

**Μ. Βέλλιου
Λ. Ντάλιου
Η. Σανίδας
Κ. Τσάκαλης**

**Κ. Ζέρβα
Δ. Παπαδόπουλος
Ι. Μπαρμπετσάς**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μία από τις πιο συχνές συννοσηρότητες σε ογκολογικούς ασθενείς και, ειδικότερα, σε όσους λαμβάνουν τους αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και των υποδοχέων του (VEGFR), τα επονομαζόμενα αντι-VEGF φάρμακα. Όσον αφορά τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία καταδεικνύουν τη μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου, την κατακράτηση νατρίου και ύδατος, τη μείωση των τριχοειδών στο μικροαγγειακό δίκτυο (microvascular rarefaction), τα αυξημένα επίπεδα αγγειοσυσταλτικών παραγόντων και τη σπειραματική νεφρική βλάβη ως πιθανούς μηχανισμούς υπεύθυνους για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσουν πρόσφατα δεδομένα αναφορικά με την επίπτωση της ΑΥ και τη διαχείριση ασθενών υπό αγωγή με αντι-VEGF φάρμακα, καθώς και οι υπεύθυνοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, καρκίνος, αγγειογένεση, αντι-VEGF φάρμακα

Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί την πιο συχνή συννοσηρότητα σε ογκολογικούς ασθενείς υπό χημειοθεραπεία¹. Η επίπτωσή της πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας είναι παρόμοια με τον γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, το 11%-43% αυτών θα εκδηλώσει ΑΥ είτε ως πρωτοεμφανιζόμενη είτε ως επιδείνωση προϋπάρχουσας ΑΥ μέσα στο πρώτο έτος από τη χορήγηση των σκευασμάτων²⁻⁴. Μεταξύ των νεότερων θεραπειών του καρκίνου, τα αντιαγγειογενετικά φάρμακα και, ειδικότερα, οι αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) και των υποδοχέων του (VEGFR), τα επονομαζόμενα αντι-VEGF φάρμακα, έχουν κυρίως ενοχοποιηθεί για την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)⁵⁻⁷.

Η πιθανότητα εκδήλωσης ΑΥ, καθώς και ο βαθμός αύξησης της ΑΠ, καθορίζονται από την ηλικία του ασθενούς, τη φαρμακευτική αγωγή του, τον τύπο του καρκίνου και την ύπαρξη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου^{8,9}. Η αντιμετώπισή της είναι ζωτικής σημασίας δεδομένου ότι μεγάλες αυξήσεις της ΑΠ ενδεχομένως να οδηγήσουν σε διακοπή της αντι-VEGF αγωγής¹⁰. Γι' αυτό τον λόγο, απαιτείται μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση που προϋποθέτει τη στενή συνεργασία ογκολόγων και καρδιολόγων ιατρών προκειμένου να αποφευχθεί η προσωρινή ή και η οριστική διακοπή των αντι-VEGF φαρμάκων αλλά και να επιτευχθεί η βέλτιστη ρύθμιση της ΑΠ.

Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να παρουσιάσουν πρόσφατα στοιχεία που συνδέουν την ΑΥ με τα αντι-VEGF σκευάσματα, καθώς και οι τρέχου-

σες συστάσεις αναφορικά με την αντιμετώπιση της ΑΥ στους ογκολογικούς ασθενείς.

Αγγειογένεση

Ως αγγειογένεση ορίζεται η δημιουργία νέων αγγείων από προϋπάρχουσες αγγειακές δομές. Αν και θεωρείται ωφέλιμη διαδικασία για την ανάπτυξη των ιστών και την αναγέννησή τους, εντούτοις τα ίδια τα αγγεία μπορούν να τροφοδοτήσουν καρκινικά κύτταρα και να συμβάλλουν στη γένεση αλλά και τη μετάσταση του καρκίνου¹¹⁻¹³.

Η αγγειογένεση ρυθμίζεται από ένα ευρύ φάσμα παραγόντων που δρουν είτε ενεργοποιώντας την είτε αναστέλλοντάς την. Στην κατηγορία των ενεργοποιητών της αγγειογένεσης ανήκουν οι παράγοντες VEGF, οι ινοβλαστικοί αυξητικοί παράγοντες (FGF), η αγγειογενίνη, οι αυξητικοί παράγοντες TGF- α και - β , ο παράγων νέκρωσης όγκων- α (TNF- α), ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF), η ιντερλευκίνη-8, ο αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων, ο παράγοντας διέγερσης της αποικίας κοκκιοκυττάρων και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας. Αντιθέτως, ως αναστολείς της αγγειογένεσης έχουν ταυτοποιηθεί η αγγειοστατίνη, η ενδοστατίνη, η ιντερφερόνη, ο αιμοπεταλιακός παράγοντας-4, η θρομβοσπονδίνη και οι ιστικοί αναστολείς μεταλλοπρωτεϊνάσης-1, -2 και -3^{13,14}.

Το σημαντικότερο, όμως, βήμα στη διαδικασία της αγγειογένεσης επιτελείται από τον παράγοντα VEGF και τους υποδοχείς του (VEGFR-1, -2 και -3). Συνολικά, υπάρχουν πέντε διαφορετικές μορφές του VEGF (VEGF-A, B, C, D και πλακουντιακός αυξητικός παράγων) με τον VEGF-A να αποτελεί τη βασικότερη εξ αυτών προάγοντας την αγγειογένεση διότι συνδέεται κυρίως με τον υποδοχέα VEGFR-2 (Πίν. 1)^{7,15}.

Παθοφυσιολογία

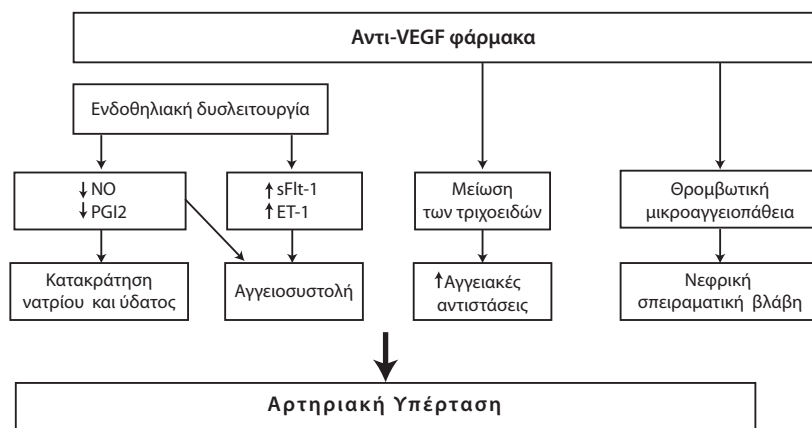
Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο τα αντι-VEGF φάρμακα προκαλούν αύξηση της ΑΠ και τελικά εκδήλωση της ΑΥ δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος. Πιθανοί μηχανισμοί θεωρούνται η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η μείωση των τριχοειδών σε μικροαγγειακό επίπεδο (microvascular rarefaction) και η σπειραματική νεφρική βλάβη (Εικ. 1).

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Ο VEGF ασκεί πλειοτροπικές δράσεις στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μεταξύ των οποίων τη μετακίνηση και τον πολλαπλασιασμό τους¹⁴. Συμβάλλει στην παραγωγή της

Πίνακας 1. Αντι-VEGF φάρμακα και ενδείξεις.

Αντι-VEGF φάρμακα	Τύπος καρκίνου
Bevacizumab (Avastin)	Καρκίνος παχέος εντέρου Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα Γλοιοβλάστωμα Καρκίνος νεφρού Καρκίνος ωοθηκών Καρκίνος περιτοναίου
Sunitinib (Sutent)	Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού συστήματος GIST Καρκίνος νεφρού Καρκίνος παγκρέατος
Sorafenib (Nexavar)	Καρκίνος νεφρού Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα Καρκίνος θυρεοειδούς
Axitinib (Inlyta)	Καρκίνος νεφρού
Pazopanib (Votrient)	Καρκίνος νεφρού Σάρκωμα
Ramucirumab (Cyramza)	Καρκίνος στομάχου
Regorafenib (Stivarga)	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα Καρκίνος παχέος εντέρου Στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού συστήματος GIST
Aflibercept (Zatrap)	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα Καρκίνος παχέος εντέρου
Cabozantinib (Cabometyx, Cometriq)	Καρκίνος θυρεοειδούς
Lenvatinib (Lenvima)	Καρκίνος θυρεοειδούς Καρκίνος νεφρού
Vandetanib (Caprelsa)	Καρκίνος θυρεοειδούς

συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και της προστακυκλίνης PGI2 προάγοντας την αγγειοδιαστολή. Επομένως, η χορήγηση των αντι-VEGF φαρμάκων προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ανισορροπία μεταξύ των αγγειοδιασταλτικών (NO, PGI2) και αγγειοσυσταλτικών παραγόντων (ενδοθηλίνη-1 – ET-1) με επακόλουθη αγγειοσυστολή. Η μειωμένη παραγωγή του NO οδηγεί, επίσης, και σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος αυξάνοντας ακόμη περισσότερο την ΑΠ, ενώ τα υψηλά επίπεδα της ET-1 μπορούν να ενεργοποιήσουν την NADPH οξειδάση προκαλώντας οξειδωτικό στρες από την αυξημένη παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species – ROS)¹⁶⁻²². Τέλος, μια παραλλαγή του υποδοχέα VEGFR-1, γνωστή ως sFlt-1, που υπερεκφράζεται σε διάφορους τύπους καρκίνου^{23,24}, δύναται να συμ-



NO: μονοξείδιο του αζώτου, ET-1: ενδοθηλίνη - 1, PGI2: προσταγλανδίνη I2, sFlt-1: διαλυτή μορφή του υποδοχέα VEGFR-1

Εικόνα 1. Παθοφυσιολογία.

βάλλει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την πρωτεϊνουρία και την αναστολή της αγγειογένεσης^{25,26}.

Μείωση των τριχοειδών στο μικροαγγειακό δίκτυο (microvascular rarefaction). Ορίζεται ως η μείωση του αριθμού των διηθημένων τριχοειδών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων και της ΑΠ. Σε μια μικρή μελέτη 18 ογκολογικών ασθενών που τους χορηγήθηκε το αντι-VEGF σκεύασμα μπεβασιζουμάμπη (bevacizumab) παρατηρήθηκε microvascular rarefaction, καθώς και αύξηση της ΑΠ σε όλους τους ασθενείς^{19,20,27}.

Σπειραματική νεφρική βλάβη. In vitro έχει αποδειχθεί ότι ο VEGF συμμετέχει στη ρύθμιση της σπειραματικής διήθησης και, επομένως, η χορήγηση των αντι-VEGF φαρμάκων ενδέχεται να οδηγήσει σε θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και σπειραματική νεφρική βλάβη, χωρίς όμως να είναι πλήρως κατανοητός ο υπεύθυνος παθοφυσιολογικός μηχανισμός²⁸.

Επίπτωση της ΑΥ σε ασθενείς υπό αντι-VEGF αγωγή

Η εισαγωγή των αντι-VEGF φαρμάκων στη θεραπεία των ογκολογικών ασθενών οδήγησε στη διενέργεια πολυάριθμων μελετών προκειμένου να διερευνηθεί η ακριβής επίπτωση της ΑΥ από τη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων (Πίν. 2). Σημειωτέον ότι σε όλες τις μελέτες οι ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας είχαν φυσιολογική ΑΠ, ενώ τα CTCAE κριτήρια (Common Terminology Criteria for Adverse Events) χρησιμοποιήθηκαν για τη σταδιοποίηση της ΑΥ (Πίν. 3)²⁹.

Μπεβασιζουμάμπη (Bevacizumab). Το bevacizumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που μπλοκάρει απευθείας τον VEGF³⁰ και σχεδόν τριπλασιάζει τον κίνδυνο εκδήλωσης ΑΥ³¹. Μελέτη 154 ογκολογικών ασθενών έδειξε ότι το 35% εμφάνισε ΑΥ εντός 11 εβδομάδων από λήψη του bevacizumab³². Ομοίως, μια μετα-ανάλυση περίπου 13.000 ασθενών βρήκε ότι η επίπτωση της all-grade ΑΥ ήταν 23,6%, ενώ μεγαλύτερο κίνδυνο είχαν ασθενείς με καρκίνο νεφρού, μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα, καρκίνο παγκρέατος ή καρκίνο παχέος εντέρου³³.

Σουντινίμπη (Sunitinib). Το sunitinib αποτελεί έναν ισχυρό αναστολέα των VEGFR-1 και -2, PDGF-a και -b, FLT3 και c-Kit³⁴. Σε μια μετα-ανάλυση 5.000 ασθενών, η επίπτωση της all-grade και high-grade ΑΥ ήταν 21,6% και 6,8% αντίστοιχα, ενώ ο καρκίνος νεφρού και η καθημερινή χορήγηση του sunitinib αύξησαν την επίπτωση της ΑΥ³⁵.

Σοραφενίμπη (Sorafenib). Το sorafenib αναστέλλει τους VEGFR-1, -2 και -3, RET, PDGF-b και RAF κινάση³⁶. Η επίπτωση της all-grade και high-grade ΑΥ μετά τη λήψη του sorafenib ήταν 24% και 4%-6%, αντίστοιχα³⁷⁻³⁹.

Αξιτινίμπη (Axitinib). Το axitinib είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των VEGFR-1, -2 και -3⁴⁰. Μεταξύ 1.148 ογκολογικών ασθενών, all-grade και high-grade ΑΥ εκδήλωσε το 40,1% και 13,1%, αντίστοιχα. Ο κίνδυνος ήταν ιδιαίτερα υψηλός σε ασθενείς με καρκίνο νεφρού⁴¹. Σε μια άλλη μελέτη 52 ογκολογικών ασθενών, το 63,5% εκδήλωσε ΑΥ μέσα στα πρώτα πέντε χρόνια από την έναρξη της θεραπείας⁴².

Πίνακας 2. Μελέτες που διερεύνησαν την επίπτωση της ΑΥ σε ογκολογικούς ασθενείς υπό αντι-VEGF αγωγή.

Μελέτη	Έτος	Ασθενείς	Φάρμακο	Δοσολογία	Τύπος καρκίνου	All-grade AY	High-grade AY
Pande et al.	2007	154	Bevacizumab	5-15 mg/kg	CRC, SCLC, RCC, PC	35%	16%
Ranpura et al.	2010	12.656	Bevacizumab	2,5-5 mg/kg	CRC, NSCLC, RCC, PC, καρκίνος μαστού, μεσοθηλίωμα	23,6%	7,9%
Zhu et al.	2009	4.999	Sunitinib	37,5-50 mg	NSCLC, RCC, GIST,GC, UC	21,6%	6,8%
Rautiola et al.	2016	181	Sunitinib	25-50 mg	RCC	33%	NA
Wu et al.	2008	4.599	Sorafenib	800 mg	RCC	23,4%	5,7%
Funakoshi et al.	2013	4.722	Sorafenib	NA	RCC, NSCLC, HCC,TC, καρκίνος προστάτη, μελάνωμα	NA	6%
Li et al.	2014	13.555	Sorafenib	800 mg	RCC, NSCLC, HCC, καρκίνος μαστού, καρκίνος προστάτη, TC, σάρκωμα, μελάνωμα CCC, καρκίνος χοληδόχου κύστης	19,1%	4,3%
Qi et al.	2013	1.148	Axitinib	10 mg	RCC, NSCLC, καρκίνος μαστού, μελάνωμα, PC, TC	40,1%	13,1%
Rini et al.	2013	52	Axitinib	NA	RCC	63,5%	13,5%
Hutson et al.	2013	285	Axitinib, Sorafenib	10 mg, 800 mg	RCC	49%, 29%	14%, 1%
Motzer et al.	2013	723	Axitinib, Sorafenib	10 mg, 800 mg	RCC	42%, 30%	17%, 12%
Bible et al.	2014	35	Pazopanib	800 mg	TC	51%	3%
Pinkhas et al.	2017	35	Pazopanib	400-800 mg	RCC	57%	49%
Wang et al.	2015	3.851	Ramucirumab	NA	NA	20%	9%
Roviello et al.	2017	4.297	Ramucirumab	NA	GC, CRC, HCC, NSCLC	11-38%	6-16%
Wang et al.	2014	1.069	Regorafenib	160 mg	HCC, GIST, RCC, CRC	44%	13%
Qi et al.	2014	4.451	Aflibercept	NA	NA	42,4%	17,4%
Elisei et al.	2013	330	Cabozantinib	140 mg	TC	33%	8%
Choueiri	2015	658	Cabozantinib	60 mg	RCC	37%	15%
Schlumberger et al.	2015	261	Lenvatinib	24 mg	TC	68%	42%
Wells et al.	2012	331	Vandetanib	300 mg	TC	32%	9%

CCC: χολαγγειοκαρκίνωμα, CRC: καρκίνος παχέος εντέρου, GC: καρκίνος στομάχου, GIST: στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού σωλήνα, HCC: ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, NA: non available – μη διαθέσιμα δεδομένα, NSCLC: μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, PC: καρκίνος παγκρέατος, RCC: καρκίνος νεφρού, SCLC: μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, TC: καρκίνος θυροειδούς, UT: καρκίνος ουροδόχου κύστης

Πίνακας 3. Ταξινόμηση ΑΥ με βάση τα CTCAE criteria.

Βαθμός	ΑΥ βαθμού 1	ΑΥ βαθμού 2	ΑΥ βαθμού 3	ΑΥ βαθμού 4	ΑΥ βαθμού 5
Στάδιο	Προϋπέρταση 120-139/80-89 mmHg	ΑΥ σταδίου 1 140-159/90-99 mmHg ή αύξηση >20 mmHg (διαστολική) ή >140/90 mmHg εάν προηγουμένως ήταν φυσιολογική	ΑΥ σταδίου 2 ≥160/100 mmHg	Απειλητικές για τη ζωή συνθήκες (κακοήθης ΑΥ, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, υπερτασική κρίση)	Θάνατος
Θεραπεία		Φαρμακευτική αγωγή	Φαρμακευτική αγωγή	Άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής	

Ως «high-grade ΑΥ» ορίζεται η ΑΥ βαθμού 3-4. Ως «all-grade ΑΥ» ορίζεται η ΑΥ βαθμού 1-4.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, ΑΥ: αρτηριακή υπέρταση

Φαίνεται ότι ο κίνδυνος ΑΥ είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που λαμβάνουν το axitinib σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν το sorafenib. Πράγματι, η επίπτωση της ΑΥ είναι περίπου 42%-49% μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν το axitinib και 30% μεταξύ εκείνων που λαμβάνουν το sorafenib^{43,44}.

Παζοπανίμπη (Pazopanib). Το pazopanib αποτελεί ισχυρό και εκλεκτικό αναστολέα των VEGFR-1, -2 και -3, PDGF-α και -β και c-Kit⁴⁵. Μεταξύ ογκολογικών ασθενών χωρίς ιστορικό ΑΥ, το 33% εκδήλωσε ΑΥ⁴⁶. Ομοίως, μια πιο πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το 57% εμφάνισε ΑΥ και, ειδικότερα, το 17% μέσα στις πρώτες τρεις εβδομάδες⁴⁷.

Ραμουσιρουμάμπη (Ramucirumab). Το ramucirumab μπλοκάρει τον υποδοχέα VEGFR-2⁴⁸. Μεταξύ περίπου 4.000 ογκολογικών ασθενών, η επίπτωση της all-grade και high-grade ΑΥ ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που έλαβαν το ramucirumab συγκριτικά με ασθενείς που δεν τους χορηγήθηκε το ανωτέρω φάρμακο (20% έναντι 7% για all-grade ΑΥ, 9% έναντι 3% για high-grade ΑΥ)⁴⁹. Ομοίως, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η επίπτωση της all-grade και high-grade ΑΥ ήταν 11%-38% και 6%-16% αντίστοιχα. Οι ασθενείς με καρκίνο στομάχου ή μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο⁵⁰.

Ρεγοραφενίμπη (Regorafenib). Το regorafenib αναστέλλει τους VEGFR-1, -2, και -3, PDGF-b, FGF-1, c-Kit, RET και BRAF⁵¹. Μία μετα-ανάλυση βρήκε ότι η πιθανότητα εκδήλωσης all-grade και high-grade ΑΥ ήταν 44% και 13% αντίστοιχα, ενώ ιδιαίτερα υψηλή ήταν σε ασθενείς με στρωματικούς όγκους γαστρεντερικού συστήματος – GIST (56%) ή καρκίνο νεφρού (49%)⁵².

Αφλιβερόσепη (Aflibercept). Το aflibercept μπλοκάρει τους υποδοχείς VEGFR και έχει ισχυρότερη δράση από το bevacizumab⁵³. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση 4.451 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου, η χορήγηση του aflibercept συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο all-grade (42,4%) και high-grade ΑΥ (17,4%)⁵⁴.

Καβοζαντινίμπη (Cabozantinib). Το cabozantinib μπλοκάρει τον υποδοχέα VEGFR-2. Μεταξύ ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς η επίπτωση της all-grade και high-grade ΑΥ ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των ατόμων που έλαβαν θεραπεία με cabozantinib συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν τους χορηγήθηκε το ανωτέρω σκεύασμα (33% έναντι

5% για all-grade ΑΥ και 8% έναντι 1% για high-grade ΑΥ)⁵⁵.

Λενβατινίμπη (Lenvatinib). Το lenvatinib είναι αναστολέας των VEGFR-1, -2 και -3, PDGF-α, RET και c-Kit⁵⁶. Η μελέτη SELECT έδειξε ότι η επίπτωση της ΑΥ ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν το lenvatinib σε σχέση με τους ασθενείς που δεν το έλαβαν (68% έναντι 9% για all-grade ΑΥ και 42% έναντι 2% για high-grade ΑΥ)^{57,58}.

Βανδετανίμπη (Vandetanib). Το vandetanib αποτελεί εκλεκτικό αναστολέα των VEGFR, RET και επιδερμικού αυξητικού παράγοντα. Σε μια μελέτη ασθενών με καρκίνο θυρεοειδούς φάνηκε ότι σε άτομα που χορηγήθηκε το vandetanib η πιθανότητα εκδήλωσης ΑΥ ήταν υψηλότερη σε σύγκριση με εκείνους που δεν χορηγήθηκε (32% έναντι 5%)⁵⁹.

Εν κατακλείδι, τα έως τώρα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η χορήγηση των αντι-VEGF φαρμάκων θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου που συμβάλλει στην αυξημένη επίπτωση της ΑΥ στους ογκολογικούς ασθενείς.

Η ΑΥ ως δείκτης αποτελεσματικότητας της αντι-VEGF θεραπείας

Η εκδήλωση της ΑΥ σε έναν ογκολογικό ασθενή υπό αντι-VEGF αγωγή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης επαρκούς ανταπόκρισης στη θεραπεία. Μεταξύ ασθενών με μεταστατικό καρκίνο νεφρού, εκείνοι που έλαβαν το sunitinib και εκδήλωσαν ΑΥ είχαν και καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία⁶⁰. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε επίσης ασθενείς με καρκίνο νεφρού αλλά υπό αγωγή με το bevacizumab. Αντιθέτως, οι ογκολογικοί ασθενείς που δεν εμφάνισαν ΑΥ επιδεινώθηκαν ταχύτερα σε σύντομο χρονικό διάστημα⁶¹. Ωστόσο, περισσότερες μελέτες απαιτούνται σε αυτόν τον τομέα προκειμένου να αποσαφηνιστεί η κλινική σημασία τέτοιων παρατηρήσεων.

Θεραπεία ΑΥ

Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ (National Cancer Institute – NCI) εξέδωσε συστάσεις σχετικά με τη διαχείριση των ασθενών που παρουσιάζουν αύξηση της ΑΠ λόγω των αντι-VEGF φαρμάκων και έθεσε το όριο των 140/90 mmHg για τη διάγνωση της ΑΥ⁶². Επίσης, σύμφωνα με

την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία η τιμή της ΑΠ στους ογκολογικούς ασθενείς πρέπει να είναι <140/90 mmHg.⁶³ Ωστόσο, αυτές οι τιμές δεν είναι σύμφωνες με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας, βάσει των οποίων η διάγνωση της ΑΥ τίθεται όταν η ΑΠ είναι >130/80 mmHg⁶⁴.

Όσον αφορά τη διαχείριση των ογκολογικών ασθενών, επιβάλλεται η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και η διενέργεια κλινικής εξέτασης και εργαστηριακών εξετάσεων πριν την έναρξη της αντι-VEGF θεραπείας. Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της ΑΠ, χορήγηση αναλγητικών και διαχείριση του στρες συμβάλλουν στη σωστότερη αξιολόγηση της ΑΠ. Μόλις ξεκινήσει η αντι-VEGF αγωγή, η ΑΠ θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαίως κατά τον πρώτο κύκλο της θεραπείας και, έπειτα, εφόσον έχει ρυθμιστεί, κάθε δύο με τρεις εβδομάδες. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα συνιστώνται εάν η ΑΠ είναι > 140/90 mmHg ή η διαστολική ΑΠ αυξηθεί κατά 20 mmHg ή και περισσότερο. Προσωρινή διακοπή των αντι-VEGF σκευασμάτων κρίνεται απαραίτητη εάν η ΑΥ είναι δύσκολο να ελεγχθεί (Εικ. 2)^{62,63}.

Για τη θεραπεία της ΑΥ στους ογκολογικούς ασθενείς, οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου αποτελούν συνήθως την αρχική επιλογή εάν δεν υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις^{62,63,65}. Παρ' όλα αυτά, η βεραπαμίλη και η

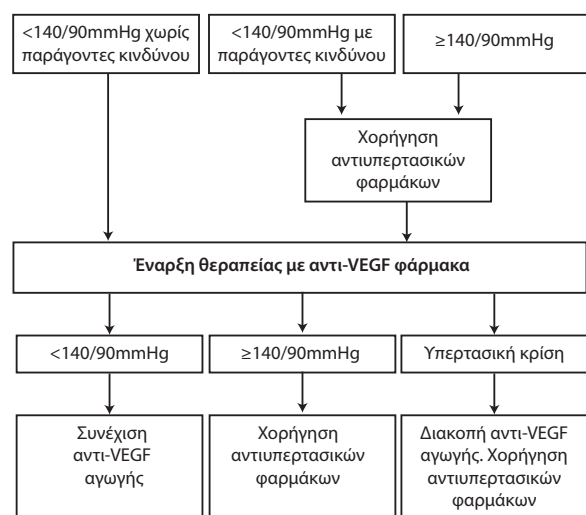
διλτιαζέμη θα πρέπει να αποφεύγονται σε όσους λαμβάνουν το sunitinib ή το sorafenib, γιατί αναστέλλουν το κυτόχρωμα CYP3A4 που εμπλέκεται στον μεταβολισμό αυτών των αντι-VEGF φαρμάκων⁶⁵. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-MEA) και οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές προτιμώνται σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας ή δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας⁶³. Δεδομένης της σχέσης μεταξύ του παράγοντα VEGF και του NO, τα νιτρούδη ή οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης δρώντας ως «δότες NO» θα μπορούσαν επίσης να χρησιμοποιηθούν⁶⁵.

Υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βάρους, εάν κρίνεται αναγκαία, της αερόβιας άσκησης και του περιορισμού του αλκοόλ, του άλατος και των λιπαρών θα πρέπει να ενθαρρύνονται⁶⁵. Σκευάσματα που συχνά συνταγογραφούνται σε ογκολογικούς ασθενείς, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η ερυθροποιητίνη και τα συμπαθομιμητικά φάρμακα (μεθυλφαινιδάτη) ενδέχεται να αυξήσουν την ΑΠ και σε αυτές τις περιπτώσεις χρειάζονται πιο υψηλές δόσεις αντιυπερτασικών φαρμάκων και συχνότερες μετρήσεις της ΑΠ.

Τέλος, όσον αφορά την προφυλακτική χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής πριν την έναρξη της αντι-VEGF θεραπείας δεν υπάρχουν ακόμη σαφή στοιχεία. Ωστόσο, μια προοπτική μελέτη 126 ασθενών υπό αγωγή με αντι-VEGF φάρμακα έδειξε ότι η προφυλακτική χορήγηση αντιυπερτασικών σκευασμάτων περιορίσε σημαντικά τις περιπτώσεις σοβαρού βαθμού ΑΥ (συστολική ΑΠ > 180 mmHg ή διαστολική ΑΠ > 110 mmHg)⁶⁶.

Συμπεράσματα

Ο φαύλος κύκλος μεταξύ του καρκίνου και της ΑΥ είναι ένα θέμα υψίστης σημασίας δεδομένου του αυξημένου επιπολασμού και των δύο αυτών καταστάσεων στον γενικό πληθυσμό. Τα αντι-VEGF φάρμακα εμπλέκονται στην εκδήλωση ΑΥ με ποικίλους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Επομένως, κρίνεται απαραίτητη η στενή συνεργασία ογκολόγων και καρδιολόγων ιατρών προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ρύθμιση της ΑΠ και να αποφευχθεί η διακοπή της αντι-VEGF θεραπείας.



Εικόνα 2. Αντιμετώπιση ΑΥ.

SUMMARY

Velliou M, Ntaliou L, Sanidas E, Tsakalis K, Zerva K, Papadopoulos D, Barbetseas J

The role of angiogenesis inhibitors in hypertension. Following "Ariadne's Thread"

Arterial Hypertension 2020; 29: 108-116.

Arterial hypertension (HT) is one of the most frequently recorded comorbidities among patients under antiangiogenic therapy. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors (VEGFR) are most commonly involved in new onset or exacerbation of pre-existing controlled HT. From the pathophysiology point of view, data support that reduced nitric oxide release and sodium and fluid retention, microvascular rarefaction, elevated vasoconstrictor levels and globular injury might contribute to HT. The purpose of this review is to present recent evidence regarding the incidence of HT induced by antiangiogenic agents, to analyze the pathophysiological mechanisms and to summarize current recommendations for the management of elevated blood pressure in this field.

Key-words: Hypertension, cancer, angiogenesis, anti-VEGF agents

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dreyfus B, Kawabata H, Gomez A. Selected adverse events in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *Cancer Epidemiol* 2013; 37: 191-6.
- Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014; 134: 2269-77.
- Small HY, Montezano AC, Rios FJ, Savoia C, Touyz RM. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. *Can J Cardiol* 2014; 30: 534-43.
- Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins Wde A. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol* 2015; 104: 246-52.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* 2009; 122: 322-8.
- Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2039-49.
- Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46: 439-48.
- Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015; 121: 311-9.
- Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med* 2008; 358: 95-7.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.
- Cao Y, Arbiser J, D'Amato RJ, et al. Forty-year journey of angiogenesis translational research. *Sci Transl Med* 2011; 3: 114rv3.
- Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2: 213-9.
- Rajabi M, Mousa SA. The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment. *Biomedicines* 2017; 5.
- Koch S, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: a006502.
- Tio RA, Wijpkema J, Tan ES, Asselbergs FW, Hospers GA, Jessurun GA, Zijlstra F. Reduction of endothelial dysfunction following VEGF gene therapy. *Neth Heart J* 2005; 13: 139-41.
- Winnik S, Lohmann C, Siciliani G, et al. Systemic VEGF inhibition accelerates experimental atherosclerosis and disrupts endothelial homeostasis--implications for cardiovascular safety. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2453-61.
- Keefe D, Bowen J, Gibson R, Tan T, Okera M, Stringer A. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. *Oncologist* 2011; 16: 432-44.
- Robinson ES, Khankin EV, Karumanchi SA, Humphreys BD. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: mechanisms and potential use as a biomarker. *Semin Nephrol* 2010; 30: 591-601.
- Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 285-94.
- Dong F, Zhang X, Wold LE, Ren Q, Zhang Z, Ren J. Endothelin-1 enhances oxidative stress, cell proliferation and reduces apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: role of ETB receptor, NADPH oxidase and caveolin-1. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 323-33.
- Li L, Fink GD, Watts SW, Northcott CA, Galligan JJ, Pagano PJ, Chen AF. Endothelin-1 increases vascular superoxide via endothelin(A)-NADPH oxidase pathway in low-renin hypertension. *Circulation* 2003; 107: 1053-8.
- Yamaguchi T, Bando H, Mori T, Takahashi K, Matsumoto H, Yasutome M, Weich H, Toi M. Overexpression of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in colorectal cancer: Association with progression and prognosis. *Cancer Sci* 2007; 98: 405-10.
- Toi M, Bando H, Ogawa T, Muta M, Hornig C, Weich HA. Significance of vascular endothelial growth factor

- (VEGF)/soluble VEGF receptor-1 relationship in breast cancer. *Int J Cancer* 2002; 98: 14-8.
25. Kendall RL, Wang G, Thomas KA. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 324-8.
 26. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
 27. Mourad JJ, des Guetz G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol* 2008; 19: 927-34.
 28. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129-36.
 29. SERVICES USDOHAH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.
 30. Midgley R, Kerr D. Bevacizumab--current status and future directions. *Ann Oncol* 2005; 16: 999-1004.
 31. Dai F, Shu L, Bian Y, Wang Z, Yang Z, Chu W, Gao S. Safety of bevacizumab in treating metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of all randomized clinical trials. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 779-88.
 32. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, Javle M. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res* 2007; 27: 3465-70.
 33. 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: 460-8.
 34. Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 341-8.
 35. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009; 48: 9-17.
 36. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22: 877-87.
 37. Funakoshi T, Latif A, Galsky MD. Risk of hypertension in cancer patients treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2013; 27: 601-11.
 38. Li Y, Li S, Zhu Y, Liang X, Meng H, Chen J, Zhang D, Guo H, Shi B. Incidence and risk of sorafenib-induced hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16: 177-85.
 39. Wu S, Chen JJ, 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: 117-23.
 40. Escudier B, Gore M. Axitinib for the management of metastatic renal cell carcinoma. *Drugs R D* 2011; 11: 113-26.
 41. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 348-57.
 42. Rini BI, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, et al. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 107-14.
 43. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1287-94.
 44. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 552-62.
 45. Cella D, Beaumont JL. Pazopanib in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol* 2016; 8: 61-9.
 46. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Endocrine Malignancies Disease Oriented Group MCCC, the Mayo Phase C. A multicenter phase 2 trial of pazopanib in metastatic and progressive medullary thyroid carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1687-93.
 47. Pinkhas D, HT, Smith S. Assessment of pazopanib-related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development. *Cardio-Oncology* 2017.
 48. Fala L. Cyramza (Ramucirumab) Approved for the Treatment of Advanced Gastric Cancer and Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 49-53.
 49. Wang J, Wang Z, Zhao Y. Incidence and risk of hypertension with ramucirumab in cancer patients: a meta-analysis of published studies. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 221-8.
 50. Roviello G, Pacifico C, Corona P, Generali D. Risk of hypertension with ramucirumab-based therapy in solid tumors: data from a literature based meta-analysis. *Invest New Drugs* 2017; 35: 518-23.
 51. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011; 129: 245-55.
 52. Wang Z, Xu J, Nie W, Huang G, Tang J, Guan X. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 225-31.
 53. Chung C, Pherwani N. Ziv-aflibercept: a novel angiogenesis inhibitor for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1887-96.
 54. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Risk of hypertension in cancer patients treated with aflibercept: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 231-40.

55. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1814-23.
56. Frampton JE. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol* 2016; 11: 115-22.
57. Fala L. Lenvima (Lenvatinib), a Multireceptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Approved by the FDA for the Treatment of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8: 176-9.
58. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ. Lenvatinib in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1868.
59. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 134-41.
60. Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of Sunitinib activity. *Ann Oncol* 2007; 18: 1117.
61. Bono P, Elfving H, Utraiainen T, Osterlund P, Saarto T, Alanko T, Joensuu H. Hypertension and clinical benefit of bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 393-4.
62. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al, Cardiovascular Toxicities Panel CbtATFotNCIIDS. 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.
63. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al, Guidelines ESCCfP: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-801.
64. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017.
65. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687-91.
66. Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6152-9.