

Michał Wilk<sup>1,2</sup>, Sebastian Szmit<sup>1</sup><sup>1</sup>Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku<sup>2</sup>Oddział Onkologii Klinicznej, Europejskie Centrum Zdrowia w Otwocku

# Powikłania sercowo-naczyniowe podczas leczenia antyangiogennego chorych na raka jajnika

Cardiovascular complications of antiangiogenic therapy in ovarian cancer patients

**Artykuł jest tłumaczeniem pracy:**Wilk M, Szmit S. Cardiovascular complications of antiangiogenic therapy in ovarian cancer patients. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 49–56. DOI: 10.5603/OCP.2017.0008.

Należy cytować wersję pierwotną.

**Adres do korespondencji:**

Dr hab. n. med. Sebastian Szmit

Klinika Krążenia Płucnego, Chorób Zakrzepowo-Zatorowych i Kardiologii  
Centrum Medyczne

Kształcenia Podyplomowego

Europejskie Centrum Zdrowia, Otwock

e-mail: s.szmit@gmail.com

**STRESZCZENIE**

Leczenie inhibitorami angiogenezy wiąże się z ryzykiem groźnych dla zdrowia i życia powikłań sercowo-naczyniowych. Do najczęstszych można zaliczyć rozwój nadciśnienia tętniczego, incydenty zakrzepowo-zatorowe (żylne i tętnicze) oraz krwawienia. Niniejsza praca zawiera szczegółową analizę częstości występowania, patomechanizmów powstawania, sposobów profilaktyki i leczenia chorych otrzymujących bewacyzumab z powodu raka jajnika.

**Słowa kluczowe:** leki o działaniu antyangiogennym, kardiotoxyczność, bewacyzumab, rak jajnika**ABSTRACT**

Therapy with angiogenesis inhibitors carries the risk for health and life-threatening cardio-vascular complications. The most common include the development of arterial hypertension, thromboembolic events (venous and arterial) and bleeding. This study provides a detailed analysis of their incidence, pathomechanisms as well as methods of prophylaxis and treatment among ovarian cancer patients receiving bevacizumab.

**Key words:** anti-angiogenic drugs, bevacizumab, cardiotoxicity, ovarian cancer

Copyright © 2017 Via Medica

ISSN 2450-1646

**Wstęp**

W Polsce rak jajnika stanowi około 5% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych i jest czwartą przyczyną zgonów z powodu nowotworu wśród kobiet [1]. W jego leczeniu stosuje się metody chirurgiczne, chemioterapię klasyczną opartą między innymi na pochodnych platyny i taksoidach oraz leki ukierunkowane molekularnie, na przykład o działaniu antyangiogenym. Proces tworzenia naczyń krwionośnych jest cechą wielu typów nowotworów złośliwych i bierze w nim udział wiele czynników stymulujących, z których najważniejszym i najlepiej poznany jest czynnik wzrostu śródbłonna

naczyń (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) [2]. Najczęściej stosowanym inhibitorem VEGF w raku jajnika jest bewacyzumab. Jest to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które powoduje zahamowanie tworzenia nowych naczyń krwionośnych oraz zmniejszenie istniejącego unaczynienia w obrębie guza [3]. Dzięki temu proces progresji lokalnej oraz tworzenia przerzutów odległych ulega spowolnieniu [4].

Niestety, oprócz korzystnego działania przeciwnowotworowego leki antyangiogenne mogą wywoływać wiele działań niepożądanych, a ich profil toksyczności jest inny niż w przypadku stosowania standardowej chemioterapii. Do najważniejszych powikłań sercowo-naczyniowych

związanych z leczeniem bewacyzumabem zalicza się nadciśnienie tętnicze, incydenty zakrzepowo-zatorowe (żylne i tętnicze), a także powikłania krwotoczne [5]. Wymienione powikłania mają specyficzne uwarunkowania w przypadku chorych na raka jajnika — rak jajnika stanowi istotny czynnik ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, a chore są często w wieku powyżej 50. roku życia, co stanowi kolejny ważny czynnik ryzyka dla układu sercowo-naczyniowego [6]. Natomiast przy rozpoznawaniu nadciśnienia tętniczego należy się liczyć z jatrogennym „efektem białego fartucha” i innymi przyczynami wzrostu ciśnienia tętniczego [7].

## Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych powikłań dotyczących stosowania bewacyzumabu. Patomechanizm nadciśnienia tętniczego — związane z bewacyzumabem — nie jest ostatecznie poznany. Rozwój nadciśnienia tętniczego w przebiegu leczenia bewacyzumabem jest następstwem zahamowania izoformy A czynnika VEGF (VEGF-A), co powoduje zmniejszenie wytwarzania tlenu azotu, który jest silnym wazodylatatorem. Spadek stężenia tlenu azotu powoduje skurcz naczyń, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju nadciśnienia tętniczego [8]. Poza hamowaniem szlaku tlenu azotu, mechanizmami odpowiedzialnymi za nadciśnienie tętnicze mogą być rozrzedzenie naczyń, stres oksydacyjny i uszkodzenie kłębuszków nerkowych spowodowane brakiem działania VEGF [9].

Wyniki metaanalizy z 2010 roku, obejmującej 12 625 chorych z 20 badań klinicznych, wykazały, że całkowita częstość występowania nadciśnienia tętniczego indukowanego bewacyzumabem wyniosła 23% [10]. Nadciśnienie tętnicze stopnia 3. i 4. według klasyfikacji *Common Terminology Criteria of Adverse Events* (CTCAE) dotyczyło aż 7,8%. Autorzy analizy wskazują, że powstanie nadciśnienia tętniczego zależy od wielu czynników; wpływ ma na przykład rodzaj nowotworu oraz dawki leku. Istotne jest jednak, że omawiana metaanaliza nie obejmowała chorych z rozpoznaniem raka jajnika.

Dostępne obecnie dane dotyczące częstości występowania nadciśnienia tętniczego podczas leczenia bewacyzumabem chorych na raka jajnika pochodzą z kilku badań opublikowanych po 2010 roku. W badaniu III fazy kontrolowanym placebo (GOG-218) włączono 1873 kobiety z dotychczas nieleczonym rakiem jajnika w stadium III i IV (odpowiednio 74% i 26%). W badaniu chore były podzielone na 3 grupy — w każdej otrzymywały schemat chemioterapii z karboplatyną (dawka dla AUC 6) i paklitakselem (dawka 175 mg/m<sup>2</sup>). W pierwszym ramieniu chore dodatkowo otrzymywały placebo, a w drugim dodatkowo stosowano bewacyzumab od 2. do 6. cyklu i następnie kontynuowano placebo do 22. cyklu. W trzecim ramieniu po 2. kursie chemioterapii

dołączano bewacyzumab i prowadzono leczenie podtrzymujące do zakończenia obserwacji. Nadciśnienie tętnicze w stopniu  $\geq 2$ . według CTCAE wystąpiło w poszczególnych ramionach badania odpowiednio u 7,2%, 16,5% i 22,9% chorych [11].

W kolejnym badaniu III fazy (ICON7), w którym analizowano wpływ dodania bewacyzumabu do standardowej chemioterapii opartej na karboplatynie i paklitakselu w 1. linii leczenia, chore (ogółem 1528) były podzielone na 2 grupy. Pierwsza grupa (753 chore) otrzymywała klasyczną chemioterapię (karboplatyna — AUC 5–6, paklitaksel — 175 mg/m<sup>2</sup>). W drugiej grupie dodatkowo stosowano bewacyzumab (745 chorych). Częstość nadciśnienia tętniczego w stopniu 2. w pierwszej grupie chorych wyniosła 2% (14 chorych), w drugiej była większa i osiągnęła 12% (90 chorych). Nadciśnienie tętnicze w stopniu  $\geq 3$  wystąpiło u < 1% (2 chore) w grupie chemioterapii w porównaniu z 6% (46 chorych) w grupie, która otrzymywała dodatkowo bewacyzumab [12].

Do badania III fazy kontrolowanego placebo o akronimie OCEANS włączano chore z nawrotowym i platynowrażliwym rakiem jajnika. Wszystkie chore (484) były leczone gemcytabiną i karboplatyną w połączeniu z placebo (233) lub bewacyzumabem (247). W pierwszej grupie nadciśnienie tętnicze w stopniu  $\geq 3$  wystąpiło u 1 chorej (0,4%), a wśród otrzymujących bewacyzumab powikłanie dotyczyło 43 kobiet (17,4%) [13].

Kolejnym badaniem, które dostarczyło informacji o częstości występowania nadciśnienia tętniczego wśród kobiet z nawrotowym rakiem jajnika leczonych bewacyzumabem, jest badanie GOG 0213 (673 chore). W grupie otrzymującej standardową chemioterapię (karboplatyna — AUC 5 i paklitaksel — 175 mg/m<sup>2</sup>) nadciśnienie tętnicze wystąpiło z częstością 0,6% w porównaniu z 11% wśród kobiet otrzymujących dodatkowo bewacyzumab [14].

Powyższe badania podsumowuje metaanaliza przeprowadzona przez Wu i wsp. opublikowana w 2016 roku, w której ryzyko względne wystąpienia nadciśnienia tętniczego podczas leczenia bewacyzumabem było istotnie podwyższone — iloraz ryzyka wyniósł 21,27 przy 95-procentowym zakresie ufności 9,42–48,02 [15].

## Nadciśnienie tętnicze wobec rokowania

Związek pomiędzy rokowaniem chorych i wystąpieniem jatrogennego nadciśnienia tętniczego indukowanego przez bewacyzumab nie jest ostatecznie wyjaśniony. Wiele doniesień wskazuje, że rozwój omawianej postaci nadciśnienia tętniczego ma ścisły związek z rokowaniem chorych na różne nowotwory (np. rak jelita grubego [16], rak piersi [17], nawrotowy glejak wielopostaciowy [18]). Istnieją jednak prace, które tej zależności nie potwierdzają [10, 19].

Nick i wsp. w swojej retrospektywnej analizie poddali ocenie chore z nawrotem raka jajnika, które otrzymywały bewacyzumab w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią. Stwierdzono, że w przypadku rozwinięcia się nadciśnienia tętniczego podczas stosowania bewacyzumabu chore miały 2,5-krotnie większe szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie niż kobiety bez omawianego powikłania (95% przedział ufności 1,24–5,66,  $p = 0,006$ ) [20]. W celu ostatecznego potwierdzenia rokowniczego znaczenia nadciśnienia tętniczego indukowanego bewacyzumabem u chorych na raka jajnika konieczne jest przeprowadzenie dużych, prospektywnych badań obserwacyjnych z dobrym algorytmem rozpoznawania nadciśnienia tętniczego.

## Leczenie

Zgodnie z najnowszym stanowiskiem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego [21, 22] podstawowym celem postępowania w przypadku nadciśnienia tętniczego związanego z leczeniem bewacyzumabem powinno być właściwe rozpoznanie jatrogennego nadciśnienia tętniczego ( $\geq 140/90$  mm Hg) oraz utrzymanie odpowiedniej kontroli ( $< 140/90$  mm Hg lub mniej w przypadku jawnego białkomoczu). Przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem lub innym inhibitorem VEGF należy:

- określić wszystkie potencjalne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego;
- wykluczyć obecność nadciśnienia tętniczego w wywiadzie lub w przypadku występowania go w przeszłości ocenić obecne wartości oraz skuteczność dotychczas stosowanych leków hipotensyjnych;
- opanować objawy bólu i stresu;
- sprawdzić ewentualny wpływ innych leków na zwiększenie ciśnienia tętniczego (np. kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, erytropoetyna);
- uwzględnić w różnicowaniu tak zwane „nadciśnienie białego fartucha” (należy wówczas rozważyć domowe pomiary ciśnienia tętniczego i zachęcać do zmiany stylu życia).

Po rozpoczęciu leczenia bewacyzumabem lub innym inhibitorem VEGF konieczne jest wczesne wykrywanie podwyższenia wartości ciśnienia i podejmowanie odpowiedniego postępowania w celu uniknięcia istotnych klinicznie powikłań. Lekami pierwszego wyboru proponuje się inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI, *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) lub antagonistów receptora dla angiotensyny (ARB, *angiotensin receptors blockers*) oraz dihydropirydynowych antagonistów wapnia (amlodipina, felodipina) [23]. Wybierając lek hipotensyjny, należy pamiętać, że:

- ACEI i beta-adrenolityki są preferowanymi lekami hipotensyjnymi u chorych z wcześniej rozpoznaną dysfunkcją serca lub z wysokim ryzykiem rozwoju dysfunkcji serca;

- leki zwiększające wydzielanie tlenu azotu (np. nebiwolol) mogą być cenne z uwagi na blokowanie przez inhibitory angiogenezy szlaku sygnałowego tlenu azotu [24];
- bardzo skuteczne wydają się również inne beta-adrenolityki o działaniu naczyniorozkurczowym (np. karwedilol);
- diuretyki stwarzają ryzyko utraty elektrolitów i nie powinny być rozważane w 1. linii leczenia (zwłaszcza u chorych doświadczających wymiotów i biegunek);
- nie ma jednoznacznych dowodów, które wskazywałyby na przewagę konkretnej klasy leków hipotensyjnych u chorych leczonych inhibitorami VEGF [25].
- bewacyzumab nie wykazuje niekorzystnych interakcji z cytochromem P-450.

Należy podkreślić, że odstawienie leku antyangiogenego z powodu nadciśnienia tętniczego powinno dotyczyć sytuacji wystąpienia 4. stopnia toksyczności według CTCAE (wersja 4.0 oraz wcześniejsza), co oznacza powikłania nadciśnienia tętniczego zagrażające bezpośrednio życiu (np. złośliwe nadciśnienie tętnicze, przemijające lub trwałe deficyty neurologiczne, przełom nadciśnieniowy). Wystąpienie wymienionych powikłań jest raczej mało prawdopodobne, gdy na początku leczenia inhibitorem VEGF prowadzi się codzienne kontrolne pomiary ciśnienia tętniczego i wczesnie stosuje się leki hipotensyjne lub modyfikuje dotychczasową terapię hipotensyjną.

Drugą przesłanką dla odstawienia leku antyangiogenego mogą być długotrwałe działania niepożądane w stopniu 3., jednak zalecenie wydaje się odnosić do innych toksyczności niż samo nadciśnienie tętnicze. Według CTCAE w wersji 4., stopień 3. oznacza ciśnienie skurczowe  $\geq 160$  mm Hg lub rozkurczowe  $\geq 100$  mm Hg; wymienione wartości mogą nastąpić w przypadku stosowania bewacyzumabu lub innego inhibitora VEGF. Wskazana jest wówczas interwencja medyczna polegająca na zastosowaniu więcej niż jednego leku hipotensyjnego lub intensyfikacja dotychczasowego leczenia hipotensyjnego (zwiększenie dawki/dawek leków). Zastosowanie 2 lub więcej leków hipotensyjnych o różnych mechanizmach działania powinno dać optymalne wyrównanie ciśnień. Zatem przy optymalnie prowadzonej strategii kontroli ciśnień ten stopień toksyczności o charakterze długotrwałym wydaje się również mało prawdopodobny.

W przypadku bewacyzumabu często rozpoznaje się nadciśnienie tętnicze w stopniu 2., co oznacza nawracające lub przetrwałe ( $\geq 24$  godz.) objawowe podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego  $> 20$  mm Hg (rozkurczowe) lub do wartości  $> 140/90$  mm Hg (o ile wcześniej prawidłowe). W interwencji wystarczająca jest wówczas monoterapia lub maksymalnie 2 leki (ewentualnie 1 preparat złożony). Leczenie może być konieczne tylko okresowo (tzn. w dniach występowania nieprawidłowych wartości ciśnienia tętniczego). Gdy obserwuje się normalizację wartości ciśnień w pomiarach domowych,

można odstawić lek hipotensyjny, aby nie narażać chorych na konsekwencje objawowej jatrogennej hipotensji. Podobne zalecenie odnosi się do 2-tygodniowej przerwy w stosowaniu sunitynybu.

## Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa stanowi drugą przyczynę zgonów wśród chorych na nowotwory złośliwe, a częstość jej występowania w tej populacji jest około 5-krotnie wyższa w porównaniu z osobami bez choroby nowotworowej [26, 27]. Istnieje wiele zdefiniowanych czynników ryzyka zakrzepicy żylniej (m.in. stosowanie leków przeciwnowotworowych, w tym antyangiogennych).

Wpływ leczenia bewacyzumabem na wzrost częstości incydentów żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej jest dyskusyjny. W 2007 roku opublikowano wyniki metaanalizy obejmującej 1745 chorych na raka jelita grubego (69%), raka piersi (25%) oraz niedrobnokomórkowego raka płuca (6%). W analizie nie stwierdzono zwiększonego ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie stosowania bewacyzumabu (iloraz ryzyka = 0,89, 95% przedział ufności = 0,66–1,20;  $p = 0,44$ ) [28].

W 2008 roku opublikowano wyniki kolejnej metaanalizy, w której oceniano ryzyko wystąpienia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej wśród chorych otrzymujących bewacyzumab z powodu różnych nowotworów złośliwych (m.in. rak nerki, rak piersi, rak jelita grubego, niedrobnokomórkowy rak płuca). Oceniono 7956 chorych uczestniczących w 15 badaniach klinicznych z randomizacją. Zgodnie z przeprowadzoną analizą częstość incydentu zakrzepowo-zatorowego w grupie chorych leczonych bewacyzumabem wyniosła 11,9% (6,8–19,9%), a w grupie kontrolnej 6,3% (4,8–8,3%). Wśród chorych leczonych bewacyzumabem ryzyko względne wystąpienia żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej wyniosło 1,33 (1,13–1,56;  $p < 0,001$ ) [29].

W 2011 roku Hurwitz i wsp. opublikowali wyniki kolejnej metaanalizy oceniającej częstość żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie stosowania bewacyzumabu. Do analizy włączono 6055 chorych w 10 badaniach klinicznych II i III fazy z randomizacją (zaawansowany rak jelita grubego, rak trzustki, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca). Nie stwierdzono istotnie statystycznie zwiększonego ryzyka tej choroby wśród chorych otrzymujących bewacyzumab (10,9% vs. 9,5%,  $p = 0,13$ ) [30].

Należy zaznaczyć, że powyższe badania nie obejmowały chorych na raka jajnika. Informacji na temat częstości i ryzyka żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w raku jajnika dostarczają dane z wspomnianych już badań GOG0218, ICON7, OCEANS i GOG0213. Zgodnie z wynikami metaanalizy dotyczącej wyżej wymienionych

badani — przeprowadzonej przez Wu i wsp. — u chorych leczonych bewacyzumabem z powodu raka jajnika częściej występują incydenty żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi tego leku (iloraz ryzyka 1,43, 95% przedział ufności 1,04–1,96,  $I^2 = 39%$ ) [15].

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa wobec rokowania

W 2007 roku Khorana i wsp. opublikowali dużą analizę obejmującą 1 824 316 chorych (1 015 598 — nowotwory), w której wykazali zwiększoną śmiertelność wśród chorych na nowotwory, u których wystąpiło żyłne zdarzenie zakrzepowo-zatorowe w porównaniu z grupą bez tego powikłania (16,3% vs. 6,3%;  $p < 0,0001$ ) [31].

W innym badaniu Kuderer i wsp. sugerują, że incydent żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej w trakcie chemioterapii z powodu nowotworu złośliwego ma wpływ na wzrost wczesnej śmiertelności. Do analizy włączono 4458 chorych z rozpoznaniem nowotworem złośliwym lub chłoniakiem, których obserwowano przez 75 dni. Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano, że epizod żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej był znaczącym czynnikiem predykcyjnym wczesnego zgonu (iloraz ryzyka 4,5; 95% przedział ufności 1,61–12,53;  $p < 0,004$ ) [32]. Gorsze rokowanie chorych na nowotwory i współistniejącą żylną chorobę zakrzepowo-zatorową jest również opisywane w badaniach nad populacją chorych na raka trzustki [33], raka płuca [34], raka piersi [35] i raka jelita grubego [36]. W populacji kobiet z rozpoznaniem raka jajnika również obserwuje się podobną zależność. W badaniu dotyczącym 2743 chorych, w trakcie chemioterapii (karboplatyna + paklitaksel) po pierwotnym leczeniu chirurgicznym, stwierdzono skrócenie czasu przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) wśród kobiet po epizodzie żylnego zdarzenia zakrzepowo-zatorowego (29,8 miesiąca vs. 36,2 miesiąca w populacji bez tego powikłania;  $p = 0,03$ ) [37].

Na podstawie dostępnego piśmiennictwa można przyjąć, że epizod żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej pogarsza rokowanie chorych leczonych z powodu wybranych nowotworów złośliwych.

## Leczenie i zapobieganie

Wykrywanie żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia, terapia antyangiogenna) opiera się na objawach klinicznych. Zatorowość płucna obserwowana podczas stosowania inhibitora angiogenezy jest zawsze wskazaniem do odstawienia leku.

W leczeniu potwierdzonego epizodu ostrej zakrzepicy lub zatorowości płucnej u chorych stabilnych hemodynamicznie (tzn. bez istotnego spadku ciśnienia

tętniczego) powinno się zastosować heparynę drobnocząsteczkową (LMWH, *low-molecular weight heparin*) przez okres 3–6 miesięcy [38]. Rekomendacje *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) wskazują raczej na okres przynajmniej 6 miesięcy [39]. Udowodniono przewagę LMWH nad doustnymi antagonistami witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) pod względem mniejszej częstości występowania kolejnych żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych, ale bez różnicy pod względem śmiertelności i częstości występowania krwawień [40]. Trwają badania nad rolą nowych doustnych antykoagulantów, ale póki nie będą dostępne wyniki końcowe, leków wymienionych nie rekomenduje się w onkologii [41]. Kontynuowanie leczenia przeciwzakrzepowego za pomocą LMWH powyżej rekomendowanych 3–6 miesięcy lub zmiana na VKA powinno być rozważane indywidualnie, z uwzględnieniem skuteczności dotychczasowego leczenia przeciwnowotworowego, ryzyka nawrotu zdarzenia zakrzepowego i krwawienia oraz preferencji chorych. W rezultacie należy rozważać prze-wlekłą antykoagulację do czasu uznania nowotworu za wyleczony. W przypadku choroby w fazie z przerzutami, a w takim wskazaniu stosuje się inhibitory angiogenezy, leczenie przeciwzakrzepowe z powodu nowo rozpoznanej żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej powinno być rozważane bezterminowo do końca życia.

Bardzo dyskusyjne jest stosowanie pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych na nowotwory otrzymujących chemioterapię z powodu choroby w fazie uogólnienia [42]. Profilaktykę można zastosować u chorych wysokiego ryzyka żylnego zdarzenia zakrzepowego, u których nie występuje nadmierne ryzyko krwawienia [43]. Teoretycznie w raku jajnika, zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez Khorana [44], można te wskazania dokładnie oszacować, jeżeli istnieją dodatkowe czynniki ryzyka w zakresie wyniku morfologii i wskaźnika masy ciała, ale ryzyko krwawień wydaje się wysokie szczególnie u chorych otrzymujących inhibitory angiogenezy. Niemniej nieznanym jest dokładny bilans ryzyka względem korzyści (podobnie do innych grup chorych otrzymujących profilaktykę przeciwzakrzepową, np. z uwagi na rozpoznanie migotania przedsionków, a będących kandydatami do leczenia inhibitorem angiogenezy).

## Powikłania tętnicze

Incydenty zatorowości tętniczej (ATE, *arterial thromboembolic events*), związane z bewacyzumabem, obejmują wiele jednostek chorobowych (np. udar niedokrwienny mózgu, ostry zespół wieńcowy czy nawet zawał serca). Bewacyzumab zmniejsza przeciwzapalne działanie VEGF i w konsekwencji może indukować nasilenie procesów zapalnych i niestabilność blaszki miażdżycowej z następowym jej pęknięciem, aktywacją

platełek i tworzeniem w tętnicy wewnątrz-naczyniowego skrzepu [45]. Inne mechanizmy obejmują zmniejszenie właściwości regeneracyjnych śródbłonna, zwiększenie ekspresji czynników prokoagulacyjnych, zmniejszenie produkcji tlenu azotu, w wyniku czego następuje skurcz naczyń, zwiększenie agregacji trombocytów i ich adhezji do śródbłonna naczyń krwionośnych [46]. Bewacyzumab może dodatkowo hamować tworzenie drobnych naczyń, które pełnią istotną rolę w tworzeniu krążenia obocznego i zapobiegają rozwojowi ostrego niedokrwienia [47].

We wspomnianej wcześniej metaanalizie z 2007 roku, obejmującej 5 badań klinicznych z losowym doбором chorych, u osób otrzymujących bewacyzumab występowało istotnie statystycznie większe ryzyko incydentu zatorowości tętniczej (iloraz ryzyka 2,0, 95% przedział ufności 1,05–3,75;  $p = 0,031$ ). Na podstawie analizy przedstawiono potencjalne czynniki ryzyka tego powikłania, którymi były: dodatni wywiad w kierunku zdarzeń zatorowości tętniczej ( $p < 0,001$ ), wiek  $> 65$ . roku życia ( $p < 0,01$ ) i ekspozycja na bewacyzumab ( $p < 0,04$ ) [28].

Ranpura i wsp. opublikowali w 2008 roku metaanalizę 20 badań klinicznych obejmujących łącznie 12 617 chorych z różnymi nowotworami złośliwymi. U chorych otrzymujących bewacyzumab w porównaniu z grupą kontrolną występowało istotnie statystycznie zwiększone ryzyko incydentu zatorowości tętniczej (iloraz ryzyka 1,44; 95% przedział ufności 1,08–1,91;  $p = 0,013$ ), a w szczególności niedokrwienia mięśnia sercowego (iloraz ryzyka 2,14, 95% przedział ufności 1,12–4,08,  $p = 0,021$ ). Zwiększenie ryzyka w największym stopniu dotyczyło chorych na raka nerki i raka jelita grubego i nie zależało od dawki bewacyzumabu. W metaanalizie nie stwierdzono podwyższonego ryzyka udaru niedokrwiennego mózgu podczas leczenia bewacyzumabem (iloraz ryzyka 1,37, 95% przedział ufności 0,67–2,79,  $p = 0,39$ ) [48].

Kolejna metaanaliza pochodzi z 2011 roku. Objęła ona 13 026 chorych otrzymujących bewacyzumab z powodu zaawansowanych nowotworów złośliwych. Dane pochodziły z 16 randomizowanych badań klinicznych i 4 prezentacji przedstawionych podczas międzynarodowych konferencji *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) [49–50]. Stwierdzono istotne statystycznie większe ryzyko wystąpienia incydentu zatorowości tętniczej w grupie otrzymującej bewacyzumab w porównaniu z osobami nieotrzymującymi leku (iloraz ryzyka 1,46, 95% przedział ufności 1,11–1,93,  $p = 0,007$ ). Metaanaliza potwierdziła poprzednie obserwacje, że największe ryzyko zdarzeń tętnicznych występowało w populacji z przerzutowym rakiem jelita grubego i rakiem nerki. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy w częstości zatorowości tętniczej w przypadku raka piersi, raka trzustki i międzybłoniaka opłucnej. Na podstawie analizy nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem zdarzeń tętnicznych a dawką bewacyzumabu [51].

Dane na temat częstości incydentów zatorowości tętniczej w raku jajnika pochodzą z wymienionych poprzednio randomizowanych badań: GOG0218, OCEANS, ICON7, GOG0213 oraz ich metaanalizy. Można stwierdzić, że stosowanie bewacyzumabu w raku jajnika zwiększa ryzyko zdarzeń tętniczych istotnie statystycznie (iloraz ryzyka 2,39, 95% przedział ufności 1,39–4,10,  $I^2 = 14\%$ ,  $p = 0,002$ ) [15].

Należy zaznaczyć, że w wymienionych badaniach włączonych do metaanaliz nie zbierano informacji na temat zgonu i poważnych powikłań spowodowanych incydem zatorowości tętniczej lub dane te były niekompletne. Nie znamy zatem wpływu zdarzeń tętniczych indukowanych bewacyzumabem na rokowanie chorych. Należy jednak przyjąć, że wiele z tych powikłań stanowią groźne dla życia stany (np. zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu). Choroby te mogą negatywnie wpływać na rokowanie oraz powodować pogorszenie jakości życia chorych.

### Leczenie i zapobieganie

Stanowisko *European Society of Cardiology* (ESC) podkreśla, że leczenie incydentów zakrzepicy tętniczej u chorych na nowotwory nie było przedmiotem wielu badań i analiz. Ostry incydent tętniczy (ostry zespół wieńcowy lub udar mózgu) obserwowany podczas przyjmowania inhibitora angiogenezy stanowi wskazanie do odstawienia leku.

Sposób leczenia farmakologicznego oraz przede wszystkim kwalifikację do interwencji wewnątrznaczyniowych należy rozważać indywidualnie po wielodyscyplinarnej konsultacji i najlepiej z zespołem kardiopowłocznym. Zawsze należy rozważyć potencjalne korzyści procedur inwazyjnych u chorych na nowotwory, a szczególnie u chorych otrzymujących inhibitory angiogenezy, u których ryzyko krwawienia jest istotnie zwiększone.

W prewencji pierwotnej proponuje się kontrolę wszystkich potencjalnych czynników ryzyka (np. dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze). W prewencji wtórnej po przebytych incydencie tętniczym należy intensyfikować leczenie zachowawcze (np. leki przeciwplatekcyjne, ACEI, statyny, beta-adrenolityki).

U chorych na nowotwory w sposób szczególny trzeba oceniać obecność przeciwwskazań do podwójnej terapii przeciwplatekowej z uwagi na ryzyko krwawienia wynikające z typu i zaawansowania nowotworu oraz z dotychczasowego i planowanego dalszego leczenia przeciwnowotworowego [52].

Dyskutowana jest również rola kwasu acetylosalicylowego w prewencji zdarzeń tętniczych indukowanych bewacyzumabem. W dostępnej analizie [28] wykazano, że w grupie osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy razem z bewacyzumabem częściej byli chorzy po przebytych już zdarzeniach tętniczych, w zaawansowanym wieku (65 lat lub więcej), stosujący leki z powodu dyslipidemii (głównie statyny), z cukrzycą lub nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie ( $p < 0,001$  dla każdego z wymienionych czynników ryzyka). Ponadto zauważono, że:

— ryzyko zdarzeń tętniczych indukowanych przez bewacyzumab

- było zwiększone znamienne wśród chorych nieprzyjmujących kwasu acetylosalicylowego — 3,6% vs. 1,7% ( $p = 0,03$ ),
  - było zwiększone nieznamienne u chorych stosujących kwas acetylosalicylowy — 5,1% vs. 1,2% ( $p = 0,16$ );
- w podgrupie z 2 najistotniejszymi czynnikami ryzyka (wcześniejsze zdarzenia tętnicze, wiek  $\geq 65$  lat) ryzyko zdarzeń tętniczych indukowanych przez bewacyzumab było:
- znamienne zwiększone u chorych nieprzyjmujących kwasu acetylosalicylowego — 22,9% vs. 3,4% ( $p = 0,03$ ),
  - nieznamienne zwiększone u chorych otrzymujących kwas acetylosalicylowy — 12,5% vs. 0% ( $p = 0,29$ ).

### Krwawienia

Krwawienia występują u około 10% chorych na zaawansowane nowotwory [53]. Mogą być spowodowane wieloma czynnikami (np. naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez masy nowotworowe, zmniejszenie ilości lub upośledzenie czynności płytek krwi). Krwawienie może być także wywołane czynnikiem jatrogennym (np. chemioterapia, radioterapia lub profilaktyka i leczenie przeciwwkrzepliwe). Może się ujawnić pod postacią krwistych wymiotów, krwistych lub czarnych stolców, krwimocz, krwawienia z nosa, krwawienia z dróg rodnych, owrzodziały zmian skórnych, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [54]. Uważa się, że leki ukierunkowane molekularnie hamujące angiogenezę (np. bewacyzumab) mogą również powodować zwiększone ryzyko istotnych klinicznie krwawień.

Hapani i wsp. przeprowadzili metaanalizę 20 badań klinicznych z randomizacją, w których uczestniczyło 12 617 chorych na nowotwory. Na podstawie analizy statystycznej wykazano, że u chorych leczonych bewacyzumabem występowało istotnie zwiększone ryzyko wszystkich krwawień (iloraz ryzyka 2,48, 95% przedział ufności 1,93–3,18,  $I^2 = 53\%$ ) niezależnie od dawki leku. Częstość była również uzależniona od lokalizacji nowotworu (największe ryzyko — chorzy na niedrobnokomórkowego raka płuca) [55].

W 2014 roku opublikowano metaanalizę badań na temat częstości incydentów naczyniowo-mózgowych, która obejmowała 12 917 chorych z 17 badań klinicznych z randomizacją. Leczenie bewacyzumabem wiązało się z ponad 3-krotnym zwiększeniem liczby krwawień do

ośrodkowego układu nerwowego (iloraz ryzyka 3,09; 95% przedział ufności 1,36–6,99;  $p = 0,007$ ) [56]. W metaanalizie badań dotyczących skuteczności bevacyzumabu w raku jajnika wykazano również ponad 3-krotny wzrost częstości krwawień (iloraz ryzyka 3,16; 95% przedział ufności 1,59–6,30;  $p = 0,001$ ) [15].

Na podstawie innej metaanalizy [28] stwierdzono, że krwawienia stopnia 3. i 4. obserwowano u 36 (3,7%) spośród 963 leczonych bevacyzumabem i kwasem acetylosalicylowym w dawce niższej od 325 mg oraz u 14 (1,8%) spośród 782 chorych w grupie porównawczej leczonych bevacyzumabem bez kwasu acetylosalicylowego. Dokonując porównania w odniesieniu do 100 pacjento-lat, stwierdzono różnicę zdarzeń 5,3 względem 3,3 ( $p = 0,13$ ). Oszacowano, że stosowanie kwasu acetylosalicylowego wiąże się z około 1,3-krotnie większym ryzykiem krwawień stopnia 3. i 4. u chorych leczonych bevacyzumabem. Nie znaleziono związku statystycznego z typem rozpoznania histopatologicznego nowotworu.

## Podsumowanie

Nowoczesne metody leczenia przeciwnowotworowego zwiększają zakres możliwości zmierzających do wydłużenia życia chorych. Wprowadzenie bevacyzumabu do codziennej praktyki klinicznej pozwoliło osiągnąć dłuższe przeżycia całkowite, lepszą kontrolę choroby oraz poprawę jakości życia w niektórych nowotworach. Jednak stosowanie bevacyzumabu wiąże się z częstszym występowaniem powikłań sercowo-naczyniowych (takich jak nadciśnienie tętnicze, żylne i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz incydenty krwawień). Potrzebne są dalsze obserwacje, zwłaszcza prospektywne i dobrze zaplanowane, najlepiej z metodyką wykorzystującą również ocenę czułych i swoistych biomarkerów [57]. Wyniki takich badań mogą umożliwić optymalną stratyfikację ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia bevacyzumabem oraz określenie ich znaczenia rokowniczego.

## Piśmiennictwo

- Didkowska Joanna, Wojciechowska Urszula. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/> dostęp z dnia 10.05.2017.
- Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002; 20(21): 4368–4380. doi: 10.1200/JCO.2002.10.088, indexed in Pubmed: 12409337.
- Tong RT, Boucher Y, Kozin SV, et al. Vascular normalization by vascular endothelial growth factor receptor 2 blockade induces a pressure gradient across the vasculature and improves drug penetration in tumors. *Cancer Res.* 2004; 64(11): 3731–3736. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0074, indexed in Pubmed: 15172975.
- Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med.* 1995; 1(1): 27–31, indexed in Pubmed: 7584949.
- Lewandowski T, Szmit S. Bevacizumab - cardiovascular side effects in daily practice. *Oncol Clin Pract.* 2016; 12(4): 136–143.
- Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013: 684–691, doi: 10.1182/asheducation-2013.1.684, indexed in Pubmed: 24319253.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013; 34(28): 2159–2219, doi: 10.1093/eurheartj/ehf151, indexed in Pubmed: 23771844.
- Kruzliak P, Kovacova G, Pechanova O. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of angiogenesis-inhibitor-induced hypertension. *Angiogenesis.* 2013; 16(2): 289–295, doi: 10.1007/s10456-012-9327-4, indexed in Pubmed: 23203441.
- Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol.* 2009; 20(5): 807–815, doi: 10.1093/annonc/mdn713, indexed in Pubmed: 19150949.
- Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2010; 23(5): 460–468, doi: 10.1038/ajh.2010.25, indexed in Pubmed: 20186127.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2473–2483, doi: 10.1056/NEJMoa1104390, indexed in Pubmed: 22204724.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26): 2484–2496, doi: 10.1056/NEJMoa1103799, indexed in Pubmed: 22204725.
- Aghajanian C, et al. An updated safety analysis of OCEANS, a randomized, double-blind, phase III trial of gemcitabine (G) and carboplatin (C) with bevacizumab (BV) or placebo (PL) followed by BV or PL to disease progression (PD) in patients with platinum-sensitive (Plat-S) recurrent ovarian cancer [abstract]. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (Suppl. 15): 5054.
- Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. A phase III randomized controlled clinical trial of carboplatin and paclitaxel alone or in combination with bevacizumab followed by bevacizumab and secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive, recurrent ovarian, peritoneal primary and fallopian tube cancer (Gynecologic Oncology Group 0213). *Gynecologic Oncology.* 2015; 137: 3–4, doi: 10.1016/j.ygyno.2015.01.005.
- Wu YuS, Shui L, Shen D, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017; 8(6): 10703–10713, doi: 10.18632/oncotarget.12926, indexed in Pubmed: 27793044.
- Scartozzi M, Galizia E, Chiorrini S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol.* 2009; 20(2): 227–230, doi: 10.1093/annonc/mdn637, indexed in Pubmed: 18842611.
- Gampenrieder SP, Romeder F, Muß C, et al. Hypertension as a predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer: results from a retrospective matched-pair analysis. *Anticancer Res.* 2014; 34(1): 227–233, indexed in Pubmed: 24403467.
- Hirano H, Maeda H, Yamaguchi T, et al. Survivin expression in lung cancer: Association with smoking, histological types and pathological stages. *Oncol Lett.* 2015; 10(3): 1456–1462, doi: 10.3892/ol.2015.3374, indexed in Pubmed: 26622690.
- Hurwitz HI, Douglas PS, Middleton JP, et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab: results from seven phase III studies. *Oncologist.* 2013; 18(3): 273–280, doi: 10.1634/theoncologist.2012-0339, indexed in Pubmed: 23485622.
- Nick A, Stone R, Soliman P, et al. Pressure to respond: Hypertension predicts clinical benefit from bevacizumab in recurrent ovarian cancer. *Gynecologic Oncology.* 2011; 120: S37, doi: 10.1016/j.ygyno.2010.12.091.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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(36): 2768–2801, doi: 10.1093/eurheartj/ehw211, indexed in Pubmed: 27567406.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Kardiol Pol.* 2016; 74(11): 1193–1233.

23. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. 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(9): 596–604, doi: 10.1093/jnci/djq091, indexed in Pubmed: 20351338.
24. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer.* 2011; 10(3): 151–156, doi: 10.1016/j.clcc.2011.03.021, indexed in Pubmed: 21855035.
25. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension.* 2009; 54(3): 652–658, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129973, indexed in Pubmed: 19652084.
26. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Zakrzepy a nowotwory. W: Windyga J., Pasiński T., Torbicki A. (red.). Zakrzepy i zatory. Wydanie I, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa. ; 2014: 85–105.
27. Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006; 166(4): 458–464, doi: 10.1001/archinte.166.4.458, indexed in Pubmed: 16505267.
28. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99(16): 1232–1239, doi: 10.1093/jnci/djm086, indexed in Pubmed: 17686822.
29. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 300(19): 2277–2285, doi: 10.1001/jama.2008.656, indexed in Pubmed: 19017914.
30. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol.* 2011; 29(13): 1757–1764, doi: 10.1200/JCO.2010.32.3220, indexed in Pubmed: 21422411.
31. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer.* 2007; 110(10): 2339–2346, doi: 10.1002/cncr.23062, indexed in Pubmed: 17918266.
32. Kuderer NM, Khorana AA, Francis CW, et al. Low-molecular-weight heparin for venous thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients. A meta-analysis. *Blood.* 2009; 114: 490.
33. Mandalà M, Reni M, Cascinu S, et al. Venous thromboembolism predicts poor prognosis in irresectable pancreatic cancer patients. *Ann Oncol.* 2007; 18(10): 1660–1665, doi: 10.1093/annonc/mdm284, indexed in Pubmed: 17660490.
34. Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(4): 601–608, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02908.x, indexed in Pubmed: 18208538.
35. Chew HK, Wun T, Harvey DJ, et al. Incidence of venous thromboembolism and the impact on survival in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2007; 25(1): 70–76, doi: 10.1200/JCO.2006.07.4393, indexed in Pubmed: 17194906.
36. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006; 24(7): 1112–1118, doi: 10.1200/JCO.2005.04.2150, indexed in Pubmed: 16505431.
37. Fotopoulou C, duBois A, Karavas AN, et al. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. Incidence of venous thromboembolism in patients with ovarian cancer undergoing platinum/paclitaxel-containing first-line chemotherapy: an exploratory analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(16): 2683–2689, doi: 10.1200/JCO.2008.16.1109, indexed in Pubmed: 18509180.
38. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 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(43): 3033–69, 3069a, doi: 10.1093/eurheartj/ehu283, indexed in Pubmed: 25173341.
39. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015; 33(6): 654–656, doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351, indexed in Pubmed: 25605844.
40. Akl EA, Kahale L, Barba M, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7): CD006650, doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub4, indexed in Pubmed: 25004410.
41. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016; 17(10): e452–e466, doi: 10.1016/S1470-2045(16)30369-2, indexed in Pubmed: 27733271.
42. Wojtukiewicz MZ, Sierko E, Tomkowski W, et al. Guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolism in non-surgically treated cancer patients. *Oncol Clin Pract.* 2016; 12(3): 67–91.
43. Frere C, Debourdeau P, Hij A, et al. Therapy for cancer-related thromboembolism. *Semin Oncol.* 2014; 41(3): 319–338, doi: 10.1053/j.seminoncol.2014.04.005, indexed in Pubmed: 25023348.
44. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111(10): 4902–4907, doi: 10.1182/blood-2007-10-116327, indexed in Pubmed: 18216292.
45. Kuenen BC, Levi M, Meijers JCM, et al. Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(9): 1500–1505, indexed in Pubmed: 12231573.
46. Killickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol.* 2003; 21(18): 3542; author reply 3543, doi: 10.1200/JCO.2003.99.046, indexed in Pubmed: 12972536.
47. Pereg D, Lishner M. Bevacizumab treatment for cancer patients with cardiovascular disease: a double edged sword? *Eur Heart J.* 2008; 29(19): 2325–2326, doi: 10.1093/eurheartj/ehn384, indexed in Pubmed: 18762551.
48. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, et al. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol.* 2010; 49(3): 287–297, doi: 10.3109/02841860903524396, indexed in Pubmed: 20156114.
49. Price TJ, GebSKI V, Hazel GA, et al. International multi-centre randomised Phase II/III study of Capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Final safety analysis of the AGITG MAX trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2008; 26(15\_suppl): 4029–4029, doi: 10.1200/jco.2008.26.15\_suppl.4029.
50. Karrison T, Kindler H, Gandara D, et al. Final analysis of a multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo (P) in patients (pts) with malignant mesothelioma (MM). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007, vol. 25, 18 Suppl: 7526.
51. Schutz FAB, Je Y, Azzi GR, et al. Bevacizumab increases the risk of arterial ischemia: a large study in cancer patients with a focus on different subgroup outcomes. *Ann Oncol.* 2011; 22(6): 1404–1412, doi: 10.1093/annonc/mdq587, indexed in Pubmed: 21115602.
52. Snipelisky D, Park JY, Lerman A, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(9): 1287–1306, doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013, indexed in Pubmed: 25192616.
53. Pereira J, Mancini I, Bruera E. The management of bleeding in patients with advanced cancer. In: Portenoy RK, eds. *Topics in Palliative Care*, Volume 4. New York: Oxford University Press : 163–183.
54. Dutcher JP. Hematologic abnormalities in patients with nonhematologic malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1987; 1(2): 281–299, indexed in Pubmed: 3308824.
55. Hapani S, Sher A, Chu D, et al. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology.* 2010; 79(1–2): 27–38, doi: 10.1159/000314980, indexed in Pubmed: 21051914.
56. Zuo PY, Chen XL, Liu YW, et al. Increased risk of cerebrovascular events in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(7): e102484, doi: 10.1371/journal.pone.0102484, indexed in Pubmed: 25025282.
57. Lenihan D, Humphreys B. Cardiac Biomarkers and Early Detection of Cardiotoxicity. *OncoReview.* 2016; 6(3): 97–99, doi: 10.5604/20828691.1220892.