ani jeden z těchto léků situaci nemocného nezlepšil. Injekce oktreotidu (Sandostatin 0,1 mg 2krát denně) pomohly snížit ztráty při krvácení do zažívacího traktu. Nicméně pacient byl pořád závislý na transfuzích krve. Proto od roku 2013 byl do léčby přidán bevacizumab (7,5 mg/kg v 3týdenních intervalech). Tato léčba stabilizovala nemocného, snížila spotřebu transfuzí po dobu 2 let, ale po 2 letech úspěšné léčby bevacizumabem byla na CT zobrazení prokázána progresse nemoci a také se objevil hemoragický pleurální výpotek. Po zvládnutí hemoragického výpotku jsme počátkem roku 2015 přešli na podávání afliberceptu, zpočátku v dávce 4 mg/kg ve 14denních intervalech. Vznik masivní proteinurie vedl ke snížení dávky na 2 mg/kg při zachování 14denních intervalů. V této dávce toleruje pacient léčbu afliberceptem bez signifikantních nežádoucích účinků. V době publikace je pacient léčen afliberceptem již 24 měsíců, z toho posledních 10 měsíců byl zcela nezávislý na transfuzích. Těsně před zahájením léčby afliberceptem jeho stav vyžadoval několik transfuzí týdně. Z uvedeného popisu je zřejmé, že účinnost jednotlivých léků je u mnohočetné angiomatózy vždy časově omezená a pro zvládnutí onemocnění je třeba stále nových a účinnějších léků. Bevacizumab a aflibercept jsou přínosem pro pacienty se závažnými formami mnohočetné angiomatózy.

Klíčová slova: aflibercept – angiodysplazie – angiomatóza – bevacizumab – hemangiomy

The benefit of new angiogenesis (bevacizumab and aflibercept) inhibitors for multiple angiomatosis therapy: a case report

Summary

Angiomatosis is a term for multiple, gradually proliferating hemangiomas (angiodysplasia), affecting multiple organs or tissues at the same time. We describe a 12-year course of treatment of a patient with multiple hemangiomas located in the abdomen, retroperitoneum, esophagus, mediastinum and also in vertebrae. The diagnosis was made in 2005 within probatory laparotomy, at the age of 28 years. The treatment was commenced right after making the diagnosis with interferon α . Due to its adverse effects (fatigue, anorexia), the use of interferon α was limited to the first year, after which the interferon dose was gradually being reduced until it was discontinued completely. From 2006 to 2011 the treatment was based on thalidomide and temporarily also on lenalidomide. By the end of the year 2011 the patient was stabilized through the effect of these drugs, without a need of repeated blood transfusions. In 2012 his condition got worse again, which required several transfusions in one month. We tested metronomic administration of cyclophosphamide and further administration of propranolol, however neither of them improved the patient's situation. Injections of octreotide (Sandostatin 0.1 mg twice a day) helped reduce losses during bleeding into the alimentary tract. Still the patient continued to depend on blood transfusions.

Therefore, in 2013, bevacizumab was added to the therapy (7.5 mg/kg in 3-week intervals). This treatment stabilized the patient, it reduced the use of transfusions for a period of 2 years, however after 2 years of a successful therapy with bevacizumab there was disease progression shown on CT imaging and hemorrhagic pleural effusion was also detected. After the treatment of hemorrhagic effusion, early in 2015 we transferred to the administration of aflibercept, at first at the dose of 4 mg/kg in 14-day intervals. Arising of massive proteinuria led to the dose reduction to 2 mg/kg while maintaining 14-day intervals. While receiving this dose, the patient tolerates aflibercept therapy without significant adverse effects. At the time of publication, the patient has been treated with aflibercept for 24 months already, of that for the last ten months he has been fully independent of transfusions. Just before commencement of treatment with aflibercept his conditions required several transfusions in a week. This description demonstrates that the efficiency of individual medications for multiple angiomatosis is always time-limited and newly developed and more efficient drugs are needed to manage the disease. Bevacizumab and aflibercept are beneficial for patients with serious forms of multiple angiomatosis.

Key words: aflibercept – angiomatosis – angiodysplasia – bevacizumab – hemangiomas

Úvod

O pacientovi s mnohočetnou angiomatózou postihující dutinu hrudní, břišní, trávicí trubici a kosti, stejně jako o histologické klasifikaci cévních neoplazií a o možnostech jejich léčby jsme v časopise Vnitřní lékařství již referovali [1–3]. Angiomatóza je chronické, současnými metodami nevyléčitelné onemocnění, které vyžaduje trvalou léčbu snižující vaskulární proliferaci, a tedy frekvenci krvácivých komplikací. Nové léky tlumící angiogenezi ovlivnily onemocnění ve velmi agresivní fázi, v níž již nebylo dosud používanými medikamenty ovlivnitelné. Proto považujeme za přínosné popsat léčbu mnohočetné angiomatózy avastinem a posléze afliberceptem.

Popis případu

Příznaky nemoci a stanovení diagnózy

S mnohočetnou angiomatózou jsme se setkali u mladého muže narozeného roku 1977. Podrobně jsme o anamnéze a diagnostických problémech referovali [1–3], a proto ji zde zmíníme jen stručně.

V květnu roku 2005 byl na naše pracoviště přijat mladý muž ve věku 28 let se závažnou anémií vyžadující transfuze. Pro nejasný nálezný na CT obraze dutiny břišní byla provedena probatorní laparotomie. Po otevření dutiny břišní byl překvapující nálezný velkých hemangiomatózních uzlů v oblasti mezenteria a retroperitonea. Potíže nemocného shrnuje tab. Diagnóza byla stanovena při

probatorní laparotomii. Maximum změn bylo nalezeno v retroperitoneu, z něhož se vyklenovala tkáň houbovitě struktury, ze které prosvítaly uzly charakteru hemangiomů. Tyto změny sestupovaly až k ilickým svazkům. Dále hemangiomy prostupovaly téměř celé mezokolon. Volný byl úsek jen od hepatické flexury do poloviny příčného tračníku. Směrem k lienální flexuře byly cévní změny patrné i při okraji střeva. Mezosigma již bylo celé prostoupené, nedovolovalo manipulaci se střevem, ale přesto byly patrné cévní malformace i na stěně břišní směrem k lopatě kosti kyčelní. Za vstoupným tračníkem byla hmatná stejná tkáň jako v retroperitoneu. Žaludek byl bez výraznějších patologií, v oblasti pyloru až k duodenu začínaly obdobné patologické změny s dilatovanými cévami. Nad žaludkem v retroperitoneu byl stejný nálezný angiomatózy. Odběr histologie z retroperitonea hrozil exsanguinací, a proto nebyl proveden. Byla jen odebrána část tkáně, adheze mezi žlučníkem a duodenem, kterým probíhala dilatovaná céva. Dále bylo na stěně pyloru zvoleno jedno místo s dilatovanou cévou a mezi stehy byla provedena excize. Došlo k masivnímu arteriálnímu krvácení, které bylo stavěno prošívaním stěny žaludku. Od dalších odběrů jsme ustoupili. Tolik vybrané informace z operačního protokolu. Současný rozsah angiomatózního onemocnění dokumentují obr. 1–5.

Léčba

Léčba byla zahájena 23. června 2005 interferonem α (Introna) a zoledronatem (Zometa). Pacient měl po celou dobu normální funkci ledvin, takže nebylo nutné upravovat dávky léků dle jejich funkce. Indikací pro léčbu zoledronatem byly osteolytické destrukce kostí (obratlů) způsobené angiomatózními hmotami. U zoledronatu je popsán jak inhibiční vliv na osteoklasty, tak i anti-angioproliferativní účinek na cévní zásobení v kostech. Zoledronat byl po celou dobu podáván ve standardní dávce 4 mg nitrožilní infuzí v intervalech 28 týdnů po dobu prvních 4 let. Od 5. roku jsme změnili dávkování na 1krát za 2 měsíce. Bolesti kostí vymizely po 2 měsících léčby zoledronatem a po dobu 5 let jsme nepozorovali žádné nežádoucí účinky zoledronatu [1–4]. Léčba

Tab. Příznaky angiomatózy u popisovaného pacient

příznaky angiomatózy	jasná či pravděpodobná příčina potíží
bolesti v bederní páteři	narušení struktury obratlů angiomatózní hmotou (angiomelem indukovaná osteolýza)
nespecifické bolesti dutiny břišní	angiomatózní hmoty v dutině břišní a ve stěně žaludku a střev
sideropenická anémie	ztráty krve krvácejícími angiomatózními útvary ve střevě
hypoproteinemie	ztráty bílkovin angiomatózními útvary ve střevě

zoledronatem byla v roce 2017 komplikována osteonekrotózou čelisti po extrakci zubu, ale po zhojení v léčbě pokračujeme i nadále.

Interferon α

Interferon α má mimo jiné i antiangioproliferativní účinek, a proto byl použit pro iniciální léčbu v roce 2005. Interferon α (Introna) byl zpočátku podáván v dávce 6 milionů jednotek 3krát týdně. Tato dávka interferonu α byla pacientem tolerována po několik měsíců relativně dobře, ale s postupem času se zvýšila intenzita nežádoucích účinků (nechuť k jídlu, patologická únava – fatigue, deprese) natolik, že bylo nutné po 10 měsících dávku interferonu α snížit na 3 miliony jednotek 3krát týdně. Tuto dávku interferonu nemocný snášel zpočátku dobře, ale s postupem času se i tato dávka ukázala jako problematická a netolerovatelná, takže bylo nutno léčbu tímto preparátem ukončit, i když byl její léčebný přínos na proliferaci cévních malformací nesporný [2,3].

Talidomid

Vzhledem k malému účinku léčby interferonem α a nutnosti snížit jeho dávku z 6 na 3 miliony jednotek jsme zvažovali, kterým dostupným lékem tuto léčbu poten-

covat. Po domluvě s pacientovou zdravotní pojišťovnou byl od června roku 2006 přidán další lék s prokázaným inhibičním vlivem na angiogenezi – talidomid (Myrin) v dávce 100 mg denně. Publikované zkušenosti hovoří o tom, že 100 mg je optimální dávka, zatímco 50 mg již nemá dostačující účinek [3].

Jak interferon α , tak talidomid mají nežádoucí účinky, které se zintenzivňují v závislosti na délce léčby. A tak talidomid (Myrin), zpočátku velmi dobře tolerován, začal být po měsících léčby problematický díky postupnému zhoršování neuropatie. Pro nežádoucí účinky 100 mg talidomidu jsme začali testovat nižší dávky, střídání 100 a 50 mg/den a posléze 50 mg/den. Při snížené dávce talidomidu se však začaly postupně zvyšovat hodnoty D-dimerů.

Nicméně i přes tuto neuropatii užívá pacient talidomid s několika přestávkami doposud, v posledních letech již jako součást kombinované léčby novými antiangiogenními léky a zoledronatem.

Lenalidomid 10 mg v monoterapii

V květnu roku 2010 jsme pro výrazné nežádoucí účinky (závažná neuropatie) přerušili podání talidomidu a přešli jsme na aplikaci lenalidomidu (Revlimidu), který má také

Obr. 1 a 2. CT zobrazení mediastina se zmnožením měkkých tkání hemangiomatózního charakteru v úrovni předního horního mediastina a těsně pod úrovní bifurkace

Obr. 3 a 4. CT zobrazení retroperitonea pod úrovní odstupu a. mesenterialis (AMS), která je v hemangiomatózní tkáni zavzatá

Obr. 5. CT zobrazení hemangiomů v dolním úseku hrudní páteře

výrazný inhibiční vliv na angioneogenezi, nepůsobuje však neuropatii. Zvolili jsme nejnížší dostupnou dávku, 10 mg tablety 1krát denně ve stejném schématu, jak se podává u mnohočetného myelomu v rámci udržovací léčby, tedy denní podávání 10 mg/den po dobu 3 týdnů s týdenní pauzou před další dávkou lenalidomidu.

Intenzita neuropatických potíží poklesla po nahrazení talidomidu preparátem lenalidomid. A protože po 3 měsících, v srpnu roku 2010, se při monoterapii lenalidomidem mírně navýšila hodnota D-dimerů a také nepatrně poklesla koncentrace hemoglobinu, rozhodli jsme se pro kombinovanou léčbu talidomidem a lenalidomidem.

Lenalidomid v kombinaci s talidomidem

Talidomid i lenalidomid inhibují angioneogenezi, ale jejich nežádoucí účinky jsou odlišné. Proto jsme od srpna roku 2010 podávali zpočátku talidomid 100 mg a lenalidomid 10 mg. Od listopadu roku 2010 jsme snížili dávku talidomidu na 50 mg denně a ponechali lenalidomid v dávce 10 mg. Tolerance této léčby byla dobrá. Při uvedené dávce nedocházelo k žádnému poklesu neutrofilů, subjektivně pacient tuto léčbu snášel dobře a díky ní byl jeho stav dlouhodobě (9 měsíců) stabilizován až do kontroly v dubnu roku 2011, kdy opět klesla koncentrace hemoglobinu na hodnotu vyžadující transfuze.

Oktreotid (Sandostatin)

V dubnu roku 2011 byla zjištěna dle CT zobrazení progresie infiltrátů v dutině břišní i v mediastinu. Pacient měl opakované krvácení do gastrointestinálního traktu, počet krevních převodů vyrostl až na 4 transfuze krve za týden. U pacienta bylo opakovaně endoskopicky (opich adrenalinem, argonová koagulace na hemangiomech v žaludku a duodenu) stavěno krvácení do trávicího traktu. Efekt však byl vždy jen krátkodobý. Dvakrát byla provedena embolizace a. gastroduodenalis. V té době byly zahájeny pravidelné aplikace oktreotidu, analoga somatostatinu s obchodním názvem Sandostatin (2krát denně 0,1 mg). Pravidelná aplikace oktreotidu snížila intenzitu krvácení do trávicího traktu a zmenšila počet podávaných transfuzí, ale neodstranila je docela.

Cyklofosfamid a propranolol

Trvalá nutnost transfuzí i při pravidelné aplikaci oktreotidu nás vedla ke zkoušení dalších léčebných možností, které zmiňuje literatura. V roce 2012 byl základem léčby talidomid a oktreotid a hledali jsme další účinný lék do kombinace, který by snížil počty transfuzí.

Od dubna roku 2012 jsme testovali pravidelné aplikace cyklofosfamidu. Pravidelné aplikace po dobu 4 měsíců nezměnily závislost pacienta na transfuzích. Jako další lék jsme testovali propranolol v maximálně tolerovaných dávkách dle měření krevního tlaku, který jsme sledovali pomocí tlakového holterovského monitorování. Na kontrolní CT zobrazení však byla zjištěna progresie infiltrátů zejména v játrech a v mediastinu, proto bylo po 4 měsících testování propranololu jeho podávání ukončeno. Počty nutných transfuzí se nezměnily, ale nízký tlak měl negativní vliv na kvalitu života nemocného. Pacient postupně kachektizoval, snižovala se hladina albuminu a počet transfuzí na týden se pohyboval mezi 3–6. Tedy ani pravidelné metronomické aplikace cyklofosfamidu, ani propranololu nebyly pro pacienta vůbec žádným přínosem.

Bevacizumab a paklitaxel

Bevacizumab má dnes jasné indikace u některých solidních tumorů, ale tento lék je přínosný také pro nemocné s angiomatózou a cévními dysplaziemi. Paklitaxel je lék, který se doporučuje jako lék volby pro nemocné s angiosarkomem, proto byla při progresi onemocnění zvolena kombinace těchto 2 léků. Aplikace této kombinace byla zahájena v lednu roku 2013. Náš pacient však měl již neuropatii po talidomidu a paklitaxel má také neurotoxicke účinky, a tak byla aplikace paklitaxelu po 3 měsících pro progresi neuropatie ukončena a pokračovala pouze léčba bevacizumabem v monoterapii v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny až do února roku 2015. V průběhu podávání bevacizumabu došlo ke stabilizaci onemocnění, dle CT vyšetření nemoc mírně regredovala a poklesla spotřeba krevních transfuzí. V průběhu léčby bevacizumabem pacient potřeboval v průměru 2 transfuze měsíčně. A to bylo podstatné zlepšení oproti situaci před zahájením léčby bevacizumabem. V únoru roku 2015 byla zjištěna dle CT hrudníku významná komplikace, fluidotorax vlevo, dle evakuační punkce hrudníku hemotorax. Opakované evakuační punkce pro rychle se doplňující výpotek byly komplikovány empyémem, který byl zaléčen dle citlivosti klaritromycinem. U pacienta byla nutná nutriční podpora a substituce albuminu pro koncentraci albuminu pod 20 g/l. Po zhojení empyému opět rychle narůstaly klinické příznaky výpotku a anemizace. U pacienta byl počátkem roku 2015 znovu pozorován vysoký a rychlý nárůst spotřeby transfuzí až na 3 týdně, krvácení z GIT a erytrocyturie. Léčba bevacizumabem stav nemocného stabilizovala po 2 roky, ale pak došlo ke zhoršení stavu, které souviselo s progresí nemoci, prokázanou dle CT zobrazení, ale hemotorax mohl být také komplikací léčby bevacizumabem.

Aflibercept

Vzhledem k progresi onemocnění při léčbě bevacizumabem bylo přistoupeno k podání vyšší řady anti-VEGFR inhibitoru (anti Vascular Endothelial Growth Factor). Od června roku 2015 byl pacientovi podáván aflibercept v dávce 4 mg/kg každých 14 dní. Nástup léčebného efektu byl velmi rychlý. Prakticky po 10 týdnech léčby afliberceptem se krevní obraz stabilizoval natolik, že nemocný přestal potřebovat pravidelné transfuze krve. Zvýšila se nejen koncentrace hemoglobinu, ale i hladina albuminu. A od zahájení pravidelného podávání afliberceptu jsme nemuseli posílat pacienta na endoskopické ošetření krvácení z gastroduodena, které dříve v nepravidelných intervalech absolvoval.

V lednu roku 2017 došlo ke komplikaci popsané v SPC přípravku, u pacienta vznikly otoky nohou a proteinurie dosáhla 12 g bílkovin za 24 hod v moči, bez poklesu glomerulární filtrace a bez nárůstu koncentrace urey a kreatininu v séru. Po konzultaci s nefrologem byla léčba afliberceptem přerušena a podána kortikoterapie v dávce 60 mg prednisonu denně. Při této léčbě proteinurie pomalu klesala a po 6 týdnech byla proteinurie již < 1,0 g/24 hod. Po tuto dobu byl aflibercept vysazen, nicméně krvácení se znovu neobjevilo a transfuze nebyla nutná. Dle CT však bylo při kontrole zjištěno, že infiltráty v hrudníku a v břiše progredují, proto bylo znovu obnoveno pravidelné podávání afliberceptu v dávce 2 mg/kg (redukce o 50 %) v intervalu 14 dní. Tento režim proteinurii již nezhoršil a nález je nyní dle CT zobrazen stabilizován. V posledních 6 měsících nevznikla ani potřeba krevních transfuzí, pacient je schopen běžné fyzické aktivity a sebeobsluhy, lehce rekreačně sportuje a normálně chodí do práce. Lehká hypertenze, jako další nežádoucí účinek léčby inhibitorem VEGFR, je dobře korigována malou dávkou ACE inhibitoru.

Diskuse

Mnohočetná angiomatóza diagnostikovaná v dospělosti je velmi vzácné raritní onemocnění, o němž lze získat informace z popisu případů, nikoliv z klinických studií. Údaje o incidenci mnohočetné angiomatózy jsme v literatuře nenašli. Pro léčbu angiomatózy nejsou stanoveny žádné postupy ověřené klinickými studiemi. Léčba angiomatózy je vždy individuální, dle lokalizace se kombinuje intervenční léčba (embolizační anebo cílená radioterapie) a medikamentózní léčba.

V léčbě hemangiomatózy jakožto nezhoubného onemocnění je největším problémem krvácení a následně velké množství krevních převodů. Dalším problémem je i velké riziko neztišitelného krvácení při biopsii, takže není možné histologické sledování vývoje procesu, detekce maligních transformací do hemangiosarkomu. Přehled léků inhibujících angioneogenezi jsme uvedli v přechozích publikacích [1–3].

Interferon α byl jedním z prvních léků s prokázaným antiangiogenním působením, má však svoje nežádoucí účinky, což omezuje délku jeho podávání.

Talidomid, který se osvědčil v léčbě mnohočetného myelomu, je přínosný také pro léčbu cévních malformací,

jak dokladují četné publikace i z nedávné doby [4–8]. Lenalidomid má sice menší antiangiogenní účinek než talidomid, ale je použitelný taktéž pro léčebné ovlivnění cévních dysplazií a angiomů, jak dokladuje literatura [9–11]. Výhodou lenalidomidu oproti talidomidu je absence neuropatie, a proto byl lenalidomid po určitý čas součástí léčby našeho pacienta.

Nicméně když došlo při uvedené léčbě (zoledronat, talidomid, interferon) k progresi onemocnění, hledali jsme intenzivně další lék, který by zmírnil krvácení a zmenšil počet nutných krevních převodů. Jednoznačným přínosem byl oktreotid. Jeho příznivý účinek při krvácení z cévních malformací v oblasti zažívacího traktu popisují četné publikace [12–16].

Pravidelné aplikace nízké dávky cyklofosfamidů (metronomické dávkování) popisuje hlavně pediatriká literatura jako přínosné pro léčbu angiomů a cévních dysplazií [17–21].

Proto jsme po 4 měsíce testovali aplikaci cyklofosfamidů i u našeho pacienta, ale konstatovali jsme, že léčba cyklofosfamidem pro něj nebyla žádným přínosem. Fakt je, že literární informace popisují jeho účinek u cévních malformací v dětském věku, nikoli však ve věku dospělém. Je možné, že proto u našeho dospělého pacienta na rozdíl od dětských pacientů nebyl cyklofosfamid přínosem.

Propranolol, betablokátor, je dalším lékem, u kterého literatura uvádí přínos pro léčbu hemangiomů a cévních dysplazií [22–25]. Uvedené publikace však také popisují jeho efekt u pediatrických pacientů, nikoliv u dospělých. Je možné, že je u dospělých jedinců mechanismus angioneogeneze jiný, a proto u našeho pacienta nebyl propranolol žádným přínosem a jeho podávání bylo po 4 měsících testování ukončeno.

Léčba angiomatózy inhibitory receptoru pro VEGFR a obzvláště inhibitory nové generace je vzhledem k nízké incidenci onemocnění ještě poměrně málo prozkoumána. Bevacizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže na cirkulující vaskulární endotelový růstový faktor A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A). Dochází tak k bloádě intracelulární signální dráhy, jejíž vedení do buněčného jádra zprostředkovává ligand VEGF-A pomocí receptorů označených jako VEGFR-1 a VEGFR-2. Jelikož bevacizumab blokuje pouze VEGF-A, může u této protilátky vzniknout rezistence. Značený bevacizumab (^{89}Zr bevacizumab) lze použít k vizualizaci cévních malformací při PET/CT vyšetření [26]. Poměrně četné jsou publikace, které pozitivně hodnotí nitrooční aplikaci bevacizumabu v případě očního krvácení z nitroočních cévních malformací. Dále je lokální léčba bevacizumabem prospěšná pacientům s Rendu-Oslerovou chorobou a s častými epistaxemi. Bevacizumab byl však použit i u pacientů s velkými symptomatickými hemangiomy v jiných lokalizacích, např. při postižení jater a trávicího traktu [27–33]. Tyto pozitivní zkušenosti, popsané v literatuře, a naše vlastní zkušenosti s lokální aplikací bevacizumabu u pacientů s krvácením při nemoci Rendu-Osler, nás vedly

k prvnímu systémovému podání bevacizumabu u pacienta s angiomatózou. Efekt stabilizace choroby po dobu 24 měsíců byl uspokojivý. Nicméně po 2 letech přestala být nemoc tímto lékem tlumena, dle CT zobrazení došlo k progresi infiltrátů.

Novým, a ještě účinnějším blokátorem angiogeneze, je aflibercept, lék používaný u některých solidních tumorů.

Přínos tohoto léku byl popsán při léčbě očních cévních dysplazií [34,35].

Kritický stav pacienta s progresí po předchozím klinickém období navozeném bevacizumabem nás vedl k podání afliberceptu. Aflibercept je lék inhibující angiogenezi zcela jiným mechanismem než bevacizumab. Aflibercept vychytává VEGF volným (cirkulujícím) receptorem, respektive jeho extracelulární doménou navázanou na vhodný nosič. Aflibercept působí jako falešný (decoy) receptor, který váže VEGF-A a příbuzné ligandy PlGF a VEGF-B s vyšší afinitou, než mají přirozené receptory. Aflibercept (VEGF trap, tzn. „VEGF-past“) je rekombinantní, plně humánní, solubilní fúzní protein, který se skládá z extracelulární domény lidského VEGFR1 a VEGFR2 a z Fc části fragmentu lidského imunoglobulinu IgG1. Aflibercept tak blokuje všechny izoformy VEGF-A, VEGF-B a PlGF, čímž brání aktivaci VEGFR-1 a VEGFR2 nepřítomností těchto volných ligandů. Tímto způsobem dochází ke snížené proliferaci endotelových buněk, a tím k inhibici růstu nových cév, které jsou nutné jak pro růst nádoru, tak pro progresi angiomatózy.

V červnu roku 2017 je pacient léčen afliberceptem 24 měsíců a stále má velmi dobrou léčebnou odpověď. Choroba je dle CT stabilizována, infiltrátů nepřibývá a nejsou známky krvácení a anemického syndromu. Od července roku 2016 do května roku 2017 nebyla nutná punkce výpotku ani hospitalizace a ani podání transfúzí. Nežádoucí účinky této léčby jsou v literatuře popsány, patří mezi ně proteinurie, která je ale zvládnutelná, jak potvrzuje i náš případ. I po snížení dávky po zvládnutí toxicity (proteinurie) má léčba stále dobrý efekt a pro pacienta je přínosem.

Nyní již zvažujeme, jaký lék bychom mohli aplikovat v případě progresie léčby. Dalším zvažovaným preparátem je v případě selhání léčby hemangiomatózy u tohoto pacienta preparát regorafenib nebo TAS 102, preparát Lonsurf.

Zkušenosti s anti VEGFR léčbou při léčbě nádorů se samozřejmě nedají vždy a naplno využít u léčby benigních chorob. Podání léků blokujících vaskulární endotelální růstový faktor či jeho receptor (VEGF nebo VEGFR) jsou jednou z možností, kterou lze u velmi vzácných angioproliferativních a angiodyplastických onemocnění využít [36].

Závěry pro praxi

Léčba krvácejících cévních malformací, angiodyplazií a hemangiomatózy vyžaduje vždy multioborovou spolupráci. Vždy se zvažuje cílená lokální léčba (laser, embolizace, radioterapie).

Pokud cílená lokální léčba problém neodstraní, je nutno použít medikamentózní léčbu.

Z klinického pohledu lze léky používané pro cévní malformace, angiodyplazie a hemangiomatózu rozdělit na:

- léky používané do objevu léků blokujících aktivitu vaskulárního endotelálního růstového faktoru a jeho receptoru a
- léky po zavedení blokátorů účinku vaskulárního endotelálního růstového faktoru

Z léků první skupiny byl po určitou dobu účinný interferon α , talidomid a lenalidomid. Jako neúčinný se u tohoto pacienta ukázal cyklofosfamid i propranolol.

Z nových léků blokujících účinek vaskulárního endotelálního faktoru nebo jeho receptoru měl u našeho pacienta přínos bevacizumab, pozitivní účinek léčby trval 2 roky. Progrese onemocnění po 2leté léčbě bevacizumabem byla zvládnuta preparátem aflibercept.

V léčbě očních cévních malformací jsou bevacizumab i aflibercept již leta známý. Lze je však použít také při mnohočetné angiomatóze.

Text byl vytvořen na podporu: MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Literatura

1. Adam Z, Křikavová L, Krejčí M et al. Léčba mnohočetné angiomatózy postihující skelet, břišní i hrudní dutinu interferonem α , talidomidem a zoledronatem. Vnitř Lék 2008; 54(6): 553–564.
2. Adam Z, Pour L, Krejčí M et al. Úspěšná léčba angiomatózy talidomidem a interferonem α . Popis pěti případů a přehled léčby angiomatózy a proliferujících hemangiomů. Vnitř Lék 2010; 56(8): 810–824.
3. Adam Z, Pour L, Matýšková M et al. Markery chronické diseminované intravaskulární koagulace u pacienta se mnohočetnou angiomatózou v průběhu antiangiogenní léčby: interferon α , talidomid a lenalidomid. Vnitř Lék 2012; 58(2): 145–153.
4. Invernizzi R, Quaglia F, Klersy C et al. Efficacy and safety of talidomide for the treatment of severe recurrent epistaxis in hereditary haemorrhagic telangiectasia: results of a non-randomised, single-centre, phase 2 study. Lancet Haematol 2015; 2(11): e465–e473. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00195-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00195-7)>.
5. Boey JP, Hahn U, Sagheer S et al. Thalidomide in angiodyplasia-related bleeding. Intern Med J 2015; 45(9): 972–976. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/imj.12850>>.
6. Engelen ET, van Galen KP, Schutgens RE. Thalidomide for treatment of gastrointestinal bleedings due to angiodyplasia: a case report in acquired von Willebrand syndrome and review of the literature. Haemophilia 2015; 21(4): 419–429. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hae.12701>>.
7. Heidt J, Langers AMJ, van der Meer et al. Thalidomide as treatment for digestive angiodyplasias. Nederlands J Med 2006; 64(11): 425–428.
8. Bauditz J. Effective treatment of gastrointestinal bleeding with thalidomide – Chances and limitations. World J Gastroenterol 2016; 22(11): 3158–3164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i11.3158>>.
9. Lu L, Payvandi F, Wu L et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. Microvasc Res 2009; 77(2): 78–86. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2008.08.003>>.
10. Bowcock SJ, Patrick HE. Lenalidomide to control gastrointestinal bleeding in hereditary haemorrhagic telangiectasia: potential

implications for angiodysplasias? *Br J Haematol* 2009; 146(2): 220–222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07730.x>>.

11. Sumrall A, Fredericks R, Berthold A et al. Lenalidomide stops progression of multifocal epithelioid hemangioendothelioma including intracranial disease. *J Neurooncol* 2010; 97(2): 275–277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11060-009-0017-z>>.

12. Martins NB, Chaput KJ, Stawicki SP et al. Octreotide as an adjunct in the management of arterial gastrointestinal bleeding: Should it be considered in refractory cases of obscure origin? *Int J Crit Illn Inj Sci* 2017; 7(1): 8–11. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/IJCIIS.IJCIIS_14_17>.

13. Beg S, Ragunath K. Review on gastrointestinal angiodysplasia throughout the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017; 31(1): 119–125. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.11.004>>.

14. Grooteman KV, van Geenen EJ, Drenth JP. Multicentre, open-label, randomised, parallel-group, superiority study to compare the efficacy of octreotide therapy 40 mg monthly versus standard of care in patients with refractory anaemia due to gastrointestinal bleeding from small bowel angiodysplasias: a protocol of the OCEAN trial. *BMJ Open* 2016; 6(9): e011442. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011442>>.

15. Iannone A, Principi M, Barone M et al. Gastrointestinal bleeding from vascular malformations: Is octreotide effective to rescue difficult-to-treat patients? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40(4): 373–377. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2016.02.003>>.

16. Holleran G, Hall B, Breslin N et al. Long-acting somatostatin analogues provide significant beneficial effect in patients with refractory small bowel angiodysplasia: Results from a proof of concept open label mono-centre trial. *United European Gastroenterol J* 2016; 4(1): 70–76. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2050640614559121>>.

17. Lakkis Z, Kim S, Delabrousse E et al. Metronomic cyclophosphamide: an alternative treatment for hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *J Hepatol* 2013; 58(6): 1254–1257. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.043>>.

18. Fukushima H, Kudo T, Fukushima T et al. An infant with life-threatening hemangioma successfully treated with low-dose cyclophosphamide. *Pediatr Int* 2011; 53(6): 1073–1075. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03452.x>>.

19. Wilson MW, Hoehn ME, Haik BG et al. Low-dose cyclophosphamide and interferon alfa 2a for the treatment of capillary hemangioma of the orbit. *Ophthalmology* 2007; 114(5): 1007–1011.

20. Gottschling S, Schneider G, Meyer S et al. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(2): 239–242.

21. Hurvitz SA, Hurvitz CH, Sloninsky L et al. Successful treatment with cyclophosphamide of life-threatening diffuse hemangiomatosis involving the liver. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(6): 527–532.

22. Léaute-Labrière C, Boccarda O, Degruillier-Chopin C et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics* 2016; 138(4). pii: e20160353. Dostupné z WWW: <<http://pediatrics.aappublications.org/content/138/4/e20160353.long>>.

23. Tong S, Xu DP, Liu ZM et al. Evaluation of the efficacy and safety of topical timolol maleate combined with oral propranolol treatment for parotid mixed infantile hemangiomas. *Oncol Lett* 2016; 12(3): 1806–1810.

24. Ren W, Li S, Gao L et al. Low-dose propranolol for infantile hemangioma of the head and neck: Analysis of 23 consecutive

patients. *Pediatr Int* 2017; 59(2): 213–217. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ped.13109>>.

25. Cavalli R, Novotna V, Buffon RB et al. C. Multiple cutaneous and hepatic infantile hemangiomas having a successful response to propranolol as monotherapy at neonatal period. *G Ital Dermatol Venereol* 2013; 148(5): 525–530.

26. Oosting SF, van Asselt SJ, Brouwers AH et al. 89Zr-Bevacizumab PET Visualizes Disease Manifestations in Patients with von Hippel-Lindau Disease. *J Nucl Med* 2016; 57(8): 1244–1250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.115.167643>>.

27. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E et al. ELLIPSE Study: A Phase 1 study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *MAbs* 2014; 6(3): 794–799. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4161/mabs.28025>>.

28. Mitchell A, Adams LA, MacQuillan G et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl* 2008; 14(2): 210–213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.21417>>.

29. Semeraro F, Russo A, Duse S et al. Retinal angiomatosis and cystoid macular oedema in Cogan's syndrome. *Optom Vis Sci* 2011; 88(10): E1262–1236. <<http://dx.doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182271652>>.

30. Joeres S, Heussen FM, Treziak T et al. Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(11): 1597–1602.

31. Barré A, Dréanic J, Flaujac C et al. Is there a role for antiangiogenic therapy, bevacizumab, in the treatment of recurrent digestive bleeding due to angiodysplasia in Glanzmann's thrombasthenia? *Hemophilia* 2016; 22(4): e347–e348. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/hae.12977>>.

32. Marlu R, Barthelon J, Durand A et al. Long-term therapy with bevacizumab in a patient with Glanzmann's thrombasthenia and recurrent digestive bleeding due to gastrointestinal angiodysplastic lesions. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 352–353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2014.391>>.

33. Bauditz J. Angiogenesis inhibitors for treatment of angiodysplasia-related gastrointestinal bleeding. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(138): 1893–1896. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1237529>>.

34. Bauditz J, Lochs H. Angiogenesis and vascular malformations: antiangiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2007; 13(45): 5979–5984.

35. Schmid MK, Bachmann LM, Fäs L et al. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. *Br J Ophthalmol* 2015; 99(2): 141–146. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305149>>.

36. Bertoni N, Pereira LMS, Severino FE et al. Integrative meta-analysis identifies microRNA-regulated networks in infantile hemangioma. *BMC Medical Genetics* 2016; 17: 4. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12881-015-0262-2>>.

MUDr. Dagmar Brančíková, Ph.D.

✉ brancikova.dagmar@fnbrno.cz

Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 5. 6. 2017

Přijato po recenzi 31. 7. 2017