

## Eventi avversi da bevacizumab

**Claudia Caserta**

SC Oncologia Medica  
Azienda Ospedaliera Terni

### Introduzione

I recenti progressi nella conoscenza della biologia e delle anomalie genetiche del cancro hanno portato all'identificazione di uno svariato numero di target molecolari, cruciali per i processi di carcinogenesi, crescita e progressione del tumore. Nell'ultimo decennio, parecchi nuovi farmaci sono stati sviluppati per inibire uno o diversi target molecolari. L'angiogenesi è uno dei processi critici per la crescita dei tumori e lo sviluppo di metastasi ed è un complesso processo "multistep" regolato dal bilancio tra fattori che stimolano l'angiogenesi e fattori che la inibiscono<sup>1</sup>.

Il *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) è un mediatore essenziale dell'angiogenesi tumorale e l'inibizione dell'angiogenesi attraverso il blocco del VEGF è emersa come una strategia terapeutica efficace nel trattamento di diversi tipi di tumori<sup>2</sup>. Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale, umanizzato che lega con alta affinità e neutralizza le isoforme attive del VEGF, impedendo l'attivazione del recettore del VEGF e prevenendo il segnale proangiogenetico. Negli studi clinici, il bevacizumab ha dimostrato di migliorare i risultati nel trattamento di pazienti affetti da diversi tipi di tumori, incluso il carcinoma metastatico del colon-retto<sup>3,4</sup>, del polmone<sup>5,6</sup>, della mammella<sup>7</sup>, del rene<sup>8,9</sup>, il carcinoma dell'ovaio<sup>10,11</sup> e i gliomi di alto grado<sup>12</sup>. Il bevacizumab è stato somministrato in monoterapia oppure in combinazione con la chemioterapia citotossica o con l'interferon-alfa (nel carcinoma renale).

Sebbene il trattamento con bevacizumab sia complessivamente ben tollerato, dagli studi clinici che hanno incluso oltre 250.000 pazienti e dalla sorveglianza post marketing sono emersi alcuni eventi avversi specifici, prevalentemente correlati all'inibizione dell'angiogenesi e del VEGF. I più comuni effetti collaterali sono l'ipertensione arteriosa, la proteinuria, l'emorragia mucocutanea, che sono generalmente di lieve o moderata gravità e di agevole gestione clinica. In corso di terapia con bevacizumab possono verificarsi anche alcuni eventi avversi gravi e più rari, come la perforazione gastrointestinale, gli eventi tromboembolici arteriosi e venosi, lo scompenso cardiaco congestizio, la perforazione del setto nasale e la sindrome della leucoencefalopatia reversibile posteriore, che devono essere monitorati attentamente e prontamente trattati e che possono richiedere l'interruzione

della terapia. Diversamente da quanto siamo abituati a fare con i farmaci chemioterapici, quando i pazienti sviluppano effetti collaterali dovuti al bevacizumab, il farmaco dovrebbe essere temporaneamente interrotto o discontinuato, piuttosto che somministrato a dose ridotta.

In questo articolo verranno descritti in dettaglio i principali effetti collaterali del bevacizumab con particolare attenzione alla loro prevenzione, al monitoraggio e al trattamento.

### Ipertensione

L'ipertensione arteriosa è il più comune evento avverso osservato nei pazienti che ricevono una terapia con bevacizumab. L'incidenza di ipertensione di qualsiasi grado in corso di terapia con bevacizumab è stata riportata nel 15-35% dei pazienti nei diversi studi clinici. In una recente meta-analisi, che ha incluso 12.656 pazienti da 20 studi randomizzati, l'incidenza di ipertensione nei pazienti trattati con bevacizumab è stata del 23,6% con un 7,9% di ipertensione di grado 3-4<sup>13</sup>. L'incidenza di ipertensione potrebbe tuttavia essere stata sottostimata negli studi clinici a causa delle differenti definizioni e classificazioni di ipertensione usate nei diversi trial e della scarsa frequenza con cui venivano effettuate le misurazioni della pressione arteriosa tra i pazienti ambulatoriali. Inoltre, solo recentemente il sistema per la definizione e classificazione della gravità degli eventi avversi da chemioterapia usato dal National Cancer Institute è stato aggiornato in modo da riflettere più strettamente le nuove linee guida internazionali per la prevenzione, diagnosi e trattamento dell'ipertensione arteriosa<sup>14,15</sup>. Infine, i pazienti della popolazione generale potrebbero avere più comorbidità rispetto ai pazienti altamente selezionati degli studi clinici e potrebbero avere pertanto un maggiore rischio di sviluppare ipertensione in seguito alla terapia con bevacizumab.

L'esatto meccanismo patofisiologico dell'ipertensione indotta da bevacizumab non è interamente conosciuto. L'inibizione del pathway del VEGF potrebbe portare ad una riduzione della sintesi di ossido nitrico e dell'attività delle prostaciline determinando un'alterazione della permeabilità vascolare, favorendo la vasocostrizione e portando ad un aumento delle resistenze periferiche e quindi della pressione arteriosa. Un altro meccanismo che potrebbe contribuire a spiegare la patogenesi dell'ipertensione indotta dal bevacizumab è la rarefazione cioè la diminuzione della densità delle arteriole e dei capillari nei tessuti normali indotta dall'inibizione del VEGF. Infine, l'inibizione del VEGF potrebbe

causare una disfunzione dell'endotelio delle arterie che può condurre ad un aumento della rigidità delle arterie<sup>16,17</sup>.

Seppure in assenza di dati da studi prospettici, alcuni aspetti che riguardano la prevenzione e il trattamento dell'ipertensione indotta dal bevacizumab dovrebbero essere enfatizzati. Il primo aspetto è la raccolta accurata dell'anamnesi patologica del paziente, con particolare attenzione alla storia familiare e personale di ipertensione arteriosa sistemica, patologie cardio e cerebrovascolari, diabete mellito, insufficienza renale cronica. Il secondo aspetto critico è quello di trattare in modo aggressivo l'ipertensione arteriosa prima di iniziare la terapia con bevacizumab. Secondo le raccomandazioni del Joint National Committee for Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure il valore normale della pressione arteriosa dovrebbe essere <140/90 mmHg (<130/80 mmHg nel paziente con insufficienza renale)<sup>15</sup> e questo dovrebbe essere il goal del trattamento antiipertensivo anche nei pazienti affetti da cancro prima e durante la terapia con bevacizumab. La comparsa di ipertensione arteriosa può avvenire in qualsiasi momento dopo l'inizio della terapia con bevacizumab e pertanto il monitoraggio della pressione arteriosa dovrebbe essere effettuato con frequenza settimanale o almeno prima di ogni somministrazione del farmaco (ogni 2-3 settimane) o anche giornaliera nei pazienti ad alto rischio (quelli con ipertensione preesistente o con altri fattori di rischio cardiovascolari). Inoltre dovrebbero essere incoraggiati cambiamenti dello stile di vita, inclusi la riduzione dell'assunzione di alcolici e cibi salati, l'astensione dal fumo di sigaretta e il consiglio a svolgere una modica attività fisica. Poiché la terapia con bevacizumab può indurre la comparsa di proteinuria, un esame delle urine dovrebbe essere eseguito prima di iniziare la terapia.

La terapia antiipertensiva ottimale nei pazienti che ricevono bevacizumab non è stata definita. Nella scelta della terapia antiipertensiva dovrebbero essere considerati parecchi fattori, come la terapia farmacologica eventualmente in atto, la presenza o assenza di segni di danno agli organi bersaglio, le malattie concomitanti, il profilo di rischio del paziente, le preferenze del paziente e del medico. Molti autori suggeriscono di iniziare come prima linea della terapia antiipertensiva, in assenza di controindicazioni, un farmaco inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, poiché questi farmaci sono molto efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e la proteinuria. Un'alternativa è rappresentata dai calcio-antagonisti (in particolare l'amlodipina o la felodipina) o dai beta-bloccanti<sup>18</sup>.

Dopo l'avvio della terapia antiipertensiva è raccomandato uno stretto monitoraggio clinico del paziente e nella maggior parte dei casi si riesce a gestire con successo l'ipertensione usando una o più classi di farmaci. Se i valori della pressione arteriosa non accennano a scendere sotto 165 mmHg di pressione sistolica e 100 mmHg di pressione diastolica, si consiglia di interrompere la terapia con bevacizumab, di modificare la dose o la classe di farmaco antiipertensivo o di iniziare una terapia di combinazione e di riprendere la terapia con bevacizumab solo in caso di nor-

malizzazione dei valori di pressione arteriosa. Nei rari casi (<1%) di ipertensione di grado 3 refrattaria al trattamento antiipertensivo e di ipertensione di grado 4, la terapia con bevacizumab dovrebbe essere interrotta permanentemente<sup>19</sup>.

### Proteinuria

La proteinuria è un evento avverso frequente nei pazienti che ricevono bevacizumab. Negli studi di fase II e III la proteinuria di ogni grado è stata osservata nel 21-35% dei pazienti. Generalmente la proteinuria è asintomatica, non è associata ad insufficienza renale e raramente richiede l'interruzione della terapia con bevacizumab. Casi di proteinuria di grado 3 o 4 (sindrome nefrosica) sono molto rari (<1%)<sup>20,21</sup>. Il meccanismo patogenetico della proteinuria non è ancora completamente chiarito. Il VEGF è probabilmente implicato nei processi di riparazione dell'endotelio glomerulare per cui l'inibizione del VEGF potrebbe interferire con l'integrità dell'endotelio glomerulare, determinare una microangiopatia trombotica e un difetto di filtrazione della barriera glomerulare renale e quindi proteinuria<sup>22</sup>.

I pazienti dovrebbero eseguire un esame delle urine per la ricerca della proteinuria prima di iniziare la terapia con bevacizumab e poi ripeterlo prima di ogni somministrazione di bevacizumab. In caso di dipstick  $\geq 2+$  dovrebbe essere misurata la proteinuria sulla raccolta di urine delle 24 ore e in caso di proteinuria  $\geq 2\text{gr}/24$  ore si dovrebbe interrompere la terapia con bevacizumab fino alla riduzione del valore della proteinuria. In caso di segni e sintomi di sindrome nefrosica il trattamento con bevacizumab dovrebbe essere interrotto in maniera definitiva.

### Emorragia

Emorragie minori, prevalentemente dalle superfici mucose come l'epistassi, sono un evento avverso comune, osservato nel 20-40% dei pazienti trattati con bevacizumab. Gli eventi emorragici gravi sono rari, ma potenzialmente fatali e nei vari studi sono stati riportati in meno del 5% dei pazienti trattati con bevacizumab. Le emorragie severe possono verificarsi nella sede del tumore, come le emorragie polmonari nei pazienti con tumore del polmone o intestinali nei pazienti con carcinoma del colon-retto, oppure in sedi non coinvolte dal tumore, come le emorragie cerebrali in pazienti senza metastasi cerebrali<sup>23</sup>. In uno studio di fase II, condotto in pazienti affetti da tumore del polmone non-microcitoma che ricevevano bevacizumab in combinazione alla chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, è stata riportata un'incidenza del 9% di emorragia polmonare grave o fatale. L'istologia squamosa e la localizzazione centrale del tumore sono state identificate come i principali fattori di rischio associati all'emorragia polmonare<sup>24</sup>. Nei successivi studi di fase III in cui sono stati esclusi i pazienti con storia di emottisi, con istologia squamosa e con tumori che invadono i grossi vasi, l'incidenza di emorragia polmonare grave si è ridotta a meno dell'1,5%<sup>5,6</sup>. Il rischio di emorragia cerebrale potenzialmente fatale nei pazienti affetti da metastasi cerebrali non è noto poiché questi pazienti sono stati

esclusi dalla maggior parte degli studi di fase II e III. Comunque, in uno studio di fase II in cui il bevacizumab veniva somministrato da solo o in combinazione con l'irinotecan in pazienti affetti da glioblastoma, l'incidenza di emorragia cerebrale di ogni grado è stata del 2,4% nel braccio con bevacizumab e del 3,8% nel braccio del bevacizumab più irinotecan, con un solo caso di emorragia cerebrale di grado  $\geq 3$  (1,3%)<sup>12</sup>.

Sebbene il meccanismo responsabile delle emorragie osservate con il bevacizumab non sia chiaro, esso è probabilmente dovuto al ruolo svolto dal VEGF sull'endotelio normale dei vasi sanguigni<sup>25</sup>. L'inibizione del VEGF potrebbe ridurre la capacità delle cellule endoteliali di rispondere ai danni indotti dai traumi e aumentare l'apoptosi delle cellule endoteliali, aumentando il rischio di sanguinamento<sup>26</sup>.

I pazienti che ricevono bevacizumab devono essere attentamente monitorati per il rischio di emorragia. La maggior parte degli eventi emorragici è di lieve entità (epistassi, gengivorragie), generalmente si risolvono senza alcun trattamento specifico e non richiedono l'interruzione della terapia con bevacizumab. Nel caso di emorragie severe può essere necessario ricorrere a trasfusioni di sangue, a terapie di rianimazione, a manovre per il controllo del sanguinamento fino all'intervento chirurgico. In questi casi la terapia con bevacizumab deve essere interrotta<sup>26</sup>.

Il bevacizumab dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti con coagulopatie congenite o acquisite note, mentre la presenza di piastrinopenia indotta dalla chemioterapia non sembra aumentare il rischio di emorragia. L'uso concomitante al trattamento con bevacizumab di una terapia anticoagulante o antiaggregante a dose profilattica non sembra aumentare il rischio di emorragie gravi, mentre i pazienti sottoposti a una terapia anticoagulante o antiaggregante a dose terapeutica erano esclusi dagli studi clinici di fase III. Gli eventi tromboembolici che richiedono una terapia anticoagulante a dose terapeutica, sia con eparina a basso peso molecolare sia con warfarin, sono molto frequenti nei pazienti affetti da cancro e le complicanze emorragiche associate alla terapia anticoagulante sono più comuni in questo gruppo di pazienti. In un'analisi retrospettiva di tre studi randomizzati, placebo-controllati, che hanno coinvolto pazienti con tumore del colon-retto e del polmone, è stato analizzato il rischio di emorragia nei pazienti che avevano ricevuto una terapia anticoagulante a dose terapeutica per una complicanza tromboembolica venosa durante la terapia con bevacizumab. L'incidenza di emorragie gravi nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto terapia con bevacizumab è stata simile rispetto a quella dei pazienti trattati con placebo (rischio globale di emorragie gravi con bevacizumab 4,1% e 4,2% con placebo)<sup>27</sup>.

### Tromboembolismo

Nei vari studi clinici l'incidenza di eventi tromboembolici venosi nei pazienti che ricevevano bevacizumab insieme alla chemioterapia è stata estremamente variabile e comunque simile a quella riportata nei pazienti che ricevevano solo la chemioterapia (2,8%-17,3% verso 3,2%-15,2%). Tuttavia, una recente metanalisi, che ha incluso i risultati di 15 studi

randomizzati per un totale di 7956 pazienti, ha rilevato un'incidenza significativamente aumentata di eventi tromboembolici venosi di ogni grado nei pazienti trattati con bevacizumab rispetto ai pazienti che non avevano ricevuto bevacizumab (11,9% verso 6,3% rispettivamente), con un rischio relativo di tromboembolia venosa pari a 1,33 nei pazienti trattati con bevacizumab rispetto ai controlli ( $p=0,001$ ). E inoltre, il rischio di tromboembolia sembra indipendente dalla dose di bevacizumab somministrata<sup>28</sup>. Nel caso di un evento grave, di grado 3 o 4, la terapia con bevacizumab dovrebbe essere interrotta per due settimane e poi ripresa proseguendo la terapia anticoagulante.

Anche l'incidenza di eventi trombotici arteriosi (ischemia cerebrale transitoria, ictus cerebrale, infarti del miocardio) appare aumentata nei pazienti trattati con bevacizumab. In un'analisi retrospettiva dei risultati di cinque studi randomizzati, che ha incluso 1745 pazienti con tumore metastatico del colon, della mammella e del polmone, è stata riportata un'incidenza di eventi trombotici arteriosi del 3,8% con bevacizumab più chemioterapia e dell'1,7% con chemioterapia da sola ( $p=0,031$ ). La mortalità per eventi trombotici arteriosi è stata dello 0,62% nel gruppo dei pazienti trattati con bevacizumab e dello 0,26% nel gruppo della chemioterapia. In questa analisi sono risultati fattori di rischio significativi per lo sviluppo di complicanze trombotiche arteriose nei pazienti che ricevono bevacizumab una storia di pregressi eventi trombotici arteriosi e un'età  $\geq 65$  anni<sup>29</sup>.

Il VEGF svolge un ruolo essenziale nel mantenere l'integrità dei vasi sanguigni e nell'indurre l'espressione di fattori antiapoptotici. Pertanto l'inibizione del VEGF può causare una maggiore vulnerabilità dell'endotelio e la conseguente esposizione dei fosfolipidi subendoteliali che può scatenare la cascata della coagulazione. Inoltre questi effetti possono essere aumentati da alcuni agenti chemioterapici. La durata della terapia con bevacizumab non sembra influenzare l'incidenza di eventi trombotici. Nello studio osservazionale BRITe non è stata riportata una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di eventi trombotici arteriosi nei pazienti che hanno ricevuto bevacizumab per un periodo  $< 12$  mesi o  $\geq 12$  mesi (2,1% verso 0,7%)<sup>30</sup>. Nel caso di un evento trombotico arterioso di qualsiasi grado, il trattamento con bevacizumab dovrebbe essere interrotto definitivamente.

Particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti che dovrebbero ricevere terapia con bevacizumab e sono ad alto rischio di sviluppare eventi trombotici arteriosi, come i pazienti di età  $\geq 65$  anni e quelli con una storia di malattie cardiovascolari o cerebrovascolari. In questi casi l'efficacia della terapia antiaggregante o anticoagulante come profilassi degli eventi trombotici arteriosi deve essere ulteriormente indagata. L'uso profilattico di basse dosi di aspirina ( $< 325$ mg/die) potrebbe essere considerato nei pazienti ad alto rischio, in assenza di controindicazioni<sup>29</sup>.

### Cicatrizzazione delle ferite

Il VEGF è un mediatore essenziale di parecchi processi coinvolti nella riparazione tissutale e nella cicatrizzazione

delle ferite<sup>31</sup>. L'inibizione del VEGF blocca la crescita e la maturazione dei vasi sanguigni cruciali nel processo di cicatrizzazione. Gli effetti del bevacizumab sulla cicatrizzazione delle ferite in seguito ad un intervento chirurgico sono stati valutati in un'analisi retrospettiva degli studi di fase II e III nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto<sup>32</sup>. Nei pazienti sottoposti ad un intervento chirurgico almeno 28 giorni ma non più di 60 giorni prima di iniziare la terapia con bevacizumab, non è stato evidenziato un aumento del rischio di complicanze nella cicatrizzazione delle ferite rispetto ai pazienti che avevano ricevuto solo la chemioterapia (0,5% con bevacizumab più chemioterapia verso 1,3% con chemioterapia,  $p=0,63$ ). Invece, tra i pazienti sottoposti a chirurgia durante terapia con bevacizumab l'incidenza di complicanze delle ferite è stata maggiore rispetto a quella dei pazienti che ricevevano solo chemioterapia (13,3% bevacizumab più chemioterapia verso 3,4% chemioterapia,  $p=0,28$ ). Gli incoraggianti risultati di questa analisi retrospettiva e di molti altri studi suggeriscono che bevacizumab può essere usato con sicurezza anche nel setting neoadiuvante e adiuvante. Per prevenire le complicanze postchirurgiche e della guarigione delle ferite è essenziale iniziare la terapia non prima di 28 giorni dalla chirurgia e interrompere la terapia con bevacizumab almeno 8 settimane prima dell'intervento chirurgico<sup>32</sup>, anche se i risultati di uno studio più recente suggeriscono che sia sufficiente e sicura anche una sospensione della terapia di solo 5 settimane<sup>33</sup>. Il rischio di complicanze può essere influenzato dall'esperienza del chirurgo e da svariati fattori correlati al paziente, quali età, sesso, stato nutrizionale, malattie concomitanti, abitudine al fumo, perdite ematiche perioperatorie, peritonite e pregressi interventi chirurgici<sup>34</sup>.

### Perforazione gastrointestinale

La perforazione gastrointestinale è un evento avverso raro e potenzialmente fatale nei pazienti che ricevono terapia con bevacizumab. L'incidenza di questo evento è stata riportata nel 2,6-2,8% delle pazienti con carcinoma dell'ovaio<sup>10,11</sup>, è inferiore al 2% negli studi clinici randomizzati nei pazienti con carcinoma del colonretto<sup>35</sup>, mentre tra i pazienti affetti da carcinoma del polmone, mammella e rene l'incidenza di perforazione intestinale è stata inferiore all'1%<sup>5-9</sup>. Il meccanismo patogenetico della perforazione intestinale non è completamente noto ed è probabilmente multifattoriale. La perforazione dell'intestino può verificarsi nella sede del tumore, ma anche in un tratto dell'intestino lontano dalla sede del tumore e può presentarsi, sia pure con minore frequenza, anche nei pazienti che non hanno localizzazioni neoplastiche nel colonretto o nell'addome. I fattori di rischio che predispongono all'insorgenza di una perforazione intestinale in corso di terapia con bevacizumab non sono stati identificati con certezza, a causa anche del basso numero di eventi negli studi clinici. Alcuni autori hanno suggerito come fattori di rischio la presenza di carcinosi peritoneale, di occlusione intestinale, un intervento di chirurgia sull'intestino nei due mesi precedenti, una recente colonscopia, una storia di malattia diverticolare del colon, ul-

cera peptica gastrica, ascesso intraddominale, la terapia cronica con corticosteroidi<sup>35,36</sup>.

I pazienti trattati con bevacizumab dovrebbero essere monitorati con attenzione per la comparsa di segni e sintomi precoci di perforazione gastrointestinale, quali vomito, stipsi e dolore addominale, e dovrebbero essere prontamente trattati. Nel caso di perforazione gastrointestinale il bevacizumab dovrebbe essere interrotto definitivamente.

### Perforazione del setto nasale

La perforazione del setto nasale è una complicanza molto rara della terapia con bevacizumab<sup>37,38</sup>. Il suo esatto meccanismo patogenetico non è chiaro. Probabilmente la perforazione del setto nasale è favorita dalla riduzione della vascolarizzazione della mucosa nasale indotta dall'inibizione dell'angiogenesi da parte del bevacizumab che determina la necrosi e la perforazione della cartilagine nasale. Una diagnosi rapida è importante e dovrebbe essere sospettata nel caso di comparsa di sintomi nasali quali dolore, irritazione o congestione nasale, rinorrea, epistassi e croste in un paziente sottoposto a terapia con bevacizumab. Nel sospetto di perforazione del setto nasale il paziente deve essere visitato dallo specialista otorinolaringoiatra e sottoposto ad una rinoscopia anteriore. Le perforazioni del setto nasale sono di solito autolimitanti e non richiedono l'interruzione della terapia con bevacizumab. Ai pazienti si dovrebbe suggerire di evitare manipolazioni di eventuali lesioni e croste nasali, di evitare l'uso di spray nasali e l'inalazione di droghe.

### Scopenso cardiaco congestizio

Casi di scopenso cardiaco congestizio sono stati riportati solo occasionalmente come eventi avversi associati al bevacizumab nella maggior parte degli studi che hanno coinvolto pazienti affetti da carcinoma del colonretto, del polmone, del rene e dell'ovaio. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di una metanalisi di 5 studi randomizzati, controllati condotti con bevacizumab in pazienti affette da carcinoma metastatico della mammella<sup>39</sup>. Tutti gli studi prevedevano un braccio di controllo, rappresentato in tre studi dal placebo e in due studi dalla chemioterapia. Un totale di 3784 pazienti sono state incluse in questa analisi; tutte le pazienti avevano ricevuto una precedente chemioterapia con antraciline mentre erano escluse da questi studi le donne con una storia di ipertensione non controllata, scopenso cardiaco congestizio, angina o infarto recente. I risultati della metanalisi hanno mostrato un aumento del rischio di scopenso cardiaco nelle donne trattate con bevacizumab rispetto a quelle del braccio di controllo o placebo, con un'incidenza globale di scopenso cardiaco dell'1,6% e dello 0,4% rispettivamente. Il rischio relativo di sviluppare scopenso cardiaco congestizio è stato circa 5 volte maggiore nelle pazienti trattate con bevacizumab rispetto a quelle che non avevano ricevuto bevacizumab (RR 4,74,  $p=0,001$ ). L'incidenza di scopenso cardiaco non sembra essere influenzata dalla dose di bevacizumab né dal tipo di chemioterapia concomitante somministrata. I risultati di

questa metanalisi devono essere interpretati con cautela per varie ragioni: innanzitutto perché si tratta di un'analisi retrospettiva, è una metanalisi degli studi pubblicati e non dei dati dei singoli pazienti e perché ci sono poche informazioni sui possibili fattori di rischio che predispongono allo scompenso cardiaco, come la dose cumulativa di antracicline ricevute, la precedente radioterapia, le comorbilità cardiovascolari, l'obesità, il diabete<sup>40</sup>.

La patogenesi della cardiotoxicità da bevacizumab è sconosciuta. Il bevacizumab è associato con un significativo incremento del rischio di ipertensione e lo stress ipertensivo può risultare in un'ischemia dei miocardiociti. Il danno ischemico del miocardio può attivare diversi fattori proangiogenetici, tra cui il VEGF. Il VEGF è importante nella riparazione del danno del miocardio poiché determina vasodilatazione, stimola la proliferazione delle cellule endoteliali, mantiene la densità dei capillari nel miocardio e favorisce l'ipertrofia compensatoria del ventricolo sinistro<sup>40</sup>. L'inibizione del VEGF da parte del bevacizumab potrebbe promuovere, in caso di un danno del miocardio da un precedente insulto, una rapida evoluzione dall'ipertrofia compensatoria allo scompenso<sup>41</sup>. Alcuni autori suggeriscono inoltre che la cardiotoxicità osservata con il bevacizumab sia reversibile dopo la sospensione della terapia<sup>42,43</sup>.

Ulteriori studi prospettici dovrebbero chiarire in maniera più rigorosa il potenziale rischio di scompenso cardiaco congestizio associato alla terapia con bevacizumab, il tempo di insorgenza, l'evoluzione clinica e la reversibilità del danno miocardico e i fattori di rischio predisponenti.

### Sindrome della leucoencefalopatia reversibile posteriore

La sindrome della leucoencefalopatia reversibile posteriore è una rara sindrome neurologica, raramente associata alla terapia con bevacizumab<sup>44,45</sup>. La presentazione clinica di questa sindrome è piuttosto complessa e caratterizzata dalla comparsa di segni e sintomi quali cefalea, crisi comiziali, alterazione dello stato mentale, disturbi della vista, cecità corticale, con o senza ipertensione arteriosa e alterazioni sulla risonanza magnetica cerebrale, che è essenziale nel sospetto clinico di questa sindrome. La terapia comprende il controllo dell'ipertensione e l'interruzione della terapia con bevacizumab, che nei casi riportati ha determinato una rapida risoluzione dei sintomi. Non è chiaro se la terapia con bevacizumab possa essere continuata dopo l'insorgenza della sindrome. •

### Bibliografia

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6.
2. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2039-49.
3. Hurwitz H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
4. Giantonio BJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-44.
5. Sandler A. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-50.
6. Reck M. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1227-34.
7. Miller K. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-76.
8. Rini BI. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5422-8.
9. Escudier B. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103-11.
10. Burger RA. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83.
11. Perren TJ. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-96.
12. Friedman HS. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4733-40.
13. Ranpura V. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23: 460-8.
14. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009. Available at: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)
15. Chobanian AV. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
16. Nazer B. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687-91.
17. Keefe D. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. *The Oncologist* 2011; 16: 432-44.
18. Izzedine H. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009; 20: 807-15.
19. Maitland ML. 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.
20. Izzedine H. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010; 46: 439-48.
21. Zhu X. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-93.
22. Eremina V. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 1129-36.
23. Hapani S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology* 2010; 79: 27-38.
24. Johnson DH. 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: 2184-91.
25. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol* 2000; 11: 617-24.
26. Saif MW. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 553-66.
27. Leighl NB. Bleeding events in bevacizumab-treated cancer patients who received full-dose anticoagulation and remained on study. *Br J Cancer* 2011; 104: 413-8.

28. Nalluri SR. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277-85.
29. Scappaticci FA. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1232-9.
30. Grothey A. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26: 5326-34.
31. Eming SA. Molecular mechanisms of VEGF-A action during tissue repair. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2006; 11: 79-86.
32. Scappaticci FA. Surgical wound healing complications in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab. *J Surg Oncol* 2005; 91: 173-80.
33. Gruenberger B. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830-5.
34. Kabbavar F. Guidelines for the management of side effects of bevacizumab in patients with colorectal cancer. *Cancer Therapy* 2008; 6: 327-40.
35. Saif MW. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1860-1869.
36. Tanyi JL. Clinical predictors of bevacizumab-associated gastrointestinal perforation. *Gynecol Oncol* 2011; 120: 464-9.
37. Power DG. Nasal septum perforation and bevacizumab. *Med Oncol* 2011; 28: 89-93.
38. Mailliez A. Nasal septum perforation: a side effect of bevacizumab chemotherapy in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2010; 103: 772-5.
39. Choueiri TK. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011; 29: 632-8.
40. Verma N. Bevacizumab and heart failure risk in patients with breast cancer: a thorn in the side? *J Clin Oncol* 2011; 29: 603-6.
41. Izumiya Y. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension* 2006; 47: 887-93.
42. Hawkes EA. Cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab is potentially reversible. *J Clin Oncol* 2011; 29: e560-2.
43. D'Adamo DR. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7135-42.
44. Glusker P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006; 354: 980-2.
45. Ozcan C. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med* 2006; 354: 980-2.