

Magdalena Knetki-Wróblewska, Adam Płuzański, Maciej Krzakowski

Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nadciśnienie tętnicze a leczenie ukierunkowane molekularnie — powikłanie czy biomarker skutecznej terapii?

Hypertension and molecular targeted therapy — complication either biomarker of effective therapy?

Adres do korespondencji:

Lek. Magdalena Knetki-Wróblewska
 Klinika Nowotworów Płuca
 i Klatki Piersiowej
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
 Tel.: +48 (22) 546 27 39
 Faks: +48 (22) 546 23 36
 e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

STRESZCZENIE

W ostatnich latach zarejestrowano kilka leków ukierunkowanych molekularnie, które blokują kluczową dla procesu rozwoju nowotworu neoangiogenezę. Nadciśnienie tętnicze jest typowym powikłaniem obserwowanym w czasie stosowania leków antyangiogennych — częstość występowania jest zmienna (może dotyczyć nawet 80% chorych). Źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze stanowi nie tylko czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i narządowych, ale może stać się przyczyną przerwania leczenia. Konieczna jest więc właściwa diagnostyka i terapia tego powikłania. Jednocześnie zaobserwowano, że wystąpienie nadciśnienia tętniczego wtórnie do leczenia antyangiogennego koreluje z większym prawdopodobieństwem korzyści klinicznej u części chorych. Problemem pozostaje określenie chorych, u których dojdzie do wystąpienia wspomnianego powikłania. Dotychczas nie zidentyfikowano wiarygodnych biomarkerów mogących wskazać populację chorych odnoszących korzyść z terapii antyangiogennej lub biomarkerów jednoznacznie korelujących z rozwojem nadciśnienia tętniczego. Ponadto, nie określono dotychczas uniwersalnego algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego iatrogennego nadciśnienia tętniczego. Kwalifikacja chorych do leczenia powinna być prowadzona z uwzględnieniem innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i chorób współistniejących. Wobec coraz większej liczby leków o tym mechanizmie działania stosowanych w leczeniu nowotworów istotne jest ustalenie strategii postępowania i potwierdzenie obserwacji dotyczących predykcyjnej wartości nadciśnienia tętniczego w badaniach prospektywnych.

Słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leki antyangiogenne, czynnik predykcyjny

ABSTRACT

A few molecular-targeted drugs that inhibit neoangiogenesis were implemented last years. Hypertension is a common side effect of treatment with antiangiogenic agents, and may affect up to 80% of patients. Poorly controlled hypertension is a recognized risk factor for cardiovascular and organ complications and should be diagnosed and treated properly. On the other hand it is observed that hypertension induced by antiangiogenic therapy is associated with higher probability of clinical benefit in some patients.

It still remains difficult to indicate patients in which the arterial hypertension is likely to occur. No reliable biomarkers which may select this population or clearly correlate with development of hypertension have been identified. Universal algorithms of diagnosis and treatment of iatrogenic hypertension are not available.

Cardiovascular risk factors and other comorbidities should be considered before decision about antiangiogenic therapy. Due to increasing number of drugs with this mechanism of action it is important to create algorithms of diagnosis and treatment. Prospective randomized trials may be crucial to determine predictive value of arterial hypertension induced by angiogenesis inhibitors.

Key words: arterial hypertension; antiangiogenic agents; predictive factor

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 6: 279–291

Wstęp

Nadciśnienie tętnicze jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych w populacji osób dorosłych — częstość występowania szacuje się na 42% u mężczyzn i 33% u kobiet [1]. W związku z tym, że nadciśnienie tętnicze stanowi uznany czynnik ryzyka powikłań narządowych i sercowo-naczyniowych (np. niewydolność serca, zawał serca, udar mózgu lub niewydolność nerek) rekomenduje się, aby przesiewowymi pomiarami ciśnienia objąć wszystkie osoby dorosłe, a pomiarów dokonywać przynajmniej raz w roku [2]. Jednocześnie nadciśnienie tętnicze jest często opisywanym powikłaniem terapii ukierunkowanych molekularnie o działaniu antyangiogennym. W ostatnich latach znalazło swoje zastosowanie w praktyce klinicznej kilka leków o tym mechanizmie działania (np. sunitynib, sorafenib i bewacyzumab). Z jednej strony nadciśnienie tętnicze stanowi zagrożenie w szczególności dla chorych w wieku starszym i obciążonych czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, ale z drugiej pojawiły się doniesienia o jego wartości predykcyjnej.

Praca stanowi krótki przegląd doniesień dotyczących jatrogennego nadciśnienia tętniczego w przebiegu leczenia antyangiogennego ze szczególnym uwzględnieniem informacji na temat wartości predykcyjnej tego powikłania.

Neoangiogeneza

Analiza procesów wzrostu nowotworów wykazuje, że jedynie guzy o wielkości do 1–2 mm pobierają substancje odżywcze na drodze dyfuzji z otaczającego je środowiska tkankowego [3]. W dalszym etapie rozwoju nowotworu dochodzi do sekrecji czynników proangiogennych i wytworzenia sieci niedojrzałych naczyń krwionośnych umożliwiających dalszy wzrost, proliferację, migrację komórek nowotworu i tworzenie przerzutów odległych. Proces neoangiogenezy uzależniony jest od szeregu powiązań typu „ligand–receptor–przebiegnik wewnątrzkomórkowy”. Najważniejszą rolę odgrywają naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), jego receptory (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) typu 1, 2, 3 (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) oraz

związane z nimi kinazy białkowe. Oddziaływanie z procesami przekazywania wewnątrzkomórkowego stoi u podstaw metod leczenia określanych obecnie jako ukierunkowane molekularnie.

W ostatnich latach uznane miejsce w leczeniu nowotworów litych znalazły leki oddziałujące z procesem neoangiogenezy zarówno na poziomie wiązania ligandów aktywujących VEGFR (bewacyzumab), jak i oddziałujące bezpośrednio na receptory (sunitynib, sorafenib, pazopanib). Trwają aktywne badania nad wieloma nowymi cząstkami (między innymi nad aksytynibem, watalanibem, cedyranibem).

Patogeneza nadciśnienia tętniczego indukowanego przez leki antyangiogenne

Dotychczas do końca nie poznano patogeny nadciśnienia tętniczego u chorych otrzymujących leki antyangiogenne. Najczęściej przytaczaną hipotezą jest wpływ inhibitorów VEGF na zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu w ścianach naczyń krwionośnych. Aktywacja receptora VEGF-2 prowadzi do zwiększenia produkcji tlenu azotu i prostacyklin w komórkach śródbłonna naczyń [4, 5]. Endogenne tlenek azotu bierze udział w mechanizmach naczyniorozkurczowych. Zahamowanie działania VEGF i następnie zmniejszenie produkcji tlenu azotu przez śródbłonek prowadzi do zwiększenia obwodowego oporu naczyniowego oraz — w konsekwencji — wzrostu ciśnienia tętniczego [6, 7]. Inne hipotezy wskazują na rolę zwiększonego wydzielania przez komórki śródbłonna endoteliny-1 będącej peptydem o potencjalnym działaniu wazokonstrykcyjnym [8]. Jednakże endotelina-1 wpływa przede wszystkim na lokalne łożysko naczyniowe, co nie tłumaczy wzrostu systemowego ciśnienia tętniczego. Innymi potencjalnymi przyczynami nadciśnienia spowodowanego zahamowaniem działania VEGF są: zmniejszenie gęstości naczyń włosowatych, mikrokrążenia prowadzące do zwiększenia obwodowego oporu naczyniowego [9], wystąpienie mikroangiopatii zatorowej naczyń nerkowych lub inne uszkodzenie kłębuszków nerkowych powodujące zaburzenia regulacji układu renina–angiotensyna [10, 11] (tab. 1).

Tabela 1. Częstość występowania nadciśnienia indukowanego przez leki antyangiogenne**Table 1. Prevalence of arterial hypertension induced by antiangiogenic drugs**

Lek	Nowotwór	Nadciśnienie tętnicze ogółem	Toksyczność w stopniu 3. i 4.
Cedyranib (Batchelor 2010)	GBM	B.D.	13%
Aksytynib (Freuehauf 2011)	MM	43,8%	9,4%
Aksytynib (Rini 2011)	RCC	40%	B.D.
Aksytynib (Rini 2011)	RCC	57%	B.D.
Sunitynib (Motzer 2007)	RCC	24%	8%
Sunitynib (Demetri 2010)	GIST	11%	3%
Sunitynib (Raymond 2011)	PNET	26%	10%
Sunitynib (Rini 2011)	RCC	80%	B.D.
Sunitynib (Szmit 2011)	RCC	48,6%	B.D.
Sorafenib (Llovet 2008)	HCC	5%	2%
Sorafenib (Escudier 2007)	RCC	17%	4%
Bewacyzumab (Hurwitz 2004)	CRC	22,4%	8,3%
Bewacyzumab (Escudier 2007)	RCC	26%	3%
Bewacyzumab (Miller 2005)	MBC	33,5%	17,9%

GBM (*glioblastoma multiforme*) — glejak wielopostaciowy; MM (*melanoma malignant*) — czerniak złośliwy; RCC (*renal-cell cancer*) — rak nerkowo-komórkowy; GIST (*gastro-intestinal stomal tumor*) — nowotwór podścieliska przewodu pokarmowego; PNET (*pancreatic neuroendocrine tumor*) — nowotwór neuroendokryny trzustki; HCC (*hepato-cellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy; CRC (*colorectal cancer*) — rak jelita grubego; MBC (*metastatic breast cancer*) — rozsiały rak piersi; B.D. — brak danych

Bewacyzumab

Bewacyzumab jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym, które po połączeniu z VEGF uniemożliwia reakcję ligandów i receptora.

Wskazania rejestracyjne bewacyzumabu obejmują leczenie raka jelita grubego, niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa, raka piersi i raka nerkowokomórkowego. Profil działań niepożądanych występujących podczas stosowania bewacyzumabu wynika z działania hamującego proliferację naczyń krwionośnych. W trakcie leczenia obserwowano występowanie przetok przewodu pokarmowego i układu oddechowego (głównie u chorych na raka jelita grubego, ale również u chorych na nowotwory płuca i piersi). Występowanie perforacji było przyczyną zgonu w trakcie leczenia u około 1% chorych. Leczenie anti-VEGF opóźnia proces gojenia, dlatego pacjentów z niezagojonymi ranami i w okresie krótszym niż 4 tygodnie od zabiegu chirurgicznego nie kwalifikowano do większości badań III fazy. Do jednego z cięższych działań niepożądanych bewacyzumabu należy zwiększone ryzyko krwawień (w tym krwawienia do guza i krwotoki). Obserwowano krwotoki płucne prowadzące do zgonu głównie u chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka płuca, martwicą w guzie i lokalizacją centralną nowotworu [12–14]. U ponad 60% chorych leczonych bewacyzuma-

bem występuje białkomocz, natomiast u mniej niż 3% chorych stwierdza się toksyczność 3. i wyższego stopnia [15]. Według informacji pochodzących z randomizowanych badań klinicznych białkomocz występuje istotnie częściej niż w grupie kontrolnej (szczególnie u chorych otrzymujących bewacyzumab w dawce przynajmniej 10 mg/kg mc.) [16].

Nadciśnienie tętnicze indukowane bewacyzumabem

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych działań niepożądanych leczenia anti-VEGF — szacuje się, że występuje u około jednej trzeciej chorych leczonych bewacyzumabem, natomiast częstość występowania nadciśnienia w 3. i 4. stopniu nasilenia (konieczność stosowania leków przeciwnadciśnieniowych) sięga 18% [17]. Według danych pochodzących z metaanalizy badań klinicznych obejmujących grupę ponad 12 000 chorych ryzyko wystąpienia nadciśnienia u chorych leczonych bewacyzumabem wynosi 23,6% (w tym 7,9% dotyczy nadciśnienia w 3. i 4. stopniu). Ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia w 3. i 4. stopniu było istotnie statystycznie (ponad 5-krotna różnica) większe u chorych otrzymujących bewacyzumab niż w grupie kontrolnej [18]. W poprzednich analizach oceniano względne ryzyko wystąpienia nadciśnienia u chorych otrzymujących

bewacyzumab na 7,5% [19]. Wartość ta była prawdopodobnie zaniżona, gdyż w opracowaniu przyjęto inne — łagodniejsze — kryteria stwierdzenia nadciśnienia (zwiększenie o minimum 20 mm Hg ciśnienia rozkurczowego w dwóch pomiarach lub stwierdzenie wzrostu powyżej 150/100 mm Hg).

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia zależy od stosowanej dawki bewacyzumabu. W badaniach, w których bezpośrednio porównywano dwie dawki leku (7,5 mg/kg mc. i 15 mg/kg mc. oraz 3 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc.) istotnie częściej stwierdzano nadciśnienie tętnicze u chorych otrzymujących wyższą dawkę leku. Obserwowana częstość nadciśnienia 3. i 4. stopnia w grupach otrzymujących dawkę wyższą w zależności od badania wyniosła odpowiednio 20,5% (10 mg/kg mc.) i 3,2–9% (15 mg/kg mc.) w porównaniu z 0% (3 mg/kg mc.) i 0,4–6% (7,5 mg/kg mc.) [20–22]. Różnice w wartościach bezwzględnych częstości występowania nadciśnienia dla poszczególnych dawek wynikają z odmiennej charakterystyki grup chorych. W przytoczonych badaniach nadciśnienie tętnicze występowało często, jednak zagrażające życiu przełomy nadciśnieniowe odnotowano u około 1% chorych. W przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego, encefalopatii lub niekontrolowanego farmakologicznie nadciśnienia należy przerwać leczenie bewacyzumabem. Nadciśnienie jako powikłanie leczenia bewacyzumabem prowadzi do przerwania leczenia u 4% chorych [23].

Jednym z czynników ryzyka wystąpienia nadciśnienia w trakcie leczenia jest stwierdzenie wymienionego stanu w wywiadzie. U połowy chorych, u których podczas leczenia bewacyzumabem występuje nadciśnienie, stwierdza się podwyższone wartości ciśnienia w wywiadzie [24], a u około 18% leczonych z powodu nadciśnienia obserwuje się jego nasilenie podczas trwania leczenia antyangiogennej [25]. W momencie podejmowania decyzji o leczeniu bewacyzumabem konieczna jest właściwa kontrola ciśnienia tętniczego jeszcze przed włączeniem terapii antyangiogennej.

Przytoczona wartość nadciśnienia tętniczego indukowanego bewacyzumabem

Niektórzy autorzy wskazują na związek pomiędzy wystąpieniem nadciśnienia tętniczego i odpowiedzią na leczenie bewacyzumabem.

Według Stefano i wsp. wśród 72 chorych na zaawansowanego raka jelita grubego otrzymujących bewacyzumab nadciśnienie co najmniej 2. stopnia zaobserwowano u 17,6% chorych. W tej grupie u 84,6% chorych stwierdzono obiektywną odpowiedź udokumentowaną badaniami obrazowymi, podczas gdy u chorych bez wywołanego leczeniem nadciśnienia odsetek ten wynosił 42,6% (różnica znamionna). Przeprowadzona analiza przeżyć wykazała

istotne wydłużenie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby o około 7 miesięcy (odpowiednio 15,1 i 8,3 miesiąca) [26]. Retrospektywna analiza badania rejestracyjnego bewacyzumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca wykazała w grupie chorych otrzymujących chemioterapię z bewacyzumabem istotne statystycznie wydłużenie mediany przeżycia wolnego od progresji z 5,5 do 7 miesięcy i czasu przeżycia całkowitego z 11,5 miesiąca do 15,9 miesiąca w przypadku wystąpienia nadciśnienia po pierwszym cyklu leczenia [27].

Inhibitory kinaz tyrozynowych

Inhibitory kinaz tyrozynowych stanowią grupę doustnych leków ukierunkowanych na receptory związane z aktywnością kinazy tyrozynowej. Wykazano, że w proces angiogenezy są zaangażowane nie tylko szlaki przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowego związane z receptorami dla VEGF, ale — między innymi — również dla płytkowego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*). Blokowanie szlaków odgrywa istotną rolę w hamowaniu rozwoju nowotworu [28]. Badano wiele tak zwanych inhibitorów wielokinazowych, z których niektóre znalazły zastosowanie w leczeniu nowotworów litych (tab. 2).

Sunitynib

Sunitynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych o wielokierunkowym działaniu.

Tabela 2. Cele molekularne dla inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI)

Table 2. Molecular target for tyrosine kinase inhibitors (TKI)

TKI	Cele molekularne [28]
Aksytynib	VEGFR, PDGFR, C-KIT
BIBF 1120	VEGFR, FLT-3, PDGFR, FGFR,
Cedyranib	VEGFR, C-KIT, PDGFR, FLT-3
Motesanib	VEGFR, C-KIT, RET, PDGFR
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, C-KIT, FGFR
Sorafenib	Raf, VEGFR, PDGFR, C-KIT
Sunitynib	VEGFR, PDGFR, C-KIT, FLT-3, RET, CSF-1R
Wandetanib	VEGFR-2, VEGFR-3, RET, EGFR

VEGFR (*vascular endothelial growth factor receptor*) — receptor dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyń; PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) — receptor dla płytkowego czynnika wzrostu; c-KIT — receptor dla czynnika wzrostu komórek pnia; CSF-1R (*colony stimulating factor 1 receptor*) — receptor czynnika stymulującego powstawanie kolonii; FLT-3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*) — kinaza tyrozynowa podobna do FMS-3

Opisano aktywność leku wobec receptorów dla płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów dla czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3) oraz receptorów czynnika komórek pnia (KIT) i kinazy tyrozynowej podobnej do FMS-3 (FLT3, *FMS-like tyrosine kinase 3*) [29].

Sunitynib jest zarejestrowany do leczenia raka nerkowokomórkowego [30], guzów podścieliskowych przewodu pokarmowego [31] i wysokozróżnicowanych guzów neuroendokrynnych trzustki [29].

Standardowa dobową dawką sunitynibu wynosi 50 mg (lek stosowany w dniach 1.–28., następnie 14 dni przerwy). Dla chorych z rozpoznaniem neuroendokrynnych nowotworów trzustki zarejestrowana dawka wynosi 37,5 mg w dawkowaniu ciągłym.

Nadciśnienie tętnicze indukowane sunitynibem

Opisano charakterystyczny dla leku profil toksyczności [32]. Najczęściej obserwowano uczucie zmęczenia, biegunkę, nudności i wymioty (25–53% chorych). Charakterystyczne są zespół ręka–stopa (20%), niedoczynność tarczycy (14%) i zaburzenia parametrów biochemicznych pod postacią hipofosfatemii, hiperurykemii, wzrostu stężenia lipazy i transaminaz (do 50% chorych). Ponadto, u większości chorych obserwuje się toksyczność hematologiczną (zazwyczaj nieistotna klinicznie).

Odrębnym zagadnieniem pozostaje kardiotoxyczność sunitynibu. Opisano powikłania pod postacią zastoinowej niewydolności krążenia, zaburzeń rytmu, niejawnych klinicznie zmian w zapisie elektrokardiograficznym, zawału serca lub epizodów zatorowo-zakrzepowych [33].

Najszerzej omawianym w piśmiennictwie problemem jest indukowane leczeniem nadciśnienie tętnicze. Przeanalizowano grupę 5000 chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego oraz nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy otrzymywali sunitynib w ramach 13 prospektywnych badań II i III fazy (metaanaliza nie objęła chorych z rozpoznaniem nowotworów neuroendokrynnych trzustki) [34]. Wykazano, że nadciśnienie tętnicze indukowane sunitynibem (w tym nadciśnienie 3. i 4. stopnia) występowało istotnie częściej u chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego niż w przebiegu innych nowotworów (25,9% vs. 19,6% i 8,3% vs. 5,3% — odpowiednio dla 3. i 4. stopnia). Wykazano istotnie wyższe ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia u chorych na raka nerkowokomórkowego niż u chorych na nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego (8,2 vs. 1,42). Autorzy tłumaczą zależność wysokim stężeniem VEGF u chorych na jasnokomórkowego raka nerki (chorzy z wymienionym typem histologicznym stanowili ponad 90% populacji badanej).

Ponadto u chorych na raka nerkowokomórkowego istotnie częściej obserwowano dysfunkcję nerek definiowaną wzrostem stężenia kreatyniny (65,6% vs. 12,4% chorych z rozpoznaniem nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego).

Wydaje się, że uszkodzenie nerek jest jednym z elementów patogenezy rozwoju nadciśnienia tętniczego indukowanego sunitynibem. Nadciśnienie tętnicze prowadzi do destrukcji miąższu nerki, ale sunitynib, wpływając na receptory dla VEGF obecne na podocytach, kłębuszkach i cewkach nerkowych, działa również bezpośrednio nefrotoksycznie [34].

Predykcyjne znaczenie nadciśnienia tętniczego indukowanego sunitynibem

W ostatnich latach zaobserwowano, że nadciśnienie tętnicze indukowane sunitynibem jest nie tylko powikłaniem jatrogennym, ale może stanowić kliniczny biomarker skuteczności leczenia. Opublikowano kilka doniesień, w których retrospektywnie oceniono korelację pomiędzy wynikami leczenia sunitynibem i jatrogennym nadciśnieniem tętniczym.

Największą grupę chorych leczonych z powodu raka nerkowokomórkowego oceniono w metaanalizie opublikowanej w 2011 roku [35]. Przeanalizowano łącznie grupę 4917 chorych. Pomiarów ciśnienia dokonywano w 1. i 28. dniu każdego cyklu leczenia, a nadciśnienie definiowano jako wzrost wartości ciśnienia skurczowego równego lub wyższego od 140 mm Hg i rozkurczowego powyżej 90 mm Hg. Powyższe wartości progowe są zbliżone z wartościami przyjętymi przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego [2]. Nadciśnienie tętnicze zaobserwowano u 58% chorych (wzrost ciśnienia skurczowego) i 48% chorych (wzrost ciśnienia rozkurczowego) po pierwszym cyklu leczenia i aż u 80% chorych (wzrost ciśnienia skurczowego) i 68% (wzrost ciśnienia rozkurczowego) po drugim cyklu leczenia.

U chorych, u których odnotowano indukowane leczeniem nadciśnienie tętnicze (brano pod uwagę najwyższą uzyskaną wartość), uzyskano istotnie lepsze wyniki terapii w odniesieniu do wszystkich analizowanych parametrów (wskaźniki odpowiedzi i przeżycia) (tab. 3).

Analizowano też powikłania narządowe jatrogenne nadciśnienia tętniczego (średnie wartości powyżej 140/90 mm Hg) i wykazano jedynie zwiększoną częstość powikłań nerkowych, a w tym niewydolności nerek (łącznie nefrotoksyczność obserwowano u 5% vs. 3% chorych w grupach kontrolnych).

Istotnym problemem związanym z leczeniem hipotensyjnym chorych z nadciśnieniem tętniczym, którego przyczyną była terapia sunitynibem, była ocena wpływu na skuteczność działania przeciwnowotworowego.

Tabela 3. Wpływ nadciśnienia tętniczego na parametry odpowiedzi na leczenie

Table 3. Influence of arterial hypertension on response parameters

	SBP*			DBP*		
	≥ 140 mm Hg	< 140 mm Hg		≥ 90 mm Hg	< 90 mm Hg	
ORR	54,8%	8,7%	p < 0,001	57,3%	24,6%	p < 0,001
PFS (mies.)	12,5	2,5	p < 0,001	13,4	5,3	p < 0,001
OS (mies.)	30,9	7,2	p < 0,001	32,2	14,9	p < 0,001

*definiowane jako maksymalna stwierdzona wartość; SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe krwi; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie rozkurczowe krwi; ORR (*overall response rate*) — współczynnik odpowiedzi obiektywnych; PFS (*progression-free survival*) — czas przeżycia wolnego od progresji; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego

Porównano wyniki chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego przed rozpoznaniem raka nerki z wynikami chorych, u których konieczne było leczenie hipotensyjne dopiero w trakcie stosowania sunitynibu. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, stwierdzono natomiast, że w grupie chorych otrzymujących leczenie hipotensyjne przed terapią z powodu raka nerki mediana czasu przeżycia całkowitego była istotnie dłuższa (31,8 vs. 21,4 miesiąca, p < 0,001). Autorzy doniesienia nie znajdują jednoznacznego wyjaśnienia wymienionej obserwacji [36].

Podobne wyniki wskazujące na predyktoryjne znaczenie jatrogenne nadciśnienia tętniczego przedstawiono we wcześniejszych doniesieniach opartych na retrospektywnych analizach niewielkich grup chorych.

Na podstawie obserwacji prowadzonych w grupie 40 chorych leczonych sunitynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wykazano, że chorzy z jatrogennym nadciśnieniem tętniczym (2. i 3. stopień) odnieśli istotnie większą korzyść kliniczną w zakresie odsetka odpowiedzi obiektywnych [37].

W innej populacji (64 chorych) leczonych sunitynibem z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego zaobserwowano, że jatrogenne nadciśnienie tętnicze stanowi czynnik predyktoryjny w odniesieniu do czasu do progresji choroby [38]. Chorych podzielono na dwie podgrupy — do jednej zakwalifikowano chorych z nadciśnieniem tętniczym leczonym już przed rozpoczęciem terapii raka nerkowokomórkowego oraz chorych, u których zaobserwowano jatrogenne nadciśnienie tętnicze z wartościami powyżej 150/100 mm Hg; do drugiej grupy zakwalifikowano pozostałych chorych, u których przed lub w trakcie stosowania sunitynibu nie występowało nadciśnienie tętnicze. Wykazano, że jatrogenne nadciśnienie tętnicze obok stopnia sprawności (stopień 0 vs. 1. lub wyższego) stanowi niezależny czynnik predyktoryjny dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (p = 0,0030).

Wydaje się, że korzyść kliniczną z leczenia sunitynibem odnoszą zarówno chorzy podczas pierwszej, jak i drugiej linii postępowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Opublikowano wyniki

obserwacji grupy 111 pacjentów leczonych sunitynibem po niepowodzeniu immunoterapii [39]. Nadciśnienie tętnicze indukowane sunitynibem rozpoznawano, gdy wartości przekroczyły 140/90 mm Hg (pomiar dokonywane w warunkach domowych oraz w ośrodku onkologicznym). U chorych z wcześniej rozpoznany nadciśnieniem tętniczym wymagano ustabilizowania parametrów na poziomie poniżej 140/90 mm Hg przed rozpoczęciem stosowania sunitynibu. Wzrost wartości ciśnienia tętniczego zaobserwowano u 48,6% chorych (wszyscy pacjenci w czasie pierwszego cyklu leczenia). Zastosowanie właściwego postępowania hipotensyjnego umożliwiło stabilizację parametrów, co pozwoliło na uniknięcie redukcji dawki leku w analizowanej populacji. Na podstawie retrospektywnej analizy wykazano istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu przeżycia całkowitego w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym sunitynibem — odpowiednio: czas przeżycia wolnego od progresji 550 vs. 123 dni (p < 0,00001) i czas przeżycia całkowitego 751 vs. 178 dni (p < 0,00001). Nie zaobserwowano, aby nadciśnienie tętnicze indukowane leczeniem zwiększało ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Wśród chorych z jatrogennym nadciśnieniem tętniczym obserwowano korzyść kliniczną, niezależnie od wstępnego współwystępowania nadciśnienia przed leczeniem lub pojawienia się go w czasie leczenia. Największą korzyść z leczenia sunitynibem pod względem wskaźników przeżycia odnotowano w grupie chorych z jatrogennym nadciśnieniem tętniczym, którym podawano 3 leki hipotensyjne.

Cedyranib

Cedyranib jest doustnym inhibitorem szlaków przekazywania wewnątrzkomórkowego związanych z receptorami dla VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3). Oddziałuje również na PDGFR-β i PDGFR-α [40]. Skuteczność i bezpieczeństwo leku oceniano u chorych z rozpoznaniem różnych nowotworów litych (rak jelita grubego, rak nerki, rak trzustki i mięsaki tkanek miękkich). Wyniki dotychczasowych

badania nie stały się podstawą do zmiany standardów terapeutycznych, opublikowano natomiast interesujące dane dotyczące nadciśnienia tętniczego indukowanego leczeniem.

Grupę 126 chorych podzielono na 4 subpopulacje pod względem dawki cedyranibu oraz faktu zastosowania lub nie profilaktyki pierwotnej nadciśnienia tętniczego. W ramach profilaktyki podawano leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych, a leczenie rozpoczynano 7 dni przed chemioterapią lub w dniu chemioterapii (wartości ciśnienia tętniczego wyjściowo równe lub niższe od 110/70 mm Hg). Konieczność redukcji dawki cedyranibu w obu grupach była podobna, jednak istotnie rzadziej wystąpiło ciężkie nadciśnienie tętnicze (wzrost ciśnienia skurczowego równy lub wyższy od 180 mm Hg i/lub wzrost ciśnienia rozkurczowego równy lub wyższy od 110 mm Hg) — w grupie chorych stosujących profilaktykę obserwowano nadciśnienie u jednego chorego, podczas gdy w grupie, w której nie stosowano profilaktyki, u 18 chorych.

Oceniono również predykcyjne znaczenie nadciśnienia tętniczego indukowanego cedyranibem u chorych leczonych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca [41]. Analizowano grupę 296 chorych w stopniu zaawansowania IIIB/IV w badaniu, które zakładało podanie sześciu cykli 2-lekowej chemioterapii [paklitaksel 200 mg/m² i karboplatyna dla pola pod krzywą stężeń (AUC, *area under curve*) 6] oraz cedyranibu lub placebo (podawanie cedyranibu kontynuowano również po zakończeniu chemioterapii aż do wystąpienia progresji choroby lub toksyczności). Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano w ośrodku onkologicznym co tydzień przez 3 cykle leczenia i następnie co 3 tygodnie. Nadciśnienie tętnicze indukowane leczeniem definiowano na podstawie typowych kryteriów (dla chorych z nadciśnieniem istniejącym przed leczeniem jakkolwiek intensyfikacja leczenia hipotensyjnego oznaczała już 3. stopień nasilenia). Wykazano, że u chorych otrzymujących cedyranib nadciśnienie tętnicze wystąpiło istotnie częściej (68% vs. 45% chorych w grupie kontrolnej; $p < 0,0001$); ponadto dobry stan sprawności (stopień 0) i prawidłowe stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*) stanowiły czynniki predykcyjne dla wystąpienia nadciśnienia. Przeanalizowano wyniki leczenia cedyranibem (w tym również u chorych z jatrogennym nadciśnieniem), ale nie wykazano istotnych korzyści pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi lub czasu przeżycia. Analiza czasu przeżycia ogólnego całej populacji (w tym chorzy, którzy nie otrzymywali cedyranibu) wskazała natomiast, że nadciśnienie tętnicze jest niezależnym czynnikiem korzystnym rokowniczo. Interesującą obserwacją autorzy tłumaczą między innymi działaniem paklitakselu, który wykazuje aktywność antyangiogenną.

Aksytynib

Aksytynib jest doustnym lekiem oddziałującym na receptory VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3 oraz PDGFR i C-KIT [42]. Aktywność leku w monoterapii oceniano przede wszystkim u chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego, a także u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i rakiem tarczycy. Wyniki dotychczasowych badań nie stały się podstawą do rejestracji leku, jednak niektóre dane są obiecujące.

W postaci zjazdowego doniesienia przedstawiono wyniki badania III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie 723 chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego (aksytynib w II linii leczenia porównano z sorafenibem) [43]. Wykazano przewagę aksytynibu pod względem odsetka obiektywnych odpowiedzi (19,4% vs. 9,4%; $p = 0,0001$) i czasu do progresji (6,7 miesiąca vs. 4,7 miesiąca; $p < 0,0001$). Profil toksyczności był akceptowalny, aczkolwiek w grupie chorych otrzymujących aksytynib nadciśnienie tętnicze obserwowano u 40% badanych. Do innych działań niepożądanych należały zmęczenie, dysfonia i niedoczynność tarczycy. Autorzy badania wnioskują, że aksytynib może stać się nową opcją terapeutyczną dla chorych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia raka nerkowokomórkowego.

Retrospektywnie oceniono znaczenie nadciśnienia tętniczego indukowanego aksytynibem u 238 chorych leczonych w ramach 5 prospektywnych badań II fazy (chorzy z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, czerniaka, raka tarczycy) [44]. Do badań włączano jedynie chorych bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego (powyżej 140/90 mm Hg). Pomiarów ciśnienia tętniczego dokonywano codziennie w warunkach domowych, a dodatkowo co 4 tygodnie w ośrodku onkologicznym (u chorych z rakiem nerkowo-komórkowym co 2 tygodnie przez pierwsze 3 miesiące leczenia), przy czym dla analizy kluczowe było wystąpienie wzrostu wartości ciśnienia rozkurczowego powyżej 90 mm Hg. Na podstawie wcześniejszych badań uznano ciśnienie rozkurczowe za wskaźnik bardziej wiarygodny i stabilny (ponadto wykazywano wcześniej jego wartość predykcyjną w odniesieniu do skuteczności terapii aksytynibem) [45].

W analizie całej populacji wykazano, że u chorych, u których wystąpił wzrost wartości ciśnienia rozkurczowego, istotnie mniejsze było ryzyko zgonu (obniżenie ryzyka o 45%) oraz odsetek obiektywnych odpowiedzi (zwiększenie o 32%). Istotną korzyść pod względem czasu przeżycia wolnego od progresji obserwowano jedynie u chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego (16,5 vs. 6,4 miesiąca; $p = 0,019$). Leczenie hipotensyjne nie miało wpływu na uzyskanie korzyści klinicznej. Retrospektywny charakter analizy oraz zróżnicowanie badanej populacji ogranicza wartość

przedstawionych wyników, ale stanowi podstawę do przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań. Pozostaje też do rozstrzygnięcia kwestia, czy wartość ciśnienia rozkurczowego jest wiarygodnym parametrem o wartości predykcyjnej.

Sorafenib

Sorafenib jest doustnym inhibitorem wielokina-zowym. Oddziałuje między innymi poprzez wszystkie receptory VEGF oraz PDGF- β , FLT-3 i C-KIT. Obecnie lek jest zarejestrowany w raku nerkowokomórkowym po niepowodzeniu immunoterapii oraz w zaawansowanym raku wątrobowokomórkowym. Profil toksyczności sorafenibu obejmuje powikłania hematologiczne i inne — najczęściej występują zmiany skórne, w tym zespół ręka–stopa (do 40% chorych), biegunka (43%) i zmęczenie (37%) [22].

Przeanalizowano częstość występowania nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych sorafenibem w ramach badań II i III fazy [19]. Oceniono grupę 4599 chorych leczonych sorafenibem z powodu raka nerkowokomórkowego, niedrobnokomórkowego raka płuca, czerniaka, mięsaków tkanek miękkich i guzów neuroendokrynnych. W całej populacji częstość występowania nadciśnienia tętniczego obserwowano u 23,4% (w tym nadciśnienie w 3. i 4. stopniu nasilenia u 5,7%). Nie wykazano — podobnie jak w przypadku sunitynibu — większego ryzyka wystąpienia nadciśnienia tętniczego u chorych z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego.

Zaobserwowano, że nadciśnienie tętnicze indukowane sorafenibem pojawia się już w pierwszym dniu leczenia [46]. Obserwacja może potwierdzać rolę wczesnego hamowania syntezy czynników wazodylatacyjnych (tlenek azotu) w indukowaniu nadciśnienia tętniczego przez sorafenib i inne leki o podobnym mechanizmie działania.

Analizowano również predykcyjną rolę nadciśnienia tętniczego indukowanego sorafenibem. Dotychczas nie opublikowano wyników badań prospektywnych i dostępne są jedynie retrospektywne obserwacje niewielkich grup chorych leczonych z powodu raka nerkowokomórkowego [47]. Istotnie częściej odnosili korzyść kliniczną chorzy, u których obserwowano wartości nadciśnienia tętniczego równe lub wyższe niż odpowiadające kryteriom toksyczności 2. stopnia. Obiektywną odpowiedź i stabilizację zmian obserwowano u 88,2% chorych, a u 52,9% korzyść kliniczna utrzymywała się przez ponad 6 miesięcy (informacje dotyczyły chorych leczonych sorafenibem i sunitynibem oraz bewacyzumabem; nie obserwowano różnic wynikających z rodzaju i linii leczenia). Odnotowano także tendencję do wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby.

Algorytm postępowania

Nadciśnienie tętnicze stanowi istotny problem podczas leczenia zorientowanego na szlaki związane z VEGFR. U części chorych nadciśnienie tętnicze pojawia się dopiero po włączeniu leczenia, u części chorych z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem zachodzi konieczność intensyfikacji leczenia hipotensyjnego. Dotychczas nie ustalono jednak jednoznacznych zaleceń dotyczących diagnostyki, monitorowania i terapeutycznego postępowania, a wnioskowanie oparte na dostępnym piśmiennictwie jest trudne z uwagi na różnorodność przyjętych strategii. Różnice dotyczyły przede wszystkim definicji nadciśnienia tętniczego oraz metod pomiaru. W większości badań stosowano kryteria *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) w innych za wartość progową przyjmowano 140/90 mm Hg lub 150/90 mm Hg. Pomiarów dokonywano w warunkach domowych lub ośrodkach onkologicznych z różną częstością.

W ostatnim czasie opublikowano prace podsumowujące dotychczasowe obserwacje, które mogą stanowić podstawę do podejmowania decyzji w codziennej praktyce klinicznej [48, 49]. Szczególnie cenne są wnioski przedstawione przez polskich autorów (Szmit i wsp. 2011) [39].

Definicja nadciśnienia tętniczego

Definicja nadciśnienia tętniczego jest określona w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2011 roku [2]. Nadciśnienie tętnicze można rozpoznać, kiedy:

- średnie wartości ciśnienia (wyliczone z minimum dwóch pomiarów podczas dwóch różnych wizyt) wynoszą przynajmniej 140 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i/lub 90 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego;
- średnie wartości ciśnienia (wyliczone z dwóch pomiarów dokonanych podczas jednej wizyty) wynoszą przynajmniej 180 mm Hg dla ciśnienia skurczowego i/lub 110 mm Hg dla ciśnienia rozkurczowego (należy wykluczyć inne czynniki wpływające na wartości ciśnienia — emocje, ból, stan po spożyciu alkoholu);
- wiarygodne informacje z wywiadu lub dokumentacji medycznej wskazują na rozpoznanie nadciśnienia tętniczego (przyjmowanie leków hipotensyjnych, wartości pomiarów).

W tabelach 4 i 5 przedstawiono definicje nadciśnienia tętniczego rekomendowane przez PTNT i Narodowy Instytut Nowotworów Stanów Zjednoczonych Ameryki. Poza różnymi wartościami progowymi uwagę zwraca również fakt, że konieczność intensyfikacji

Tabela 4. Kwalifikacja nadciśnienia tętniczego według Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.03 2010 [50]**Table 4. Arterial hypertension qualification according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.03 2010 [50]**

Stopień 1.	SBP 120–139 mm Hg lub DBP 80–89 mm Hg
Stopień 2.	*SBP 140–159 mm Hg lub DBP 90–99 mm Hg nawracające lub utrzymujące się > 24 godz. *objawowy wzrost DBP > 20 mm Hg lub > 140/90 mm Hg, o ile wcześniejsze wartości były prawidłowe *monoterapia
Stopień 3.	*SBP > 160 mm Hg lub DBP > 100 mm Hg *więcej niż jeden lek hipotensyjny lub intensyfikacja stosowanej wcześniej terapii
Stopień 4.	objawy zagrażające życiu, np.: przełom nadciśnieniowy, przejściowe lub utrzymujące się zaburzenia neurologiczne

SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe krwi; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie rozkurczowe krwi

leczenia hipotensyjnego jest uznany jako 3. stopień toksyczności.

Cel leczenia hipotensyjnego

Celem leczenia hipotensyjnego jest utrzymanie wartości ciśnienia poniżej 140/90 mm Hg. Dotyczy to chorych, u których nadciśnienie tętnicze leczono już przed rozpoznaniem choroby nowotworowej oraz chorych z jatrogennym nadciśnieniem tętniczym. Podnosi się również konieczność terapii u chorych z jatrogennym nadciśnieniem rozkurczowym przy wzroście wyższym niż o 20 mm Hg [48]. Rekomendowane wcześniej utrzymywanie wartości poniżej 130/80 mm

Hg u chorych obciążonych cukrzycą lub nefropatią jest obecnie dyskusyjne [2].

Monitorowanie leczenia

Monitorowanie leczenia w praktyce klinicznej opiera się przede wszystkim na pomiarach ciśnienia wykonywanych przez chorego samodzielnie w warunkach domowych. Należy poinformować chorego o zasadach pomiaru ciśnienia tętniczego [2]. Chory powinien unikać picia kawy i palenia tytoniu przynajmniej 30 minut przed pomiarem. Po krótkim odpoczynku w pozycji siedzącej chory powinien przeprowadzić 2 pomiary w odstępie 1–2 minut, a wyniki pomiarów notować w odpowiednim dzienniczku.

Stwierdzono, że nadciśnienie tętnicze indukowane lekami antyangiogennymi może rozwinąć się już w początkowej fazie leczenia. W związku z tym rekomenduje się systematyczne wykonywanie pomiarów ciśnienia tętniczego: co najmniej raz w tygodniu w początkowej fazie leczenia, następnie nie rzadziej niż co 2–3 tygodnie [48].

W rutynowej praktyce klinicznej 24-godzinny pomiar ciśnienia nie znajduje zastosowania z uwagi na koszty wykonania badania i ograniczenia techniczne, a metoda jest rekomendowana przez PTNT jedynie w szczególnych sytuacjach klinicznych (np. znaczne — powyżej 20 mm Hg — wahania ciśnienia w pomiarach wykonywanych w gabinecie lekarskim lub różnice między pomiarami domowymi i z gabinetu, nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie hipotensyjne z wykorzystaniem trzech leków hipotensyjnych). Opublikowano jednak wyniki prospektywnej analizy roli całodobowego pomiaru w diagnostyce i monitorowaniu nadciśnienia tętniczego u chorych leczonych sunitynibem [51]. Pomiarów dokonywano na początku oraz po 2, 4 i 6 tygodniach leczenia u 40 chorych z zaawansowanym rakiem nerkowo-komórkowym; w kolejnych tygodniach standardowych pomiarów dokonywano w warunkach domowych. Leczenie hipotensyjne włączono u chorych, u których zaobserwowano

Tabela 5. Klasyfikacja nadciśnienia tętniczego według Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [2]**Table 5. Arterial hypertension qualification according to Polish Society of Arterial Hypertension [2]**

Kategoria	SBP [mm Hg]		DBP [mm Hg]
Optymalne	< 120	i	< 80
Prawidłowe	120–129	i/lub	80–84
Wysokie prawidłowe	130–139	i/lub	85–89
Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia	140–159	i/lub	90–99
Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia	160–179	i/lub	100–109
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia	≥ 180	i/lub	≥ 110
Izolowane nadciśnienie tętnicze skurczowe	≥ 140	i	< 90

SBP (*systolic blood pressure*) — ciśnienie skurczowe krwi; DBP (*diastolic blood pressure*) — ciśnienie rozkurczowe krwi

wzrost wartości ciśnienia do 135/85 mmHg w ciągu dnia i powyżej 120/70 mm Hg w godzinach nocnych (wartości uznane za progowe). Modyfikacje dawki sunitynibu wprowadzano jedynie u chorych, u których nie udało się odpowiednio kontrolować parametrów ciśnienia tętniczego, prowadząc terapię 4-lekową (hydrochlortiazyd, irbesartan, nebiwolol i amlodypina). Redukcji dawki sunitynibu wymagało jedynie 6% chorych, pozostali dzięki systematycznym pomiarom całodobowym i odpowiednim leczeniu hipotensyjnym kontynuowali leczenie sunitynibem w zaplanowanych dawkach.

Kwalifikacja do leczenia hipotensyjnego

Kwalifikacja do leczenia hipotensyjnego powinna obejmować zebranie szczegółowego wywiadu dotyczącego współistniejących chorób internistycznych u chorego i członków jego rodziny, ze szczególnym uwzględnieniem czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (tab. 6). Należy też dążyć do modyfikacji stylu życia (odpowiednia dieta, zaprzestanie palenia tytoniu, nadużywanie alkoholu lub leków, które mogą wpływać na wartości ciśnienia tętniczego). Należy też zwrócić uwagę na leczenie współistniejących czynników ryzyka (szczególnie hiperlipidemia).

Ocena współistniejących obciążeń internistycznych determinuje dobór leków hipotensyjnych. Uważa się, że leczenie hipotensyjne należy rozpocząć u chorych ze wzrostem wartości ciśnienia tętniczego powyżej 140/90 mm Hg lub poniżej wymienionych wartości i wzrostem wartości ciśnienia rozkurczowego powyżej 20 mm Hg [48]. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego przynajmniej 2. stopnia (\geq od 160/100 mm Hg) postępowanie powinno polegać na stosowaniu dwóch leków. Istotna jest systematyczna kontrola parametrów ciśnienia, a w przypadku sunitynibu (standardowo dawkowany — w schemacie obejmującym 4 tygodnie leczenia i 2 tygodnie przerwy) należy rozważyć redukcję

dawek lub czasowe odstawienie leków hipotensyjnych w przerwie stosowania sunitynibu.

Niektórzy autorzy postulują profilaktyczne podawanie leków hipotensyjnych z grupy antagonistów wapnia u wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia antyangiogennego, u których pomimo prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego współistnieją czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [24].

Dobór leków hipotensyjnych jest indywidualizowany i wynika przede wszystkim z obciążeń współistniejących. Należy również zwrócić uwagę na niepożądane działania leków cytotoksycznych, które są podawane jednocześnie z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Jednocześnie pewne grupy leków są przeznaczone dla chorych z określonymi chorobami współistniejącymi. Podnosi się nefroprotekcijną rolę inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów receptora dla angiotensyny u chorych z cukrzycą czy białkomoczem.

W tabeli 7 podsumowano podstawowe wskazania, przeciwwskazania i szczególne w onkologii sytuacje kliniczne.

Leki o najbardziej korzystnym profilu skuteczności i toksyczności wymieniono w tabeli 8 [48].

Jak wspomniano, w przypadku wartości ciśnienia równych lub wyższych od 160/100 mm Hg leczenie należy rozpoczynać od dwóch leków. Istotną kwestią pozostaje więc łączenie leków hipotensyjnych — zalecane schematy przedstawiono w tabeli 9 [48].

W przypadku niewystarczającej kontroli ciśnienia tętniczego rekomenduje się dodanie kolejnych leków o odmiennym mechanizmie działania. Uznaje się, że wskazaniem do zaprzestania stosowania leków antyangiogennych jest wystąpienie powikłań zagrażających życiu (przełom nadciśnieniowy, encefalopatia) [48]. Ponadto, w przypadku opornego (okres dłuższy niż 4 tygodnie) na terapię wielolekową nadciśnienia tętniczego u chorych obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego należy rozważyć zakończenie leczenia antyangiogennego [39].

Podsumowanie

Na podstawie dotychczas opublikowanych doniesień można stwierdzić, że jatrogenne nadciśnienie tętnicze prawdopodobnie stanowi kliniczny biomarker skutecznej terapii, przy czym większość danych dotyczy sunitynibu.

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że niemal wszystkie z opublikowanych dotychczas doniesień miały charakter retrospektywny, a analizowane grupy chorych nie były duże. Ponadto, nie ustalono dotąd algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku wystąpienia tego powikłania. Szczególnie istotne jest zdefiniowanie wartości progowych dla nadciśnienia tętniczego;

Tabela 6. Czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [2]

Table 6. Risk factors for cardiovascular diseases [2]

Nadciśnienie tętnicze i choroby układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie (w tym rodzinny)
Zaburzenia lipidowe w wywiadzie (w tym rodzinny)
Cukrzyca w wywiadzie (w tym rodzinny)
Nikotynizm
Otyłość
Brak aktywności fizycznej
Obturacyjny bezdech senny

Tabela 7. Wskazania i przeciwwskazania do stosowania poszczególnych grup leków hipotensyjnych. Opracowano na podstawie [2, 39, 48]**Table 7. Indications and contraindications for usage of different groups of antihypertension drugs. Based on [2, 39, 48]**

	Przeciwwskazania	Zwiększone ryzyko	Wskazania
Diuretyki tiazydowe	Dna moczanowa	Hiperkalcemia Hipokaliemia Wiek <45 rż. Terapia lekami wydłużającymi odstęp QT	Chorzy w wieku podeszłym Izolowane nadciśnienie skurczowe Udar mózgu w wywiadach Współistniejąca niewydolność serca
Leki blokujące kanał wapniowy (dihydropirydynowe)	Przeciwwskazania względne: Obrzęki obwodowe Tachyarytmie		Chorzy w wieku podeszłym Izolowane nadciśnienie skurczowe Zaburzenia gospodarki lipidowej Zaburzenia gospodarki węglowodanowej POCHP Asthma oskrzelowa
Beta-adrenolityki	Asthma oskrzelowa Blok przedsionkowo-komorowy II i III stopnia Przeciwwskazania względne: Przewlekła obturacyjna choroba płuc Zespół metaboliczny Nietolerancja glukozy Choroby tętnic obwodowych	Astenia Zmęczenie Stosowanie leków wydłużających odstęp QT	Zawał serca w wywiadach Niewydolność serca Tachykardia Zaburzenia rytmu serca
Leki blokujące receptor AT1	Hiperkaliemia > 5 mmol/l Obustronne zwężenie tętnic nerkowych Przewlekła niewydolność nerek, eGFR < 30 ml/min	Terapia cytostatykami, których metabolizm jest uzależniony od funkcji nerek (cisplatyna, pemetreksed)	Przerost lewej komory serca Choroba nerek Udar w wywiadach Nietolerancja inhibitorów ACE
Inhibitory ACE	Niewydolność nerek Hiperkaliemia > 5,0 mmol/l Obustronne zwężenie tętnic nerkowych Obrzęk naczynioruchowy w wywiadach	Terapia cytostatykami, których metabolizm zależy od czynności nerek (cisplatyna, pemetreksed)	Dysfunkcja skurczowa lewej komory serca Choroba niedokrwienności serca Choroba nerek Cukrzyca Zespół metaboliczny

POCHP — przewlekła obturacyjna choroba płuc; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę; eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — frakcja przesączania poduszkowego

wydaje się, że stosowana powszechnie skala CTCAE nie spełnia oczekiwań. Jak wspomniano konieczność intensyfikacji dotychczas stosowanego leczenia hipotensyjnego stanowi według wymienionej skali już 3. stopień toksyczności, co może stać się podstawą do redukcji dawki leku antyangiogenego. Nie określono znaczenia wartości średnich ciśnienia, maksymalnych stwierdzonych wartości lub wartości ciśnienia rozkurczowego powyżej 90 mm Hg. Ponadto fakt, że w opublikowanych dotychczas doniesieniach w różny sposób definiowano nadciśnienie tętnicze, uniemożliwia porównywanie wyników obserwacji i formułowanie wiarygodnych wniosków.

Różnice dotyczyły też częstości wykonywania pomiarów i metod badania.

Odrębną kwestię stanowi brak ujednoliconych zaleceń terapeutycznych. W jednym z badań chorzy otrzymywali leki hipotensyjne już profilaktycznie, w innych dopiero po wystąpieniu nadciśnienia. Autorzy kilku doniesień podkreślali, że leczenie hipotensyjne nie pogarsza wyników postępowania przeciwnowotworowego. Oczywiście jest, że decyzja o doborze leków hipotensyjnych jest indywidualizowana i wynika między innymi z obciążeń współistniejących. Dlatego wydaje się, że nie jest możliwe ustalenie uniwersalnego algorytmu postępowania.

Tabela 8. Preferowane leki hipotensyjne

Table 8. Preferred antihypertensive drugs

Grupy leków	Nazwy leków
Inhibitory ACE	Lizynopryl
	Peryndopryl
	Chinapryl
	Ramipryl
Antagoniści receptora dla angiotensyny	Telmisartan
	Walsartan
Antagoniści wapnia ¹	Amlodypina
Leki β -adrenolityczne	Nebiwolol ²
	Karwedilol ²
Diuretyki tiazydowe	Hydrochlorotiazyd

¹leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem) jako inhibitory CYP3A4 nie są rekomendowane u chorych otrzymujących doustne inhibitory kinaz tyrozynowych. Mogą być brane pod uwagę u chorych leczonych bewacyzumabem; ²szczególnie wskazane z uwagi na obwodowy mechanizm działania, wpływając na syntezę tlenu azotu z L-argininy w śródbłonku naczyń krwionośnych zmniejszając opór obwodowy; ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę

Najistotniejszym zastrzeżeniem dotyczącym pre-dykcyjnej roli nadciśnienia tętniczego indukowanego leczeniem antyangiogennym jest fakt, że powikłanie rozwija się już po rozpoczęciu stosowania leków przeciwnowotworowych. Próbowano zidentyfikować czynniki kliniczne związane z istotnie częstszym występowaniem tego powikłania, ale wyniki badań nie są rozstrzygające.

Istotne jest więc poszukiwanie biomarkerów wyróżniających subpopulację chorych, którzy mają największe szanse na uzyskanie korzyści z leczenia antyangiogennego. Identyfikacja czynników, które korelują z częstością wystąpienia nadciśnienia tętniczego, mogłaby pośrednio wskazywać odpowiednią grupę chorych.

Najszerzej badany biomarkerem jest VEGF — niskie stężenie w surowicy korelowało z wyższym odsetkiem obiektywnych odpowiedzi u chorych z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych bewacyzumabem i wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji choroby u chorych leczonych wande-tanibem [28]. Opisano również wpływ polimorfizmu genu dla VEGF i VEGFR-2 na występowanie nadciśnienia tętniczego i skuteczność terapii antyangiogennej u chorych leczonych sunitynibem z powodu zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego [52]. Wśród innych badanych biomarkerów wymienia się wewnątrzkomórkową cząsteczkę adhezyjną (ICAM, *intracellular adhesion molecule*). Obserwowano, że chorzy z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczeni bewacyzumabem, u których stwierdzono niskie stężenie ICAM w surowicy, odnosili większą korzyść pod względem wskaźnika odpowiedzi (32% vs. 14%), czasu przeżycia

Tabela 9. Zalecane połączenie leków hipodensyjnych [48]

Table 9. Recommended combinations of antihypertensive drugs [48]

Antagonista wapnia + inhibitor ACE
Antagonista wapnia + antagonist receptorów dla angiotensyny
Antagonista wapnia (dihydropirydynowy) + lek β -adrenolityczny
Antagonista wapnia + diuretyk tiazydowy
Diuretyk tiazydowy + inhibitor ACE
Diuretyk tiazydowy + antagonist receptorów dla angiotensyny

ACE (*angiotensin-converting enzyme*) — enzym konwertujący angiotensynę

ogólnego i przeżyć 1-roczych (65% vs. 25%). Ograniczeniem przytoczonych danych jest ich retrospektywny charakter, jednak stanowią one podstawę do dalszych analiz w tym randomizowanych badań prospektywnych.

Reasumując, należy stwierdzić, że nadciśnienie tętnicze indukowane lekami antyangiogennymi prawdopodobnie stanowi kliniczny biomarker skuteczności leczenia. Należy jednak podkreślić, że jak na razie nie zidentyfikowano jednoznacznie czynników, które mogłyby wskazać populację chorych narażonych na to powikłanie. Niewątpliwie należy intensywnie monitorować stan chorych i aktywnie leczyć, co minimalizuje ryzyko redukcji dawki leku antyangiogennego oraz ryzyko powikłań nadciśnienia tętniczego.

Piśmiennictwo

- Januszewicz A., Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze. Choroby wewnętrzne. Szczeklik A. (red.). Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2011; 391–412.
- Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K. i wsp. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–82.
- Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932–936.
- Yang R., Thomas G.R., Bunting S. i wsp. Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1996; 27: 838–844.
- Wei W., Jin H., Chen Z.W. i wsp. Vascular endothelial growth factor-induced nitric oxide and PGI₂-dependent relaxation in human internal mammary arteries: a comparative study with KDR and Flt-1 selective mutants. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004; 44: 615–621.
- Horowitz J.R., Rivard A., van der Zee R. i wsp. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2793–2800.
- Hood J.D., Meininger C.J., Ziche M., Granger H.J. VEGF up-regulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H1054–H1058.
- Stachon A., Schluter T., Junker K. i wsp. The secretion of endothelin-1 by microvascular endothelial cells from human benign prostatic hyperplasia is inhibited by vascular endothelial growth factor. *Growth Factors* 2004; 22: 281–289.

9. Mourad J.J., des Guetz G., Debbabi H., Levy B.I. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 927–934.
10. Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J. i wsp. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1129–1136.
11. Gurevich F., Perazella M.A. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am. J. Med.* 2009; 122: 322–328.
12. Reck M., von Pawel J., Zatloukal P. i wsp. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1227–1234.
13. Sandler A., Gray R., Perry M.C. i wsp. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2542–2550.
14. Sandler A.B., Schiller J.H., Gray R. i wsp. Retrospective evaluation of the clinical and radiographic risk factors associated with severe pulmonary hemorrhage in first-line advanced, unresectable non-small-cell lung cancer treated with Carboplatin and Paclitaxel plus bevacizumab. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1405–1412.
15. Gressett S.M., Shah S.R. Intracacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann. Pharmacother.* 2009; 43: 490–501.
16. Launay-Vacher V., Deray G. Hypertension and proteinuria: a class-effect of antiangiogenic therapies. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 81–82.
17. Charakterystyka produktu leczniczego: Avastin. 01/08/2011. Dostępne na: <http://www.ema.europa.eu>.
18. Ranpura V., Pulipati B., Chu D., Zhu X., Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 460–468.
19. Wu S., Chen J.J., Kudelka A., Lu J., Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 117–123.
20. Yang J.C., Haworth L., Sherry R.M. i wsp. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 427–434.
21. Miles D.W., Chan A., Dirix L.Y. i wsp. 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; 28: 3239–3247.
22. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 125–134.
23. Crino L., Dansin E., Garrido P. i wsp. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 733–740.
24. Izzedine H., Ederhy S., Goldwasser F. i wsp. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 807–815.
25. Grothey A., Sugrue M.M., Purdie D.M. i wsp. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5326–5334.
26. De Stefano A., Carlomagno C., Pepe S., Bianco R., De Placido S. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011; 68: 1207–1213.
27. Dahlberg S., Sandler A., Brahmer J., Schiller J., Johnson D. Clinical course of advanced non-small cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG4599. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 949–954.
28. Wozniak A. Challenges in the current antiangiogenic treatment paradigm for patients with non-small cell lung cancer. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2011; doi: 10.1016/j.citrevonc.2011.05.003.
29. Raymond E., Dahan L., Raoul J. i wsp., Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 501–513.
30. Escudier B., Katja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 137–139.
31. Demetri G., van Oosterom A., Garret C. i wsp. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.
32. Di Lorenzo G., Porta C., Bellmunt J. i wsp. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *Eur. Urol.* 2011; 59: 526–540.
33. Gupta R., Maitland M. Sunitinib, hypertension and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardiotoxicity. *Curr. Hypertens Rep.* 2011; 13: 430–435.
34. Zhu X., Stergiopolous K., Wu S., Luo Z., Liu X. Risk of hypertension end renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and metaanalysis. *Acta Oncol.* 2009; 48: 9–17.
35. Rini B., Cohen D., Lu D. i wsp. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 763–773.
36. Rini B. Biomarkers:hypertension following anti-angiogenesis therapy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010; 8: 415–416.
37. Rixe O., Billemont B., Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1117–1125.
38. Bono P., Rautiola J., Ultriainen T., Joensuu H. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2011; 50: 569–573.
39. Szmít S., Langiewicz P., Żolnierek J. i wsp. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press. Res.* 2012; 35: 18–25.
40. Langenber M., van Herpen C., de Bono J. i wsp. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: result from a phase II randomised, trial, double-blind study of cediranib in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6152–6159.
41. Goodwin R., Ding K., Seymour L. i wsp. Treatment-emergent hypertension and outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy with or without the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor cediranib: NCIC clinical trials group study BR24. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 2220–2226.
42. Bhargava P., Robinson M. Development of second-generation VEGFR tyrosine kinase inhibitors: current status. *Curr. Oncol. Rep.* 2011; 13: 103–111.
43. Rini B., Escudier B., Tomczak P. i wsp. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4503.
44. Rini B., Schiller J., Fruehauf J. i wsp. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 3841–3849.
45. Rixe O., Dutcher J., Motzer R. i wsp. Diastolic blood pressure (dBp) and pharmacokinetics (PK) as predictors of axitinib efficacy in metastatic renal cell cancer (mRCC). *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 5045.
46. Maitland M.L., Kasza K.E., Karrison T. i wsp. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 6250–6257.
47. Ravaud A., Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 5: 966–967.
48. Maitland M., Bakrsi G., Black H. i wsp. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signalling pathway inhibitors. *L. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 596–604.
49. Copur M., Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signalling inhibition. *Clin. Colorect. Cancer* 2011; 10: 151–156.
50. Dostępne na: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
51. Bamias A., Manios E., Karadimou A. i wsp. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABMP) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 1660–1668.
52. Kim J., Vaziri S., Rini B. i wsp. Association of VEGF and VEGFR2 single nucleotide polymorphism with hypertension and clinical outcome in metastatic clear cell renal carcinoma patients treated with sunitinib. *Cancer* 2011; published on-line.