

Tomasz Lewandowski^{1, 2}, Sebastian Szmít²

¹Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Bewacyzumab — niepożądane działania sercowo-naczyniowe w codziennej praktyce

Bevacizumab — cardiovascular side effects in daily practice

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Lewandowski T, Szmít S. Bevacizumab — cardiovascular side effects in daily practice. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 136–143.

DOI: 10.5603/OCP.2016.0003.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Sebastian Szmít
Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego w Warszawie
e-mail: s.szmít@gmail.com

STRESZCZENIE

Tworzenie nowych naczyń krwionośnych jest niezbędnym elementem wzrostu guza nowotworowego i jego przerzutowania. Bewacyzumab, przeciwciało monoklonalne wiążące VEGF, ma zastosowanie w terapii kilku chorób nowotworowych w fazie z przerzutami. Bezpośrednia ingerencja w mechanizmy angiogenezy skutkuje określonymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, żylne i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz niewydolność serca. Znajomość czynników ryzyka tych powikłań, ich wczesne rozpoznawanie i leczenie wydają się kluczowe dla rokowania chorych. W artykule przedstawiono problematykę sercowo-naczyniowych działań niepożądanych bewacyzumabu w zestawieniu z zaleceniami wybranych ekspertów międzynarodowych oraz stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego.

Słowa kluczowe: bewacyzumab, angiogeneza, nadciśnienie tętnicze, żylne i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

ABSTRACT

The formation of new blood vessels is essential for tumour growth and metastasis. Bevacizumab, monoclonal antibody binding VEGF, is applicable in the therapy of several metastatic cancer diseases. This direct interference in the mechanisms of angiogenesis results in certain cardiovascular complications such as arterial hypertension, venous and arterial thromboembolic events, and heart failure. Knowledge of risk factors, early diagnosis, and treatment seem to be crucial for the prognosis of patients. This article presents the problem of cardiovascular side effects related to bevacizumab with some selected recommendations of international experts and the Position Paper of the European Society of Cardiology.

Key words: bevacizumab, angiogenesis, arterial hypertension, venous and arterial thromboembolic events

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wprowadzenie

W latach 70. ubiegłego wieku Folkman sformułował hipotezę, według której tworzenie nowych naczyń krwionośnych jest niezbędnym elementem wzrostu guza nowotworowego i jego przerzutowania [1]. W późniejszych latach wielokrotnie potwierdzono znaczenie neoangiogenezy i poznano jej mechanizm. Hipoksja i czynniki indukowane hipoksją (HIFs, *hypoxia-inducible factors*) stanowią najsilniejszy bodziec proangiogeny

i — między innymi — wpływają na mechanizmy zależne od rodziny czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) i ich receptorów. Szczególnie istotne znaczenie ma wpływ na VEGF-A oraz receptory VEGFR1 i VEGFR2 [2, 3]. Oprócz stymulowania angiogenezy VEGF stanowi również czynnik niezbędny dla przeżycia komórek śródbłonna nowo powstałych naczyń guza, podczas gdy w tkankach prawidłowych nie odgrywa istotnej roli w funkcjonowaniu ukształtowanego unaczynienia [4, 5].

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wiążącym czynnik wzrostu śródbłonka naczyń za pośrednictwem fragmentu Fab, który wiąże antygen. Nie zmienia przy tym konformacji białka VEGF, ale zaburza jego przestrzenną interakcję z receptorami VEGFR1 i VEGFR2 [3]. Nie wykazano aktywności bewacyzumabu *in vitro* — mechanizm działania przeciwnowotworowego jest pośredni i niespecyficzny dla określonego typu nowotworu [6, 7]. Stąd liczne próby wykorzystania leku w różnych wskazaniach. Obecnie bewacyzumab jest zarejestrowany przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do stosowania łącznie z chemioterapią w kilku zaawansowanych nowotworach (rak okrężnicy i odbytnicy, niepłaskonabłonkowy rak płuca, rak jajnika i jajowodu oraz pierwotny rak otrzewnej, rak szyjki macicy, rak piersi) oraz w skojarzeniu z interferonem u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [8].

Patomechanizm działań niepożądanych leczenia antyangiogenego

Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego odgrywa kluczową rolę w rozwoju embrionalnym. Znaczenie VEGF maleje u osób dorosłych. W badaniach na dorosłych zwierzętach zaobserwowano wiele zmian w unaczynieniu niektórych narządów pod wpływem hamowania działania VEGF. Istotny zanik naczyń włosowatych dotyczył przede wszystkim wysp trzustkowych, tarczycy, kory nadnerczy, przysadki, kosmków jelitowych, spłotów naczyniówkowych, tkanki tłuszczowej i tchawicy. Nie wykazano takiego działania w mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, płucach, mózgu oraz siatkówce. Wpływ hamowania VEGF zależał od dawki zastosowanego inhibitora i mógł powodować (np. w tarczycy) zanik ponad dwóch trzecich naczyń włosowatych. Drugim przejawem działania inhibitorów VEGF było zmniejszenie fenestracji śródbłonka, przede wszystkim w tarczycy, wyspach trzustkowych i kłębuszkach nerkowych [4, 9]. Obserwowane zmiany miały charakter odwracalny, co jednak nie wyklucza ich znaczenia klinicznego (zwłaszcza w odniesieniu do narządów bogato unaczynionych i pełniących funkcje wydzielnicze) [10].

Bezpieczeństwo i toksyczność leczenia bewacyzumabem

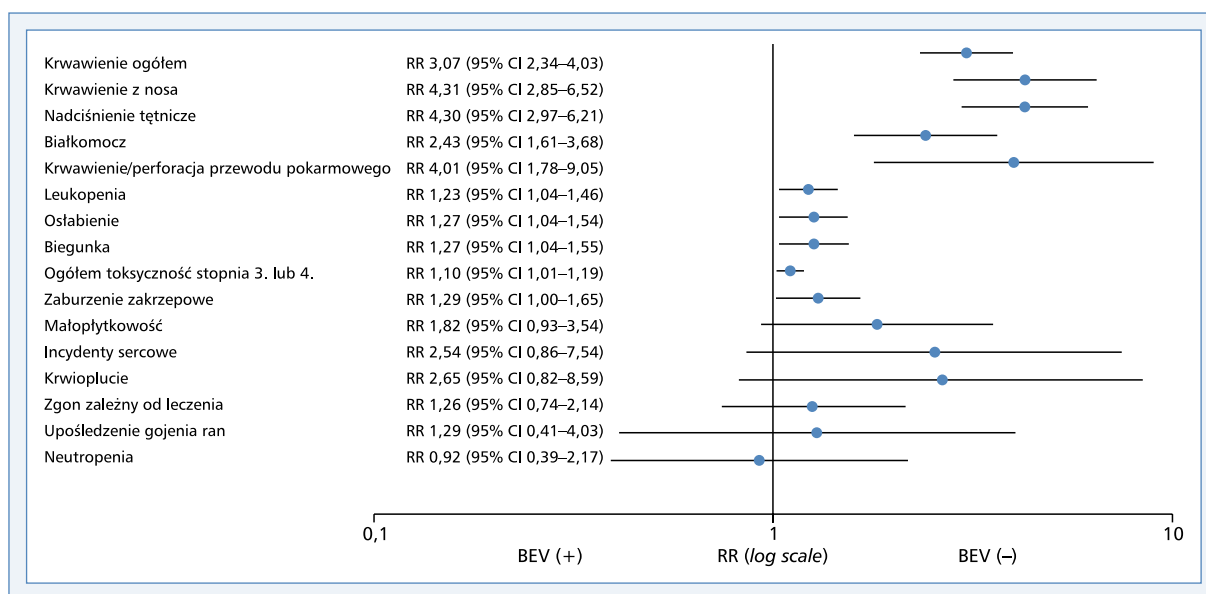
Dysponujemy licznymi informacjami na temat bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu, które pochodzą z badań klinicznych i codziennej praktyki. W latach 2010 oraz 2013 opublikowano wyniki dwóch metaanaliz badań klinicznych [11, 12].

Pierwsza metaanaliza obejmuje obserwacje około 6500 chorych na raka jelita grubego, raka piersi, niedrobnoko-

mórkowego raka płuca oraz raka nerkowokomórkowego, którzy byli leczeni w ramach 13 badań z randomizacją. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych było wyższe w grupie osób otrzymujących chemioterapię z bewacyzumabem niż wyłącznie chemioterapię — wskaźnik ryzyka (RR, *risk ratio*) wynosił 1,10 przy 95-procentowym przedziale ufności (95% CI, *confidence interval*) 1,01–1,19. Odnotowano wystąpienie toksyczności w stopniu 3. lub 4. u 1 osoby spośród 14 leczonych, co odpowiada wskaźnikowi NNH (*number needed to harm*) wynoszącemu 14. Zastosowanie bewacyzumabu wiązało się ze wzrostem ryzyka nadciśnienia tętniczego oraz krwawienia, w tym — krwawienia z nosa i krwawienia lub perforacji przewodu pokarmowego. Zaobserwowano również istotne zwiększenie częstości występowania białkomoczu, leukopenii, biegunek oraz osłabienia. Inne działania niepożądane (w tym — żylny i tętniczy zaburzenia zakrzepowo-zatorowe, incydenty sercowe, krwioplucie, małopłytkowość, neutropenia i utrudnione gojenie ran) nie różniły się między grupami. Nie zaobserwowano również wzrostu ryzyka zgonów związanych z leczeniem w grupie chorych otrzymujących chemioterapię z bewacyzumabem [11]. Podsumowanie przedstawiono na rycinie 1.

Druga metaanaliza objęła blisko 11 500 chorych z 24 badań dotyczących — poza powyższymi nowotworami — również raka żołądka, trzustki, gruczołu krokowego i czerniaka. W grupie leczonych bewacyzumabem zaobserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań 3. i 4. stopnia w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Stwierdzono również wzrost ryzyka zgonu, przy czym był on szczególnie wyraźny u chorych na raka płuca. Spośród wszystkich powikłań największe różnice związane z zastosowaniem bewacyzumabu dotyczyły nadciśnienia tętniczego i białkomoczu, a w mniejszym stopniu — krwawień oraz perforacji przewodu pokarmowego. W całej analizowanej populacji nie stwierdzono różnic występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale w grupie chorych na raka piersi i raka nerkowokomórkowego ryzyko było istotnie większe u leczonych bewacyzumabem [12]. Wyniki podsumowano w tabeli 1.

Kolejne analizy, opublikowane w latach 2011 i 2014, obejmowały — odpowiednio — około 10 000 i 25 000 chorych. Celem obu analiz była ocena bezpieczeństwa stosowania bewacyzumabu. Uzyskano podobne wnioski. Zaobserwowano wzrost ryzyka zgonu — odpowiednio, RR 1,33; 95% CI: 1,02–1,73 oraz RR 1,29; 95% CI: 1,05–1,57, przy czym nie wykazano jednoznacznie zależności między dawką bewacyzumabu i czasem jego stosowania a powikłaniami. Sumaryczny odsetek zgonów związanych z leczeniem wyniósł 1,48%, ale różnił się znacznie między poszczególnymi badaniami. Najwyższy odnotowano w raku trzustki, a najniższy stwierdzono w raku piersi (odpowiednio, 6,06% i 0,69%). Większe ryzyko śmiertelnych powikłań dotyczyło niedrobnokomórkowego raka płuca, raka trzustki, prostaty i jajnika



Rycina 1. Działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu — metaanaliza według Geiger-Gritsch i wsp. (2010) [11]

Tabela 1. Działania niepożądane związane ze stosowaniem bewacyzumabu — metaanaliza według Amit i wsp. (2013) [12]

	RR	95% CI	p
Działania niepożądane > G2	1,2	(1,15–1,24)	< 0,00001
Białkomocz	7,08	(4,54–11,04)	< 0,00001
Nadciśnienie tętnicze	4,96	(3,82–6,44)	< 0,00001
Krwawienie	1,34	(1,02–1,76)	0,28
Zakrzepica żylna	1,07	(0,9–1,27)	0,1
Tętnicze incydenty niedokrwienne	1,32	(0,98–1,78)	0,13
Perforacja przewodu pokarmowego	2,3	(1,34–3,95)	0,66
Zgony	1,48	(1,11–1,98)	0,02
Krwotok płucny zakończony zgonem (badanie w raku płuca)	5,65	(1,26–25,26)	0,02

oraz chemioterapii z cisplatyną lub taksoidami (mniejsze ryzyko — w raku piersi) [13, 14].

Dysponujemy również danymi chorych (byli to głównie chorzy na raka jelita grubego), którzy byli leczeni bewacyzumabem poza badaniami klinicznymi z losowym dobozem. Każde z wspomnianych badań — BEAT (*Bevacizumab Expanded Access Trial*), BRiTE (*Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety*) i ARIES (*Avastin Registry — Investigation of Effectiveness and Safety*) — obejmowało około 2000 chorych, którzy otrzymywali bewacyzumab i chemioterapię najczęściej w ramach pierwszej linii leczenia. Cytowane badania pozwalają na ocenę bezpieczeństwa w populacji zbliżonej do codziennej praktyki klinicznej. W badaniu BEAT ciężkie działania niepożądane związane z bewacyzumabem stwierdzono u 11% leczonych. Najczęściej były to: nadciśnienie tętnicze (5,3%), krwa-

wienia (3%), perforacje przewodu pokarmowego (2%) oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe, białkomocz i zaburzenia gojenia ran (każde 1%). W grupie, w której nie przeprowadzono resekcji guza pierwotnego, perforacje dotyczyły 4% leczonych. Śmiertelne powikłania związane z leczeniem bewacyzumabem odnotowano u 2% chorych (najczęściej w przebiegu żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych, perforacji przewodu pokarmowego i krwawienia). Ryzyko ciężkich działań niepożądanych było niezależne od schematu chemioterapii, z którym był stosowany bewacyzumab [15]. W badaniu BRiTE wystąpienie większości powikłań obserwowano w okresie do 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Incydenty zakrzepowo-zatorowe dotyczyły częściej chorych mających 75 i więcej lat oraz w gorszym stanie ogólnym (stopień sprawności ≥ 1 według skali ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*). Wiek poniżej 65. roku życia, obecność guza pierwot-

Tabela 2. Ocena najczęstszych działań niepożądanych bewacyzumabu według kryteriów stosowanych w badaniach klinicznych [21]

Stopień	Nadciśnienie tętnicze	Białkomocz	Krwawienia	Zakrzepica żylna
1.	Bezobjawowy, przemijający (< 24 godz.) wzrost ciśnienia rozkurczowego > 20 mm Hg lub > 150/100 mm Hg (jeśli dotychczasowe wartości RR prawidłowe)	1+ lub 0,15–1,0 g/24 godz.	Łagodne — niewymagające interwencji	–
2.	Nawracający/przetrwwały lub objawowy wzrost ciśnienia rozkurczowego > 20 mm Hg lub 150/100 mm Hg (jeśli dotychczasowe wartości RR prawidłowe)	2+ do 3+ lub 1,0–3,5 g/24 godz.	Objawowe — wymagające interwencji	Zakrzepica żył głębokich lub skrzepliny w jamach serca niewymagające leczenia
3.	Nadciśnienie wymagające więcej niż jednego leku hipotensyjnego lub konieczność intensyfikacji dotychczasowego leczenia	4+ lub > 3,5 g/24 godz.	Wymagające przetoczenia masy erytrocytarnej, zabiegów endoskopowych, chirurgicznych lub radiologii interwencyjnej	Zakrzepica żył głębokich lub skrzepliny w jamach serca wymagające interwencji (antykoagulanty, leki trombolityczne, metody inwazyjne)
4.	Nadciśnienie zagrażające życiu, przełom nadciśnieniowy	Zespół nerczycowy	Zagrażające życiu — wymagające natychmiastowej interwencji	Zatorowość, w tym płucna, lub zagrażająca życiu zakrzepica

nego oraz przebyta radioterapia wiązały się z większym ryzykiem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Nie zidentyfikowano czynników sprzyjających wystąpieniu epizodów krwawienia. Ryzyko nadciśnienia tętniczego było większe u chorych z nieprawidłowymi wartościami ciśnienia i chorobami tętnic w wywiadzie oraz u nieleczonych lekami przeciwzakrzepowymi. Było to, podobnie jak w innych obserwacjach, najczęstsze działanie niepożądane. Nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 22% chorych, u których dotychczas nie stwierdzano nieprawidłowych wartości ciśnienia. U kolejnych 22% już leczonych z powodu nadciśnienia doszło do nasilenia objawów. W większości nowych przypadków kontrolę ciśnienia uzyskano standardową monoterapią [16]. W badaniu ARIES odnotowano nieco wyższy odsetek powikłań u chorych leczonych bewacyzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w pierwszej niż w drugiej linii (odpowiednio, 23,5% i 16,4%), przy czym prawdopodobnie nie ma to związku ze stosowanym schematem chemioterapii [17]. W populacji chorych w wieku 65 i więcej lat profil toksyczności oraz częstość działań niepożądanych pozostają zbliżone do występujących u osób młodszych. Wyjątek może stanowić nadciśnienie tętnicze. W czeskim rejestrze populacyjnym odnotowano wystąpienie lub zaostrzenie objawów nadciśnienia u 7,8%, 3,6% oraz 3,3% leczonych bewacyzumabem w wieku — odpowiednio — powyżej 75, 65–75 i poniżej 65 lat [18].

Znaczenie kliniczne najczęstszych powikłań związanych ze stosowaniem bewacyzumabu

Przy uwzględnieniu znanych czynników ryzyka powikłań (np. przynajmniej 4-tygodniowego odstępu od zabiegu operacyjnego) leczenie bewacyzumabem wiąże się z występowaniem powikłań 3. i 4. stopnia ogółem u około 10% chorych [15, 16]. Najczęstsze działania niepożądane i stopnie ich nasilenia przedstawiono w tabeli 2, natomiast postępowanie terapeutyczne proponowane przez ekspertów podsumowano w tabeli 3.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze — wymagające rozpoczęcia lub modyfikacji dotychczasowego leczenia hipotensyjnego — może wystąpić na każdym etapie stosowania bewacyzumabu. Jest to najczęściej obserwowane działanie niepożądane mogące występować nawet u 40% chorych. Włączenie leczenia hipotensyjnego może być niezbędne u co piątego chorego otrzymującego bewacyzumab [15, 16]. Nadciśnienie było przyczyną przerwania leczenia przeciwnowotworowego u około 1% chorych [19]. Wśród potencjalnie sprzyjających mu czynników wymienia się wiek powyżej 75. roku życia, choroby tętnic i wcześniej stwierdzone nieprawidłowe wartości ciśnie-

Tabela 3. Postępowanie w przypadku wystąpienia wybranych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bewacyzumabu na podstawie Saif (2009) i Kabbinavar (2008) [19, 21]

	Monitorowanie/środki ostrożności	Postępowanie
Nadciśnienie tętnicze	Pomiar RR co 2–3 tyg. w trakcie leczenia	Stopień 1. — kontynuować leczenie bewacyzumabem Stopień 2. — kontynuować leczenie bewacyzumabem Stopień 3. — włączyć lub zmodyfikować leczenie hipotensyjne, wstrzymać podawanie bewacyzumabu do uzyskania kontroli RR Stopień 4. — zakończyć leczenie bewacyzumabem
Białkomocz	Badanie moczu testem paskowym przed każdym cyklem Jeśli wynik testu > 2+, oznaczenie dobowego wydalania białka z moczu	Stopień 1. — kontynuować leczenie bewacyzumabem Stopień 2. — białkomocz < 2,0 g/24 godz. — kontynuować leczenie bewacyzumabem i monitorować dobowe wydalanie białka; białkomocz > 2,0 g/24 godz. — wstrzymać podawanie bewacyzumabu do czasu obniżenia wydalania białka do < 2,0 g/24 godz. Stopień 3. — zakończyć leczenie bewacyzumabem Stopień 4. — zakończyć leczenie bewacyzumabem
Zakrzepica żylna	Kliniczna ocena ryzyka zakrzepicy żył głębokich	Stopień 1. — kontynuować leczenie bewacyzumabem Stopień 2. — kontynuować leczenie bewacyzumabem Stopień 3. — włączyć leczenie przeciwzakrzepowe, wstrzymać stosowanie bewacyzumabu na 2 tyg. do uzyskania pełnego efektu przeciwzakrzepowego, następnie wznowić podawanie bewacyzumabu* Stopień 4. — zakończyć leczenie bewacyzumabem
Zakrzepica tętnicza	Zachować ostrożność u chorych z epizodami zakrzepowo-zatorowymi tętnic w wywiadzie i/lub > 65. rż.	W każdym przypadku zakończyć leczenie bewacyzumabem
Krwawienia	Zachować ostrożność u chorych przyjmujących terapeutyczne dawki antykoagulantów, z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie, przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego	Stopień 1. — kontynuować leczenie bewacyzumabem Stopień 2. — kontynuować leczenie bewacyzumabem Stopień 3. — zakończyć leczenie bewacyzumabem Stopień 4. — zakończyć leczenie bewacyzumabem
Perforacje przewodu pokarmowego	Badanie podmiotowe i przedmiotowe (gorączka, ból, objawy otrzewnowe) Zachować ostrożność u chorych z aktywnym zapaleniem w obrębie jamy brzusznej, np. zapaleniem uchyłków, oraz po niedawno przebytej biopsji i/lub radioterapii	W każdym przypadku zakończyć leczenie bewacyzumabem Zależnie od sytuacji klinicznej, ciężkości objawów i stanu chorego Leczenie zachowawcze: płyny, antybiotykoterapia Leczenie chirurgiczne
Upośledzenie gojenia ran	Nie rozpoczynać leczenia bewacyzumabem minimum 28 dni od zabiegu chirurgicznego i przed całkowitym wygojeniem rany	Stopień 1. — rozważyć wstrzymanie leczenia bewacyzumabem do pełnego wygojenia rany Planowe zabiegi chirurgiczne powinny być wykonane minimum 8 tygodni od zakończenia leczenia bewacyzumabem Stopień 2. — rozważyć wstrzymanie leczenia bewacyzumabem do pełnego wygojenia rany Stopień 3. — zakończyć leczenie bewacyzumabem Stopień 4. — zakończyć leczenie bewacyzumabem

*Nie dotyczy chorych z ciężkimi epizodami krwawienia przed leczeniem bewacyzumabem i/lub naciekaniami przez nowotwór dużych naczyń krwionośnych

nia [16, 18]. Leczenie z powodu nadciśnienia przed rozpoczęciem stosowania bewacyzumabu nie wiąże się ze wzrostem ryzyka wystąpienia ciężkich powikłań w trakcie jego podawania. Nadciśnienie tętnicze w stopniu 4. obserwowano bardzo rzadko i nie ma doniesień o powikłaniach śmiertelnych [19–21].

Białkomocz

Białkomocz występuje często (nawet u 27–38% chorych), ale rzadko jest przyczyną przerwania leczenia przeciwnowotworowego z zastosowaniem bewacyzumabu. Może mieć znaczenie kliniczne u około 1% leczonych bewacyzumabem, przy czym zespół nerczycowy opisywano jedynie w pojedynczych przypadkach. Nie stwierdzono związku między występowaniem i nasileniem białkomoczu a nadciśnieniem tętniczym oraz upośledzeniem czynności nerek [19, 21].

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w postaci zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej u chorych poddawanych chemioterapii wyłącznej lub stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem występują podobnie często (odpowiednio, 3,2–15,2% i 2,8–17,3%) [21, 22]. Zaobserwowano natomiast większą liczbę tętniczych epizodów zakrzepowo-zatorowych. Wystąpiły one u 3,8% chorych leczonych w sposób skojarzony w porównaniu z 1,7% chorych, u których nie stosowano leczenia antyangiogenego. Nie wiązało się to jednak z większym ryzykiem zgonu. Czynniki sprzyjającymi mogą być wiek powyżej 65. roku życia i obecność w wywiadzie choroby niedokrwiennej serca lub miażdżycy [23].

Krwawienia

Krwawienia w trakcie leczenia bewacyzumabem mogą się pojawiać u 20–40% chorych i mają zazwyczaj niewielkie nasilenie (jak np. niewymagające interwencji krwawienia z nosa). W cięższej postaci występują u mniej niż 5% leczonych, co jest zbliżone do częstości obserwowanej podczas stosowania wyłącznej chemioterapii [15, 16]. Wyjątek stanowią chorzy otrzymujący chemioterapię z bewacyzumabem z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca – ciężkie krwotoki płucne obserwowano u 9% leczonych. Najistotniejszymi czynnikami ryzyka były centralna lokalizacja zmian i płaskonabłonkowy typ histologiczny [24, 25]. Częstość występowania krwawień u chorych z przerzutami w ośrodkowym układzie nerwowym pozostaje nieznaną, ponieważ nie byli oni włączani do badań klinicznych. W populacji leczonych bewacyzumabem z powodu pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego krwawienia w stopniu 3. i 4. obserwowano u 0–4% chorych [26]. Drobne zabiegi (np. implantacja portów naczyniowych) nie wiążą się prawdopodobnie

z istotnie podwyższonym ryzykiem i nie wymagają szczególnej modyfikacji leczenia bewacyzumabem [19].

Perforacje przewodu pokarmowego

Perforacje przewodu pokarmowego stanowią rzadkie (do 2% leczonych), ale potencjalnie zagrażające powikłanie leczenia bewacyzumabem. Czynniki ryzyka są przypuszczalnie stany przebiegające z odczynem zapalnym w obrębie jamy brzusznej: przebyta radioterapia, zapalenie uchyłków, choroba wrzodowa i rozsiew nowotworu w otrzewnej (*peritonitis carcinomatosa*). Należy jednak podkreślić, że w około jednej trzeciej przypadków perforacji przewodu pokarmowego u leczonych bewacyzumabem nie zidentyfikowano żadnego z nich [15, 16, 27].

Inne powikłania

Inne powikłania — np. perforacja przegrody nosa lub zespół odwracalnej leukoencefalopatii tylnej (RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy syndrom*) — występują bardzo rzadko i ich związek z zastosowaniem bewacyzumabu, mechanizm powstawania oraz czynniki ryzyka nie są do końca poznane. Zespół RPLS odnotowano u mniej niż 0,1% leczonych, ale ze względu na poważne objawy kliniczne (drgawki, splątanie, silny ból głowy, zaburzenia widzenia, ślepotę korową) i możliwy związek przyczynowy z nadciśnieniem tętniczym zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów [28, 29].

Stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Ogłoszone i opublikowane w sierpniu 2016 roku stanowisko Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dotyczące wpływu leczenia przeciwnowotworowego na układ sercowo-naczyniowy zostało opracowane pod auspicjami Komisji ESC do spraw Wytucznych Postępowania (ESC CPG, *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*) [30]. W dokumencie wspomina się również o problemie powikłań kardiologicznych związanych z bewacyzumabem.

Po pierwsze, stanowisko to szacuje, że ryzyko niewydolności serca podczas leczenia bewacyzumabem wynosi — na podstawie informacji z piśmiennictwa — 1,6–4% [31]. Wyniki dużego badania przeprowadzonego u chorych na raka piersi z prospektywną oceną czynności serca wskazują, że bewacyzumab stosowany po chemioterapii jest odpowiedzialny za powstanie dysfunkcji lewej komory serca u 2% chorych oraz objawowej niewydolności serca (w III lub IV klasie wg NYHA, *New York Heart Association*) u 1% chorych [32]. Głównymi czynnikami ryzyka — według ekspertów europejskich — są: 1) wcześniejsza

niewydolność serca, istotna choroba wieńcowa lub wada zastawkowa lewej połowy serca (np. niedomykalność mitralna), przewlekła kardiomiopatia niedokrwienna oraz 2) wcześniejsze leczenie antracyklinami. Dokument ESC nie precyzuje strategii kontroli czynności serca podczas stosowania inhibitorów VEGF, która wymaga ustalenia. Wiadomo, że dysfunkcja serca rozwija się u niektórych chorych wkrótce po rozpoczęciu leczenia, natomiast u innych osób występuje z opóźnieniem kilku miesięcy. Rozsądne wydaje się przeprowadzanie kontroli echokardiograficznej w momencie występowania objawów sugerujących kardiotoksyczność (jak np. pojawienie się duszności lub obrzęków obwodowych, nasilająca się męczliwość utrudniająca codzienną aktywność życiową). Związana z leczeniem przeciwnowotworowym dysfunkcja serca oznacza zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) o ponad 10 punktów procentowych do wartości poniżej dolnej granicy normy. Jest to również wskazanie do zastosowania farmakologicznej kardioprotekcji wtórnej — w celu zapobiegania progresji niewydolności serca zaleca się zastosowanie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) lub antagonisty receptora dla angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*) w połączeniu z beta-adrenolitykiem. Badanie echokardiograficzne powinno zostać powtórzone w trakcie dalszej obserwacji w celu potwierdzenia poprawy lub wykrycia nieodwracalnej dysfunkcji serca.

Po drugie, w stanowisku ESC podkreślono, że częstość występowania zakrzepicy tętniczej różni się w zależności od stadium choroby nowotworowej i wynosi poniżej 1% w przypadku leczenia uzupełniającego w raku piersi oraz nawet 3,8% w fazie uogólnionej nowotworów [23, 32]. W stratyfikacji ryzyka najważniejszą kwestią jest identyfikowanie chorych, u których przed rozpoczęciem leczenia antyangiogenego rozpoznano chorobę wieńcową. W sytuacji wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego lub nowych objawów choroby niedokrwiennej serca postępowanie powinno być bardzo zindywidualizowane. Możliwości leczenia zachowawczego oraz inwazyjnego i tym samym stosowanie leków przeciwplatekcyjnych oraz przeciwzakrzepowych są uzależnione od ryzyka krwawienia u danego chorego. Każdy chory z chorobą wieńcową rozpoznaną w trakcie leczenia inhibitorami VEGF z powodu nowotworu powinien kontynuować leczenie przeciwplatekowe, ponieważ korzyść takiego postępowania przewyższa ryzyko powikłań krwotocznych. Nie ma natomiast uzasadnienia stosowanie leków przeciwplatekowych w ramach prewencji pierwotnej u chorych leczonych inhibitorami VEGF bez rozpoznanej choroby wieńcowej.

Po trzecie, dokument ESC wskazuje na poważny problem częstej zakrzepicy żyłnej u chorych na nowotwory. Niejednokrotnie jest ona stwierdzana u chorych ambulatoryjnych podczas chemioterapii w częstych nowotworach (jak np. raki jelita grubego, pęcherza moczowego, jajnika, płuca, żołądka, trzustki). Rola profilaktyki

pierwotnej podczas leczenia przeciwnowotworowego pozostaje niezdefiniowana. Obserwuje się, że skojarzenie chemioterapii z inhibitorem VEGF może zwiększać ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych [33]. Mimo podwyższonego ryzyka prozakrzepowego chorzy z wymienionej grupy nie powinni rutynowo otrzymywać pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej ze względu na wysokie ryzyko krwawień i brak jednoznacznych wyników wykazujących korzyść kliniczną. Wykrywanie incydentów zakrzepowych u chorych poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu (w tym anty-VEGF) opiera się na rozpoznawaniu objawów klinicznych zakrzepicy żył kończyn dolnych lub zatorowości płucnej. Nie wykazano korzyści żadnej strategii systematycznej oceny przesiewowej. Leczenie potwierdzonego epizodu ostrej zakrzepicy żyłnej lub zatorowości płucnej polega na podawaniu heparyn drobnocząsteczkowych przez okres przynajmniej 3–6 miesięcy. Po tym okresie wybór między zakończeniem antykoagulacji a jej kontynuowaniem przy zastosowaniu heparyn drobnocząsteczkowych lub antagonisty witaminy K powinien być rozważany indywidualnie z uwzględnieniem skuteczności dotychczasowego leczenia onkologicznego, ryzyka nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz ryzyka krwawienia, jak również po uwzględnieniu preferencji chorego [34]. Nowe antykoagulanty doustne niebędące antagonistami witaminy K (np. dabigatran, rywaroksaban, apiksaban) nie są obecnie zalecane u chorych na nowotwory, nie ma bowiem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tych leków w tej grupie chorych, a leki te mogą się istotnie różnić między sobą pod względem potencjalnych interakcji lekowych (w tym również z lekami przeciwnowotworowymi i lekami wspomagającymi stosowanymi w onkologii) oraz zależności farmakodynamiki od wydolności nerek lub wątroby [35].

Po czwarte, dokument ESC na podstawie dostępnych metaanaliz wskazuje, że zapadalność na nadciśnienie tętnicze w trakcie stosowania bewacyzumabu jest 7,5-krotnie wyższa [36, 37]. W zbiorczej tabeli opracowanej na podstawie obserwacji kilku tysięcy chorych podaną częstość nadciśnienia tętniczego indukowanego bewacyzumabem wskazuje się na poziomie 23,6%, a nadciśnienia tętniczego stopnia III lub IV — na poziomie 7,9% [38]. Należy jednak podkreślić, że w wielu badaniach onkologicznych nadciśnienie tętnicze rozpoznawano według nieobowiązujących już kryteriów (tab. 4). W opinii ekspertów ESC nadciśnienie tętnicze u chorych na nowotwory można leczyć, stosując konwencjonalne leki hipotensyjne. Zachęca się do wczesnej i intensywnej terapii w celu zapobiegania rozwojowi powikłań (np. niewydolności serca). Inhibitory VEGF prowadzą do rozwoju nadciśnienia tętniczego przez swoisty mechanizm powodujący wzrost oporu obwodowego naczyń oraz niekorzystny wpływ na śródbłonek i podocyty w kłębuszkach nerkowych [39]. Preferowanymi lekami hipotensyjnymi powinny być inhibitory ACE, ARB

Tabela 4. Różnice w rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego w onkologii na przestrzeni ostatnich lat

CTCAE v. 3 (2003)	CTCAE v. 4 (2009)
1. Bezobjawowe, przemijające (< 24 godz.) zwiększenie o > 20 mm Hg (RR rozkurczowe) lub do > 150/100 mm Hg, jeśli wcześniej RR prawidłowe Interwencja nie jest konieczna	Stan przednadcisnieniowy: RR skurczowe 120–139 mm Hg lub rozkurczowe 80–89 mm Hg
2. Nawracające lub utrzymujące się (≥ 24 godz.) lub objawowy wzrost o > 20 mm Hg (RR rozkurczowe) lub do > 150/100 mm Hg, jeśli wcześniej RR prawidłowe Może być wskazane leczenie jednym lekiem	Stopień 1. nadciśnienia: RR skurczowe 140–159 mm Hg lub rozkurczowe 90–99 mm Hg Wskazana interwencja medyczna Nawracające lub przetrwałe (≥ 24 godz.); objawowy wzrost o > 20 mm Hg (RR rozkurczowe) lub do > 140/90 mm Hg, jeśli wcześniej RR prawidłowe Wskazane leczenie jednym lekiem
3. Wymagające więcej niż jednego leku bądź bardziej intensywnego leczenia niż dotychczas	Stopień 2. nadciśnienia: RR skurczowe ≥ 160 mm Hg lub rozkurczowe ≥ 100 mm Hg Wskazana interwencja medyczna Więcej niż jeden lek lub modyfikacja dotychczasowego leczenia
4. Powikłania zagrażające życiu (np. przełom nadciśnieniowy)	Powikłania zagrażające życiu (np. złośliwe nadciśnienie, przemijające lub trwałe ubytki neurologiczne, przełom nadciśnieniowy) Wskazana natychmiastowa interwencja

CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

i antagoniści wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny. Należy unikać stosowania niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem) ze względu na ryzyko istotnych interakcji lekowych, choć problem ten dotyczy przede wszystkim chorych przyjmujących drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (np. sunitynib, sorafenib). Zasadą jest, że powinno się wybierać leki hipotensyjne, które nie wpłyną na zmianę stężenia leku przeciwnowotworowego we krwi, czyli nie zmniejszą jego efektywności lub nie zwiększą ryzyka toksyczności. Amerykański Narodowy Instytut Nowotworów (NCI, *National Cancer Institute*) rekomenduje kontrolowanie ciśnienia tętniczego co tydzień w trakcie pierwszego cyklu leczenia przeciwnowotworowego z zastosowaniem każdego inhibitora VEGF, a następnie nie rzadziej niż co 2–3 tygodnie w trakcie trwania leczenia [40]. Wskazuje się przydatność regularnych codziennych pomiarów ciśnienia tętniczego w domu. Można w ten sposób uniknąć efektu białego fartucha, bardzo często obserwowanego w populacji chorych na nowotwory, którzy doświadczają przewlekłego stresu. Zaleca się, aby w każdym przypadku jatrogennego nadciśnienia tętniczego wywołanego przez inhibitory VEGF dołożyć wszelkich starań, by jak najlepiej dobrać leczenie hipotensyjne bez konieczności redukcji dawki i zaprzestania terapii przeciwnowotworowej [41]. Modyfikacja leczenia antyangiogennego powinna być rozważana w przypadku występowania — oprócz jatrogennego nadciśnienia

tętniczego — innych objawów toksyczności mogących zagrażać życiu chorego lub istotnie wpływających na pogorszenie jakości życia.

Podsumowanie

Duże badania obserwacyjne (BRiTE i BEAT) wskazują, że profil toksyczności bewacyzumabu stosowanego w codziennej praktyce klinicznej jest dobrze poznany i przewidywalny oraz odmienny od toksyczności leków wykorzystywanych w ramach chemioterapii. Ryzyko wystąpienia powikłań nie zależy istotnie od schematu chemioterapii stosowanej w skojarzeniu z bewacyzumabem, ale może się różnić w zależności od rodzaju lezonego nowotworu, lokalizacji zmian lub wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego. Uwzględnienie wymienionych czynników ma kluczowe znaczenie podczas kwalifikowania chorych i jest warunkiem bezpiecznego stosowania bewacyzumabu. Odnotowywane najczęściej nadciśnienie tętnicze rzadko wiąże się z koniecznością przerwania leczenia przeciwnowotworowego i nie powinno negatywnie wpływać na rokowanie chorych. Warunkiem jest włączenie optymalnego leczenia hipotensyjnego. W obserwacjach dotyczących chorych kontynuujących leczenie przez 3–5 lat lub dłużej nie stwierdzono, by długotrwałe podawanie bewacyzumabu wiązało się ze wzrostem toksyczności [15–19, 21, 42].

Piśmiennictwo

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1182–1186.
2. Kroock B.L., Skuli N., Simon M.C. i wsp. Hypoxia-induced angiogenesis. *Good and Evil. Genes & Cancer* 2011; 2: 1117–1133.
3. Sullivan L.A., Brekken R.A. The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs.* 2010; 2: 165–175.
4. Inai T., Mancuso M., Hashizume H. i wsp. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am. J. Pathol.* 2004; 165: 35–52.
5. Longo R., Sarmiento R., Fanelli M. i wsp. Anti-angiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2002; 5: 237–256.
6. Warren R.S., Yuan H., Matli M.R. i wsp. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 1789–1797.
7. Melnyk O., Shuman M.A., Kim K.J. Vascular endothelial growth factor promotes tumor dissemination by a mechanism distinct from its effect on primary tumor growth. *Cancer Res.* 1996; 56: 921–924.
8. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/.../WC500029271.pdf.
9. Kamba T., Tam B.Y., Hashizume H. i wsp. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 290: H560–H576.
10. Kamba T., McDonald D.M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br. J. Cancer* 2007; 96: 1788–1795.
11. Geiger-Gritsch S., Stollenwerk B., Miksad R. i wsp. Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2010; 15: 1179–1191.
12. Amit L., Ben-Aharon I., Vidal L. i wsp. The impact of bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors — a meta-analysis and systematic review. *PLoS ONE* 2013; 8: e51780.
13. Ranpura V., Hapani S., Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 487–494.
14. Huang H., Zheng Y., Zhu J. i wsp. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients. *PLoS One* 2014; 9: e89960.
15. Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. i wsp. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 1842–1847.
16. Kozloff M., Yood M.U., Berlin J. i wsp. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRITe observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862–870.
17. Hurwitz H.I., Bekaii-Saab T.S., Bendell J.C. i wsp. Safety and effectiveness of bevacizumab treatment for metastatic colorectal cancer: final results from the Avastin(®) Registry — Investigation of Effectiveness and Safety (ARIES) observational cohort study. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2014; 26: 323–332.
18. Slavicek L., Pavlik T., Tomasek J. i wsp. Efficacy and safety of bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer: results from the Czech population-based registry. *BMC Gastroenterol.* 2014; 14: 53.
19. Saif M.W. Managing bevacizumab-related toxicities in patients with colorectal cancer. *J. Support. Oncol.* 2009; 7: 245–251.
20. Miller K., Wang M., Gralow J. i wsp. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2666–2676.
21. Kabbinnar F., Amil S. Guidelines for the management of side effects of bevacizumab in patients with colorectal cancer. *Cancer Therapy* 2008; 6: 327–340.
22. Novotny W.F., Holmgren E., Nelson B. i wsp. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) does not increase the incidence of venous thromboembolism when added to first-line chemotherapy to treat metastatic colorectal cancer (Abstr. 3529). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (Suppl. No. 14): 252.
23. Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N. i wsp. Arterial thrombotic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99: 1232–1239.
24. Johnson D.H., Fehrenbacher L., Novotny W.F. i wsp. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2184–2191.
25. 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.
26. Brandes A.A., Bartolotti M., Tosoni A. i wsp. Practical management of bevacizumab-related toxicities in glioblastoma. *Oncologist*. 2015; 20: 166–175.
27. Sugrue M., Kozloff M., Hainsworth J. i wsp. Risk factors for gastrointestinal perforations in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab plus chemotherapy (Abstr. 3535). *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (Suppl. No. 18): 154.
28. Ruiz N., Fernandez-Martos C., Romero I. i wsp. Invasive fungal infection and nasal septum perforation with bevacizumab-based therapy in advanced colon cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3376–3377.
29. Allen J.A., Adlaka A., Bergethon P.R. i wsp. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1475–1478.
30. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan D.J., Lip G.Y., Lyon A.R., Lopez Fernandez T., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter T.M.; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2768–2801.
31. Truong J., Yan A.T., Cramarossa G., Chan K.K. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can. J. Cardiol.* 2014; 30: 869–878.
32. Cameron D., Brown J., Dent R. i wsp. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 933–942.
33. Haddad T.C., Greeno E.W. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb. Res.* 2006; 118: 555–568.
34. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. i wsp. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 3033–3069, 3069a–3069k.
35. Gerotziatas G.T., Mahe I., Elalamy I. New orally active anticoagulant agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2014; 10: 423–436.
36. Wu S., Chen J.J., Kudelka A. i wsp. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 117–123.
37. Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J. i wsp. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1129–1136.
38. Ranpura V., Pulipati B., Chu D. i wsp. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am. J. Hypertens.* 2010; 23: 460–468.
39. Izzedine H., Ederhy S., Goldwasser F. i wsp. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 807–815.
40. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 596–604.
41. Szmít S., Filipiak K.J., Zaborowska M. i wsp. Arterial hypertension related to sunitinib. *OncoReview* 2011; 1: 202–216.
42. Yang J.C. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 6367S–6370S.