

Nadciśnienie tętnicze indukowane terapią sunitinibem

Arterial hypertension related to sunitinib

*dr n. med. Sebastian Szmit^{1,2}, prof. dr hab. n. med. Krzysztof J. Filipiak²,
lek. Magdalena Zaborowska¹, lek. Agnieszka Gębara-Puchniarz¹,
prof. dr hab. n. med. Cezary Szczylik¹*

¹ *Klinika Onkologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr n. med. Cezary Szczylik*

² *I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr n. med. Grzegorz Opolski*



STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze jest częstą chorobą współistniejącą u chorych na raka nerki oraz częstym powikłaniem terapii sunitinibem. Blokowanie szlaku zależnego od VEGF prowadzi do dysfunkcji śródbłonna, zmniejszenia wytwarzania tlenu azotu oraz zmniejszenia gęstości naczyń mikrokrążenia. Klinicznie skutkuje to wzrostem obwodowego oporu naczyniowego, a w konsekwencji wzrostem ciśnienia tętniczego krwi. Rozpoznanie jatrogennego nadciśnienia tętniczego powinno być zgodne z obowiązującymi rekomendacjami European Society of Hypertension oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Przydatne są samodzielne pomiary domowe, a w niektórych sytuacjach 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia. Wczesne rozpoznanie jatrogennego nadciśnienia tętniczego daje szansę zastosowania optymalnego leczenia hipotensyjnego i zapobieżenia późniejszej kardiotoxyczności. Przy wyborze leków hipotensyjnych należy pamiętać o chorobach współistniejących, leki te nie powinny wchodzić w interakcje z sunitinibem. Nadciśnienie powodowane przez sunitinib jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym terapii przeciwnowotworowej, dlatego odstawienie sunitinibu z powodu nadciśnienia powinno być rzadkością.

SŁOWA KLUCZOWE: jatrogenne nadciśnienie tętnicze, sunitinib, terapia antyangiogenna, kardiotoxyczność, leczenie hipotensyjne, czynnik predykcyjny

ABSTRACT

Hypertension is a common concomitant disease in patients with renal carcinoma and a frequent complication of sunitinib therapy. Blocking of VEGF-dependent pathway leads to endothelial dysfunction, reduced nitric oxide production and reduced microvascular density. Clinically, this results in increased peripheral vascular resistance and consequently increase in blood pressure. The diagnosis of iatrogenic arterial hypertension should be in accordance with the guidelines of the European Society of Hypertension and the Polish Society of Hypertension. Home blood pressure measurements are very useful but 24-hour ambulatory blood pressure monitoring is necessary in some cases. Early diagnosis of iatrogenic hypertension gives opportunity to apply the optimal antihypertensive treatment and to prevent cardiotoxicity. When choosing antihypertensive agents it is important to be aware of coexisting diseases, these drugs should not interact with sunitinib. Hypertension related to sunitinib is the positive predictive factor of anticancer therapy and that is why sunitinib discontinuation due to hypertension should be very rare.

KEY WORDS: Iatrogenic arterial hypertension, sunitinib, antiangiogenic therapy, cardiotoxicity, antihypertensive treatment, predictive factor

PATOGENEZA KLINICZNA

Nadciśnienie tętnicze (NT) wydaje się typowym powikłaniem wszystkich leków hamujących angiogenezę [1, 2]. W przypadku wszystkich leków blokujących szlak zależny od VEGF (*vascular*

endothelial growth factor) jednym z najczęściej raportowanych powikłań był wzrost ciśnienia tętniczego (tab. 1).

W badaniach II fazy, wśród chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami odległymi leczonych **sunitinibem**, NT wy-

TABELA 1.

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego (kryterium $\geq 150/100$ mmHg) podczas terapii lekami blokującymi szlak zależny od VEGF. Zmodyfikowano na podstawie: Maitland et al. J. Natl. Cancer Inst. 2010.

Lek	Autor pracy	Liczba leczonych chorych	Odsetek chorych z jatrogennym nadciśnieniem
Aflibercept	Tew, 2007	162	46
Axitinib	Rugo, 2007	167	30
Bewacyzumab	Hurwitz, 2004	790	22
Cediranib	Hirte, 2008	49	72
Motesanib	Sherman, 2008	93	56
Pazopanib	Hutson, 2007	161	37
Sorafenib	Escudier, 2007	902	17
Sunitinib	Motzer, 2007	735	24
Wandetanib	Arnold, 2007	106	21

TABELA 2.

Występowanie NT związanego z terapią sunitinibem 50 mg/d (4 tyg. podawania leku, a następnie 2 tyg. przerwy) w badaniach III fazy.

Autor	Nowotwór	Liczba chorych	NT (%)	
			Wszystkie stopnie	3.-4. stopień
Motzer i wsp.	Rak nerkowokomórkowy z przerzutami odległymi	375	24	8
Demetri i wsp.	Guz podścieliskowy przewodu pokarmowego	207	15	4

stąpiło u 28% (u 6% NT trzeciego stopnia [NT 3°]) [3]. W badaniu III fazy, obejmującym chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, NT wystąpiło u 15% chorych leczonych sunitinibem (u 4% NT 3°) (tab. 2) [4]. Dla porównania, w badaniach III fazy u chorych z przerzutowym rakiem nerki częstość NT związanego z sunitinibem wynosiła 24% (u 8% NT 3°) (tab. 2) [5]. Chu i wsp. [6] stwierdzili, że 47% chorych leczonych sunitinibem miało NT (29% NT rozpoznane przed rozpoczęciem terapii), a 17% miało NT 3. stopnia.

Zhu i wsp. [7] dokonali próby oceny częstości występowania NT związanego z terapią sunitinibem. Metaanalizą objęto 4999 chorych z przerzutowym rakiem nerki i innymi nowotworami z 13 badań klinicznych. Częstość występowania NT wszystkich stopni wynosiła 21,6%, a NT 3° lub 4° – 6,8%. Ryzyko wystąpienia NT było różne w różnych typach nowotworów, zależało też od dawkowania sunitinibu. Metaanaliza dowiodła, że terapia sunitinibem była związana z istotnie wyższym ryzykiem NT wszystkich stopni (**RR=8,20**; 95% CI: 4,70–14,29; $p < 0,001$) oraz istotnie wyższym ryzykiem dysfunkcji nerek (**RR=1,35**; 95% CI: 1,19–1,54; $p < 0,001$) niż w grupach kontrolnych. Wyniki te wskazują, że u pacjenta leczonego sunitinibem należy pamiętać nie tylko o leczeniu samego NT, ale również o postępowaniu nefroprotekcijnym. Warto podkreślić, że efekt ten jest bardziej znamieny u chorych z rakiem nerkowokomórkowym po nefrektomii. Dla porównania, chorzy z nowotworami innymi niż rak nerki mieli nieistotnie statystycznie wyższe ryzyko NT (**RR=1,42**; 95% CI: 0,74–2,71; $p=0,28$) oraz nieistotnie statystycznie wyższe ryzyko dysfunkcji nerek (**RR=1,80**; 95% CI: 0,81–4,2; $p=0,15$). W grupie pacjentów nowotworowych leczonych sunitinibem NT najczęściej występowało u chorych na raka nerki (**RR=1,32** [95% CI: 1,18–1,48; $p < 0,001$]).

Częstość występowania i ciężkość nadciśnienia tętniczego u chorych na nowotwory były zależne od użytego schematu dawkowania, wieku pacjentów oraz współistnienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Terapia sunitinibem była związana z istotnym ryzykiem NT wyższych stopni (3. lub 4.), ryzyko to określono jako **RR=22,72**; 95% CI: 4,48–115,29; $p < 0,001$. Chorzy przyjmujący sunitinib codziennie bez dwutygodniowej przerwy mieli istotnie wyższe ryzyko NT niż chorzy leczeni wg schematu 4 tygodnie terapii, 2 tygodnie przerwy, ryzyko względne: **RR=1,60** (95% CI: 1,15–2,23; $p < 0,005$).

Nadciśnienie tętnicze było jednym z najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych w badaniach III fazy nad sunitinibem w porównaniu z innymi lekami celowanymi stosowanymi w terapii przerzutowego raka nerki [8].

Należy jednak pamiętać, że w tych badaniach za kryterium rozpoznania NT przyjmowano: jego wartość skurczową >150 mmHg,

a rozkurczową >100 mmHg, zgodnie z obowiązującymi wówczas definicjami National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE Version 3.0) [9]. Za NT 3. stopnia uznawano dwie sytuacje kliniczne: albo ciśnienie wymagające terapii wielolekowej, przynajmniej 2 lekami hipotensyjnymi, albo konieczność modyfikacji wcześniejszej terapii hipotensyjnej. Za NT 4. stopnia uznawano przełom nadciśnieniowy. Klasyfikacja ta nie odpowiada zatem aktualnym wytycznym rozpoznawania i określania stopnia zaawansowania NT.

ETIOLOGIA MOLEKULARNA

Nie odnotowano wielu znaczących zmian w zakresie czynników humoralnych u pacjentów leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI), doświadczających NT. Znaczna liczba dowodów sugeruje związek między rozwojem NT a zakłóceniem procesu angiogenezy, a dokładniej z hamowaniem molekularnych szlaków związanych z VEGF. W tym zakresie opisano kilka cech jatrogenego NT, takich jak: zredukowana liczba arterioli i naczyń włosowatych, zmiany w sieci mikronaczyń, spadek podatności i sprężystości ściany naczyń, zredukowana aktywność biologiczna NO i wzrost w osoczu VEGF. Wszystkie są związane z angiogenezą i jej kontrolą.

Angiogeneza

Kilku badaczy wyraźnie sugeruje, że NT jest rezultatem osłabienia angiogenezy na poziomie mikronaczyń, a więc wystąpienia tzw. zjawiska „rozrzedzenia”, czyli zmniejszenia gęstości mikronaczyń [10–12]. Hamowanie VEGF może powodować rozrzedzenie/zmniejszenie gęstości utkanka naczyń. Jest to tzw. efekt **vascular rarefaction** [11] prowadzący bezpośrednio do wzrostu ciśnienia krwi. Redukcja powierzchni naczyniowej prowadzi do zwiększenia obwodowego oporu naczyniowego [13], a w konsekwencji do NT. Dodatkowo może wywoływać zatorową mikroangiopatię naczyń nerkowych [14], co zaburza regulację ciśnienia krwi. Niektóre badania sugerują, że regulacja w dół (ang. *downregulation*) lub neutralizacja krążącego VEGF może odgrywać istotną rolę w indukowaniu nadciśnienia tętniczego. Dodatkowo znacznie może mieć efekt hamowania kinazy RAF [15, 16]. Postawiono hipotezę, że sunitinib działa poprzez hamowanie szlaków zależnych od VEGFR i PDGFR, co powoduje uszkodzenie śródbłonka kapilar [17]. Ostatnie badania sugerują, że regulacja w dół (*downregulation*) lub neutralizacja krążącego VEGF wydaje się odgrywać najważniejszą rolę w indukowaniu NT [18].

Ścieżka tlenu azotu

Istnieją dwie zasadnicze ścieżki kontrolujące rozszerzanie naczyń: klasyczna śródbłonkowozależna ścieżka NO (eNOS) oraz

dotatkowa, centralna neuronalno zależna ścieżka NO (nNOS). Szlak L-arginina-NO odgrywa ważną rolę w nadciśnieniu tętniczym, zarówno poprzez produkcję NO, jak i poprzez interakcję z układem renina-angiotensyna, ścieżką eikozanoidów oraz endotelium. Zmiana aktywności NOS jest konsekwencją, a nie przyczyną nadciśnienia tętniczego. Efekty działania NO są przeciwne do efektów angiotensyny II (Ang II). Związek między wzrostem aktywności układu renina-angiotensyna w tkance obwodowej a naczyniową patofizjologią został dobrze udokumentowany [19]. NO wydaje się głównym endogennym antagonistą działania na naczynia angiotensyny II, a równowaga między angiotensyną II a NO wydaje się kluczowa dla utrzymania homeostazy naczyniowej.

W kilku badaniach stwierdzono, że za regulację ekspresji/aktywności ACE (enzymu konwertującego angiotensynę) odpowiada tlenek azotu (NO). Dlatego też przewlekłe hamowanie eNOS prowadzi do regulacji w górę (*upregulation*) aktywności naczyniowej ACE [20]. Odwrotną zależność między ekspresją/aktywnością ACE a układem NO wykryto u szczurów z nadciśnieniem tętniczym poddanym długotrwałemu hamowaniu ACE [21]. Wydaje się, że zaburzenie angiogenezy oraz dysfunkcja śródbłonna stanowią patogenezę wzrostu ciśnienia krwi podczas terapii sunitinibem. Ważną częścią mechanizmu nadciśnienia tętniczego związanego z hamowaniem VEGF jest wpływ na zmniejszenie produkcji NO w ścianie tętniczek i innych naczyń oporowych. Rola NO jako czynnika rozszerzającego naczynia jest obecnie do wiadoma [22, 23]. VEGF zwiększa syntezę NO poprzez regulację w górę eNOS. Zahamowanie VEGF zmniejsza wytwarzanie tlenu azotu (NO) przez śródbłonek [24, 25].

Podsumowując, jatrogenne NT w trakcie terapii sunitinibem najprawdopodobniej wynika ze zwiększenia systemowego oporu obwodowego [13, 26, 27], który jest powodowany nie tyle przez

czynniki neurohormonalne (takie jak: renina, aldosteron, katecholaminy, adrenalina, noradrenalina, endotelina), ile poprzez:

- zmniejszenie gęstości naczyń mikrokrążenia (zjawisko znane jako *rarefaction*),
- zaburzenia czynności śródbłonna naczyniowego przebiegające ze zmniejszeniem wytwarzania NO i stresem oksydacyjnym.

ZASADY ROZPOZNAWANIA

Rozpoznawanie nadciśnienia tętniczego powinno być zgodne z obowiązującymi rekomendacjami European Society of Hypertension [28] oraz Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [29]. Nadciśnienie tętnicze można rozpoznać:

- jeśli średnie wartości BP (wyliczone co najmniej z dwóch pomiarów dokonanych podczas **co najmniej dwóch** różnych wizyt) są równe lub wyższe niż **140 mmHg** dla ciśnienia skurczowego (SBP, *systolic blood pressure*) i/lub **90 mmHg** dla rozkurczowego (DBP, *diastolic blood pressure*),
- jeśli średnie wartości BP (wyliczone z dwóch pomiarów dokonanych podczas **jednej wizyty**) są równe lub wyższe niż **180 mmHg** dla SBP i/lub **110 mmHg** dla DBP, po wykluczeniu czynników podwyższających wartości ciśnienia, na przykład: lęku, bólu, spożycia alkoholu,
- na podstawie wiarygodnych danych z wywiadu lub dokumentacji pacjenta (wartości BP lub zażywanie leków hipotensyjnych).

W wytycznych PTNT z 2011 roku została utrzymana klasyfikacja NT z podziałem na trzy stopnie oraz z wyróżnieniem podtypu izolowanego nadciśnienia skurczowego (ISH, *isolated systolic hypertension*). W klasyfikacji utrzymano też podział prawidłowych wartości BP na optymalne, prawidłowe i wysokie prawidłowe (tab. 3).

TABELA 3.

Klasyfikacja ciśnienia prawidłowego i nadciśnienia tętniczego.

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

*Stopnie 1., 2., 3. w zależności od wartości SBP

Nadciśnienie tętnicze związane ze stosowaniem sunitinibu pojawia się już na początku leczenia, najczęściej jest to blisko 20-proc. wzrost ciśnienia skurczowego i odpowiednio 10-proc. wzrost ciśnienia rozkurczowego. **Pacjenci otrzymujący sunitinib powinni mieć monitorowane ciśnienie tętnicze krwi, najlepiej podczas pomiarów domowych, zwłaszcza w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia [30].** Odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego powinno się dokonać przed rozpoczęciem terapii. Leczenie sunitinibem można rozpocząć, jeśli chory ma prawidłową kontrolę ciśnienia, tj. RR <140/90 mmHg.

The National Cancer Institute rekomenduje kontrolowanie ciśnienia krwi w warunkach domowych/ambulatoryjnych co najmniej raz na tydzień w trakcie pierwszego cyklu terapii każdym inhibitorem naczyniowego czynnika wzrostu, a następnie nie rzadziej niż co 2–3 tygodnie w trakcie trwania leczenia [31]. Po zakończeniu pierwszego cyklu leczenia i uzyskaniu stabilnego ciśnienia krwi, w zależności od poziomu ryzyka powikłań kontrola ciśnienia może być prowadzona w warunkach ambulatoryjnych lub domowych. Badania kohortowe dotyczące sunitinibu [6] wykazały, że wzrost ciśnienia krwi pojawiał się w badanej populacji w trakcie pierwszego cyklu leczenia. W bardziej dokładnych badaniach, w których kontrola ciśnienia krwi była prowadzona metodą pomiarów domowych [32] lub metodą ambulatoryjnych pomiarów automatycznych (ABPM) [33], początkowe podwyższenie wartości ciśnienia zostało wykazane w trakcie pierwszego tygodnia leczenia. Nielezione ciśnienie krwi może dalej wzrastać do niebezpiecznego poziomu u pacjentów z predyspozycjami do powikłań sercowo-naczyniowych. Tak więc wczesne wykrycie i uważne kontrolowanie wzrostu wartości ciśnienia krwi może zapobiec części ciężkich powikłań w trakcie terapii np. sunitinibem.

Najłatwiejszymi sposobami na utrzymanie u tych pacjentów ciśnienia krwi w bezpiecznych granicach są najprawdopodobniej cotygodniowe wizyty ambulatoryjne lub, jak to miało miejsce w wielu badaniach sponsorowanych przez The National Cancer Institute, domowe pomiary ciśnienia krwi.

Kontrola ciśnienia krwi w warunkach domowych wymaga od pacjentów większego stopnia edukacji, ale daje możliwość aktywnego uczestniczenia w opiece nad sobą. Dla pacjentów, którzy mogą pozwolić sobie na zakup certyfikowanego naramiennego aparatu do pomiaru ciśnienia krwi, jest to metoda preferowana. Należy pamiętać, że aparaty do pomiaru ciśnienia krwi na nadgarstku oraz na palcu nie mają certyfikatu dokładności porównywalnego z certyfikatem aparatów naramiennych.

W części badań prowadzonych przez The National Cancer Institute pacjenci otrzymywali dzienniczki kontroli ciśnienia krwi zawierające dokładną instrukcję samokontroli, wartości/progi

ciśnienia, których przekroczenie dawało podstawę do kontaktu telefonicznego z lekarzem w celu uzyskania dalszych zaleceń. W przypadku bezobjawowego podwyższenia wartości ciśnienia krwi leczenie mogło zostać rozpoczęte przez telefon, a oszacowanie prawidłowej dawki i ocena działań niepożądanych terapii przeciwnadciśnieniowej mogły zostać zaplanowane po osiągnięciu stabilnego stężenia leku hipotensyjnego we krwi, co następuje po kilku dniach leczenia.

Azizi i wsp. [32] w 2008 roku opublikowali pracę z prospektywną oceną NT u chorych leczonych sunitinibem. Spośród 14 chorych z przerzutowym rakiem nerki u 7 chorych bez wywiadu nadciśnienia tętniczego po tygodniu leczenia sunitinibem w pomiarach domowych odnotowano bardzo istotny wzrost ciśnienia skurczowego (o 13,6 ±8,4 mmHg) oraz rozkurczowego (o 10,9 ±4,7 mmHg). Po 4 tygodniach leczenia w pomiarach domowych odnotowano dalszy wzrost ciśnienia: skurczowego o 22,2 ±6,4 mmHg oraz rozkurczowego o 17,2 ±6,0 mmHg. Podczas dwutygodniowej przerwy wartości ciśnienia obniżyły się i ponownie istotnie wzrosły podczas drugiego cyklu, z tym że wartości podczas drugiego cyklu były jeszcze wyższe niż podczas pierwszego. Wszyscy spośród tych 7 chorych wymagali leczenia hipotensyjnego. Autorzy zauważyli, że pomiary kliniczne (w gabinecie podczas wizyty kontrolnej) w porównaniu z pomiarami domowymi cechowały się istotnie wyższą zmiennością. Ponadto wśród pozostałych 7 chorych, u których przed leczeniem sunitinibem rozpoznano nadciśnienie tętnicze, również odnotowano wzrost ciśnień w pomiarach domowych, choć takiego wzrostu nie zauważono w pomiarach klinicznych podczas lekarskich wizyt kontrolnych. Autorzy tej pracy jako pierwsi potwierdzili **zasadność wykonywania domowych pomiarów** ciśnień tętniczych obwodowych u chorych leczonych sunitinibem.

Bamias i wsp. [34] w 2009 roku zaproponowali inny algorytm diagnostyczny. Użycie 24-godzinne automatycznego pomiaru ciśnienia (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*) przyniosło większe korzyści niż okazjonalne pomiary ciśnienia tętniczego, bowiem umożliwiło trafniejsze rozpoznanie NT. Spośród 10 chorych 4 miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze w wywiadzie, u kolejnych 2 rozpoznano NT na podstawie ABPM, natomiast 4 pozostałych miało prawidłowe wartości ciśnienia w ABPM. Spośród chorych z wyjściowym nadciśnieniem tętniczym 3 wymagało intensyfikacji leczenia hipotensyjnego podczas terapii sunitinibem, a 1 chory musiał mieć przerwane leczenie sunitinibem z powodu kryzy nadciśnieniowej. Spośród 4 chorych wyjściowo normotensyjnych, podczas terapii sunitinibem 3 doświadczyło wzrostu ciśnienia i wymagało leczenia dwoma lub trzema lekami hipotensyjnymi. Badanie ABPM pokazywało istotny wzrost ciśnienia po 2 tygodniach leczenia sunitinibem oraz charakterystyczny spadek

ciśnienia w ciągu dwóch tygodni przerwy od sunitinibu (między 4. a 6. tygodniem pierwszego cyklu).

ABPM było dobrym narzędziem rozpoznania NT, ale autorzy udowodnili również przydatność ABPM w ocenie skuteczności leczenia jatrogennego NT. Redukcję wartości ciśnienia ocenianych metodą ABPM w 4. tygodniu terapii sunitinibem porównywano z wartościami uzyskanymi w badaniu przeprowadzonym w 2. tygodniu terapii i w ten sposób uzyskiwano ocenę efektywności leczenia hipotensyjnego. Dzięki wynikom ABPM wdrażano optymalne leczenie hipotensyjne, tak że żaden spośród 9 chorych nie wymagał redukcji dawki sunitinibu oraz późniejszej modyfikacji leczenia hipotensyjnego. Autorzy tej pracy rekomendowali diagnostykę i kontrolę NT opartą na ABPM i pomiarach domowych podczas 1. cyklu terapii sunitinibem. Podczas kolejnych cykli leczenia sunitinibem zalecali już tylko pomiary domowe [35]. W przypadku jatrogennego NT związanego z sunitinibem możemy mówić o dwóch problemach klinicznych.

1. Tradycyjna klasyfikacja NT według CTC wydaje się niepraktyczna w przypadku terapii antyangiogennych i może prowadzić do niepotrzebnej redukcji dawki leku. Zgodnie z kryteriami CTC (wersja 3.), terapia co najmniej dwoma lekami hipotensyjnymi lub intensyfikacja dotychczasowej terapii hipotensyjnej to 3. stopień NT. Takie rozpoznanie sugeruje konieczność przerywania przyjmowania sunitinibu lub redukcję jego dawki u niektórych chorych. Ale, po pierwsze, jest różnica między nowo powstałym NT wymagającym dwóch leków hipotensyjnych a tylko nieznaczną modyfikacją leczenia istniejącego już NT. Po drugie, większość chorych leczonych sunitinibem doświadcza właśnie nadciśnienia 3. stopnia według powyższej definicji. Zatem: czy u wszystkich należy od razu zredukować dawkę sunitinibu? Pytanie jest istotne klinicznie, bowiem redukcja dawki sunitinibu może mieć niekorzystny wpływ na skuteczność leczenia przeciwnowotworowego [36]. **Lepszym rozwiązaniem wydaje się jak najszybsze rozpoznanie NT i optymalne jego leczenie, a nie redukcowanie dawki sunitinibu.** Potencjalną korzyść wynikającą z utrzymania terapii sunitinibem w pełnej dawce należałoby położyć na szali przeciw kosztom i dodatkowym wizytom wynikającym z prawidłowych zaleceń dla optymalnej terapii NT. Z drugiej strony, tylko efektywna kontrola ciśnienia tętniczego może zapobiec dodatkowym wizytom związanym z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i jego krótkoterminowym lub odległym powikłaniom.
2. Problemem są pacjenci mający wyjściowo prawidłowe wartości ciśnienia, u których podczas leczenia sunitinibem w kontroli ciśnienia krwi w warunkach ambulatoryjnych stwierdza się zróżnicowane wzrosty ciśnienia tętniczego. Mimo

że wzrosty ciśnienia rozkurczowego u niektórych są nawet większe niż 20 mmHg, to nie dają podstawy do rozpoznania NT do czasu osiągnięcia średnich wartości powyżej 140/90 mmHg. Niektórzy eksperci uważają, że mimo to leczenie lekami hipotensyjnymi powinno być rozpoczęte u każdego takiego pacjenta mającego wzrosty wartości ciśnienia rozkurczowego 20 mmHg i większe, nawet jeśli wynik całkowity pomiaru wartości ciśnienia mieścił się w normie.

Należy pamiętać, że za prawidłowe BP oznaczone za pomocą ABPM uznaje się wartości średnie poniżej: 135/85 mmHg w ciągu dnia i 120/70 mmHg w nocy oraz poniżej 130/80 mmHg w ciągu doby. ABPM zgodnie ze stanowiskiem PTNT zaleca się w szczególnych sytuacjach klinicznych:

- znacznych wahaniami BP w pomiarach gabinetowych (>20 mmHg) lub różnicach między pomiarami domowymi a gabinetowymi,
- nadciśnieniu tętniczym opornym na leczenie (brak normalizacji BP przy stosowaniu trzech leków w pełnych dawkach, w tym diuretyku),
- ocenie objawów sugerujących hipotonię lub dysfunkcję układu autonomicznego (zawroty głowy, upadki, zasłabnięcia, utraty przytomności),
- nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży,
- cukrzycy typu 1 i 2.

Tradycyjny pomiar ciśnienia w gabinecie lekarskim nie pozwala na ocenę, w jaki sposób dodatkowe czynniki występujące w ciągu doby wpływają na wartość ciśnienia, czyli ocenę wpływu aktywności fizycznej i psychicznej, stanu emocjonalnego badanej osoby czy farmakokinetyki przyjmowanych leków.

Pomiar ciśnienia w warunkach domowych zmniejsza ryzyko wystąpienia reakcji białego fartucha obserwowanej u wielu chorych podczas pomiaru w gabinecie lekarskim. Ponadto wyniki pomiarów domowych wykazują wysoką zgodność z wynikami obserwowanymi w ciągu dnia w ABPM. Wyniki pomiarów domowych wykazują też korelację z ryzykiem niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Należy tylko pamiętać, aby aparat stosowany przez chorego spełniał kryteria jakości. Pomiary należy wykonywać kilka razy dziennie, w różnych porach dnia.

ZNACZENIE PREDYKCYJNE

Opublikowano pierwsze dane sugerujące, że NT indukowane lekami hamującymi angiogenezę koreluje ze skutecznością leczenia przerzutowego raka nerki [37, 38]. Ravaud i wsp. [39] w grupie 94 chorych z przerzutowym rakiem nerki częściej obserwowali częściową remisję lub stabilizację choroby u pacjentów z NT

podczas stosowania sunitinibu, sorafenibu lub bewacyzumabu, niezależnie od tego, który rzut leczenia był stosowany. Chorzy z wywiadem nadciśnienia tętniczego kontrolowali ciśnienie 2 razy każdego dnia, pozostali – 3 razy w tygodniu. NT rozpoznawano od wartości $\geq 150/90$ mmHg, terapię antyangiogenną przerywano, gdy ciśnienie było wyższe niż 170/100 mmHg, przywracano ją po normalizacji ciśnienia. Niezależnie od tego, który lek stosowano i w którym rzucie, pojawienie się NT co najmniej 2. stopnia wiązało się z istotnie lepszą odpowiedzią ($\chi^2=6,82$; $p=0,009$) oraz większą szansą przeżycia 6 miesięcy bez progresji ($\chi^2=1,79$; $p=0,18$). W przypadku sunitinibu efekt jatrogennego NT został lepiej przeanalizowany.

Rixe i wsp. [40] podawali już w 2007 roku, że pojawienie się nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza 3. stopnia, wiązało się z lepszą odpowiedzią na terapię sunitinibem u chorych leczonych z powodu przerzutowego raka nerki. W grupie 40 osób leczonych sunitinibem, po progresji podczas immunoterapii, wśród zdarzeń niepożądanych 3. stopnia najczęściej obserwowali: zaburzenia smaku (27,5%), zmęczenie (25%) i NT (22,5%). Korzystna radiologiczna odpowiedź na leczenie częściej była obserwowana u chorych z NT ($p=0,02$). Nie miały znaczenia: hiperkalcemia, podwyższone stężenie LDH, niskie stężenie hemoglobiny, liczba przerzutów większa niż jeden ani wydolność wysiłkowa. W analizie wieloczynnikowej regresji logistycznej: NT co najmniej 2. stopnia było niezależnym silnym predyktorem lepszej odpowiedzi klinicznej (OR, 2,33 [95% CI: 1,69–3,22]; $p=0,009$), natomiast NT 3. stopnia miało jeszcze silniejszą moc predykcyjną (OR=5,69 [95% CI: 2,51–12]; $p=0,03$).

Bono i wsp. [41] rozpoznawali NT od wartości $>150/100$ mmHg. Spośród 64 chorych 24 (35%) doświadczyły tak definiowanego jatrogennego NT. W tej grupie chorych wystąpiła częstsza odpowiedź na leczenie sunitinibem ($p=0,001$) oceniana radiologicznie wg RECIST. Pierwotna oporność na leczenie wystąpiła aż u 27 chorych bez NT w porównaniu z 2 chorymi z jatrogennym NT. Ponadto chorzy z NT mieli istotnie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji ($p=0,0003$) (ang. *progression free survival*, PFS) oraz przeżycia całkowitego ($p=0,001$) (ang. *overall survival*, OS). W analizie wieloczynnikowej okazało się, że NT jest istotnym niezależnym czynnikiem predykcyjnym poprawiającym rokowanie co do przeżycia (HR=0,21; 95% CI: 0,076–0,59; $p=0,003$). Jatrogenne nadciśnienie tętnicze nie korelowało ani z częstością dysfunkcji tarczycy, ani z innymi istotnymi powikłaniami, co najmniej 3. stopnia wg CTCAE (włączywszy: krwawienia, białkomocz, udary mózgu). Ponadto chorzy z NT nie różnili się od pozostałych pod względem występowania tak istotnych czynników prognostycznych, jak: przeżyta nefrektomia, wyjściowe stężenie hemoglobiny i wapnia, stan kliniczny wg WHO, czas od rozpo-

znania choroby do stwierdzenia przerzutów, liczba narządów objętych przerzutami.

Rini i wsp. [42] opublikowali największą dotychczas pracę dotyczącą znaczenia jatrogennego NT podczas terapii sunitinibem. Analizą retrospektywną objęto chorych z 4 badań klinicznych: 2 badań II fazy (N=63 oraz N=106), 1 badania III fazy (N=375) oraz tzw. badania rozszerzonego dostępu do leku (N=4371). W zależności od definicji, otrzymano następujące prawidłowości:

- jeśli maksymalne wartości ciśnienia skurczowego były ≥ 140 mmHg, wskazywały na istotnie dłuższy PFS (HR=0,603; 95% CI: 0,451–0,805; $p < 0,001$) oraz istotnie dłuższy OS (HR=0,332; 95% CI: 0,252–0,436; $p < 0,001$);
- jeśli maksymalne wartości ciśnienia rozkurczowego były ≥ 90 mmHg, wskazywały na istotnie dłuższy OS (HR=0,585; 95% CI: 0,463–0,740; $p < 0,001$).

Należy podkreślić, że zgodnie z tak przyjętymi definicjami NT autorzy stwierdzili w 58% skurczowe NT oraz u 48% rozkurczowe NT po 1. cyklu leczenia, natomiast aż u 80% – skurczowe NT oraz u 68% rozkurczowe na koniec cyklu 2. leczenia sunitinibem.

Praca potwierdza zatem, jak istotne są przyjęta definicja i umiejętność rozpoznawania jatrogennego NT. Obserwowano różnice w zakresie PFS (ang. *progression free survival*, PFS) i OS (ang. *overall survival*, OS), gdy porównano grupy z NT definiowanym jako średnie wartości zmierzonego ciśnienia z grupami z NT na podstawie maksymalnych odnotowanych ciśnień tętnicznych. W przyszłości, jeżeli NT miałoby zostać uznane za rzeczywisty czynnik predykcyjny dla terapii sunitinibem, kwestia rozpoznawania NT staje się kluczowa.

Nie stwierdzono różnic w efektywności leczenia (wyrażonej jako ORR) między chorymi, którzy wyjściowo przyjmowali leki hipotensyjne (n=213), a pacjentami bez nadciśnienia tętniczego w wywiadzie i tym samym bez leczenia hipotensyjnego (n=331; $p=0,379$). Co interesujące, mimo że nie było różnic w PFS, chorzy z wywiadem nadciśnienia tętniczego przed leczeniem sunitinibem żyli istotnie dłużej (mediana OS=31,8 v. 21,4 miesiąca; $p < 0,001$).

Ponadto przeanalizowano, jaka strategia leczenia jest najlepsza u chorych z jatrogennym NT. Chorych podzielono na 4 podgrupy:

- 1) zastosowanie tylko leków hipotensyjnych,
- 2) tylko redukcja dawki sunitinibu,
- 3) leki hipotensyjne oraz redukcja dawki sunitinibu,
- 4) bez interwencji.

Zauważono, że nie ma różnic pod względem PFS oraz OS między podgrupami. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono sil-

ną wartość predykcyjną jatrogennego NT dla PFS (HR=0,241; 95% CI: 0,180–0,323 dla maksymalnego SBP \geq 140 mmHg oraz HR=0,553; 95% CI: 0,443–0,690 dla maksymalnego DBP \geq 90 mmHg; $p < 0,001$) obok takich markerów jak: ECOG ($p=0,013$), czas od rozpoznania do leczenia ($p=0,014$), wiek ($p=0,008$), liczba płytek krwi ($p < 0,001$), stężenie LDH ($p=0,029$). Potwierdzono również silną wartość predykcyjną jatrogennego NT dla OS (HR=0,284; 95% CI: 0,216–0,374 dla maksymalnego SBP \geq 140 mmHg oraz HR=0,516; 95% CI: 0,408–0,651 dla maksymalnego DBP \geq 90 mmHg; $p < 0,001$) obok takich markerów jak: ECOG ($p < 0,001$), czas od rozpoznania do leczenia ($p < 0,001$), stężenie LDH ($p=0,018$), skorygowane stężenie wapnia ($p=0,002$), liczba płytek krwi ($p < 0,001$), stosowanie leków hipotensyjnych od początku leczenia ($p=0,009$).

Autorzy sprawdzili, czy jatrogenne NT wiąże się z wyższym ryzykiem takich zdarzeń jak: powikłania sercowe (niewydolność serca, dysfunkcja skurczowa, zawał serca), mózgowo-naczyniowe (udary, przejściowe niedokrwienie, odwracalna tylna leukoencefalopatia) oraz mikronaczyniowe: oczne (zaburzenia widzenia), nerkowe (zespół nerczycowy, białkomocz, niewydolność nerek, zakrzepowa mikroangiopatia, zakrzepowa plamica małopłytkowa). Do oceny ryzyka wystąpienia powyższych zdarzeń w analizach statystycznych jako kryterium jatrogennego NT wybrano **średnie** wartości \geq 140/90 mmHg jako bardziej reprezentatywne. Okazało się, że u chorych z tak zdefiniowanym jatrogennym NT częściej występowały tylko powikłania nerkowe (5% v. 3%; $p=0,013$), w tym również niewydolność nerek ($p=0,014$).

Szmit i wsp. [43] stwierdzili, że chorzy z NT indukowanym przez sunitinib mają blisko 5 razy mniejsze ryzyko progresji choroby nowotworowej (HR=0,206; 95% CI: 0,132–0,32) oraz blisko 4 razy mniejszą śmiertelność (HR=0,242 [95% CI: 0,154–0,378]). Nadciśnienie tętnicze rozpoznane przed leczeniem sunitinibem nie miało istotnego znaczenia dla PFS, OS ani dla ryzyka niepożądanego zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto chorzy otrzymujący co najmniej 3 leki hipotensyjne mieli istotnie najdłuższy PFS ($p=0,00002$) oraz OS ($p=0,00001$) w porównaniu z pozostałymi.

RYZIKO POWIKŁAŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Częstość występowania kardiotoxyczności po inhibitorach kinaz tyrozynowych nie została dokładnie określona, sama definicja kardiotoxyczności nie została bowiem jasno sprecyzowana ani w badaniach klinicznych II/III fazy, ani w badaniach obserwacyjnych, ponadto nie dokonywano dokładnej prospektywnej oceny zapisów EKG, badań echokardiograficznych ani markerów biochemicznych uszkodzenia mięśnia sercowego. Do badań II/III

fazy włączano tylko pacjentów bez poważnych współistniejących schorzeń, zwłaszcza kardiologicznych, co dodatkowo utrudnia oszacowanie rzeczywistej skali problemu.

Sunitinib, poza blokowaniem VEGFRs, 1-3PDGFRs α/β i c-Kit, hamuje aktywność co najmniej 50 kinaz [44]. W kardiomiocytach sunitinib indukuje utratę potencjału błony mitochondrialnej i wyczerpanie ATP [45], a przez to powoduje rozwój niewydolności serca. Molekularną przyczyną takiej sytuacji jest bezpośrednie i silne blokowanie kinazy nazywanej AMP-aktywowaną kinazą białkową (AMPK). Odgrywa ona kluczową rolę w utrzymaniu metabolicznej homeostazy w sercu, zwłaszcza w przypadku utrzymującego się stresu hemodynamicznego (energetycznego).

Ponadto sunitinib prawdopodobnie wywołuje kardiotoxyczność poprzez hamowanie receptora dla PDGF. Hamowanie tych receptorów może przyczynić się do apoptozy kardiomiocytów [46]. U myszy delecja w genie PDGFR β powoduje niewydolność serca przy narażeniu na obciążenie wysokim ciśnieniem [47]. Dodatkowo sunitinib hamuje KIT, receptor dla czynnika komórki pnia (*stem-cell factor*), który ulega ekspresji na prekursorach komórek progenitorowych śródbłonna. Zaburzenie ich prawidłowego funkcjonowania wydaje się bardzo niekorzystne u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych [48]. Natomiast poprzez pośrednie oddziaływanie na ścieżkę sygnałową w szlaku 3-kinazy fosfatidyloinozytolu (PI3K) drogą regulacji kanałów jonowych w sercu sunitinib może negatywnie wpływać na właściwości elektryczne i kurczliwość kardiomiocytów [49].

Paradoksalnie, wieloczynnikowe działanie sunitinibu zwiększa szansę efektywności samego leczenia przeciwnowotworowego, z drugiej jednak strony brak selektywności potencjalnie zwiększa ryzyko dysfunkcji serca, następuje bowiem oddziaływanie na krytyczne dla serca kinazy.

W kontekście powyższych kluczowym zagadnieniem staje się NT jako efekt blokowania szlaku zależnego od VEGF. Wydaje się pewne, że dane dotyczące jatrogennego NT indukowanego przez sunitinib są niedoszacowane. Niektórzy autorzy sugerują, że konsekwencją niewykrytego NT może być wystąpienie tak groźnych powikłań, jak krwotoki śródmózgowe [30] czy niewydolność serca [6, 52].

Di Lorenzo i wsp. [50] wykazali, że obecność nadciśnienia tętniczego (OR=3; 95% CI: 1,5–80; $p=0,04$), a zwłaszcza choroby wieńcowej w wywiadzie (OR=18; 95% CI: 4–160; $p=0,005$), istotnie koreluje z ryzykiem niewydolności serca po sunitinibie. U 33,7% chorych przed leczeniem sunitinibem rozpoznano NT. Jatrogenne NT 3. stopnia wg CTCAE rozpoznano u 17 chorych (9,7%), ale spośród tych chorych aż 12 (czyli 70,6%) doświadczyło istotnej dysfunkcji skurczowej serca. Tylko 1 chory spośród 114 bez NT

i choroby wieńcowej doświadczył objawów niewydolności serca podczas terapii sunitinibem.

Powstaje pytanie: czy ścisła diagnostyka i optymalna terapia NT zmniejszają ryzyko zdarzeń sercowych u chorych leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych [51].

Chu i wsp. [6] w badaniu retrospektywnym obejmującym 75 chorych na GIST leczonych sunitinibem odnotowali: u 47% chorych rozpoznano jatrogenne nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe >150 mmHg lub rozkurczowe >100 mmHg), 20% miało zmniejszenie LVEF do wartości poniżej 50%, u 8% rozpoznano zastoinową niewydolność serca, a u 2 chorych doszło do zawału mięśnia sercowego. U prawie 20% chorych obserwowano wzrost stężenia troponiny I. Wysoki odsetek kardiologicznych działań niepożądanych w opisywanym badaniu był związany z tym, że populacja chorych była niejednorodna i wielu pacjentów miało dodatni wywiad w kierunku chorób kardiologicznych (w tym nadciśnienia tętniczego) oraz było leczonych w przeszłości innymi, potencjalnie kardiotoksycznymi, lekami (imatinib, antracykliny). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego wyniosła 30,5 tygodnia. Przerwanie podawania lub modyfikacja dawki sunitinibu, nawet u pacjentów z objawową niewydolnością serca, poprawiło funkcję lewej komory serca. Większość tych pacjentów miała wznawianą terapię sunitinibem bez nawrotu objawów niewydolności serca, choć ze sporadycznym zmniejszeniem LVEF.

Khakoo i wsp. [52] w badaniu retrospektywnym stwierdzili, że niewydolność serca pojawia się sporadycznie podczas leczenia sunitinibem (tylko 2,7% pacjentów), najczęściej na początku jest związana z jatrogennym wzrostem ciśnienia tętniczego. Ponadto dysfunkcja serca nie była całkowicie odwracalna nawet po zakończeniu terapii sunitinibem i istotnie wpływała na śmiertelność.

Telli i wsp. [53] zaobserwowali niewydolność serca aż u 15% chorych leczonych sunitinibem. Objawy pojawiły się między 22. a 435. dniem terapii sunitinibem. U 3 chorych dysfunkcja serca była nieodwracalna pomimo zastosowania optymalnego leczenia kardiologicznego. Czynniki związanymi ze zwiększonym ryzykiem były: wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności serca, choroba wieńcowa i niskie BMI. Warto podkreślić, że w tym badaniu aż 67% chorych miało rozpoznane NT: 50% przed rozpoczęciem leczenia, a 17% podczas leczenia sunitinibem.

Obecnie dysponujemy dowodami, że w momencie wystąpienia dysfunkcji skurczowej serca z objawami niewydolności krążenia optymalnym postępowaniem jest redukcja dawki sunitinibu oraz wdrożenie leczenia kardioprotekcyjnego. U pacjentów, u których doszło do normalizacji funkcji lewej komory po przerwaniu terapii sunitinibem, obserwowano również odwracalność zjawisk zachodzących na poziomie kardiomiocytu, z przywróceniem ich

integralności i prawidłowej funkcji mitochondrium [45]. Jednakże nie zawsze istnieje konieczność przerwania leczenia sunitinibem, gdy wystąpią objawy niewydolności serca, w niektórych sytuacjach wystarcza redukcja dawki i zastosowanie optymalnej terapii kardiologicznej [54].

Schmidinger i wsp. [55] pokazali realne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: wiek, choroba wieńcowa, cukrzyca, otyłość, hipercholesterolemia. W grupie 74 chorych leczonych sunitinibem lub sorafenibem u 33,8% (czyli 25 chorych, w tym 11 leczonych sunitinibem) stwierdzili różne definiowane zdarzenia sercowo-naczyniowe: u 12 chorych zmiany w zapisie EKG, u 13 objawy duszności sugerujące niewydolność serca lub objawy dławicy, natomiast 7 chorych miało wskazania do hospitalizacji, w tym 3 na oddziale intensywnej terapii. Ponadto u 17 pacjentów stwierdzono podwyższone stężenia markerów uszkodzenia serca, a u 10 różnego typu nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym: najczęściej spadek LVEF (9 chorych) oraz odcinkowe zaburzenia kurczliwości (7 chorych).

Schmidinger i wsp. jako pierwsi pokazali, że wszyscy pacjenci ze zdarzeniami sercowymi powracali do terapii TKI po optymalnym leczeniu kardiologicznym, chyba że równoległe nastąpiła progresja choroby nowotworowej lub istotna klinicznie toksyczność niekardiologiczna. W efekcie pacjenci, którzy doświadczyli powikłań kardiologicznych, żyli tak samo długo jak pacjenci bez powikłań. Chociaż nie wszystkie zdarzenia kardiologiczne zostały szczegółowo opisane, pewne jest, że wielu pacjentów doświadczyło objawów kardiologicznych kwalifikowanych, co najmniej, jako toksyczność 3. stopnia, mogło to w rezultacie stanowić wskazanie do trwałego przerwania terapii lub redukcji dawki TKI, zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami badań klinicznych. Niemniej jednak chorzy w cytowanym badaniu, niezależnie od ciężkości powikłania kardiologicznego, po optymalnym leczeniu kardiologicznym otrzymali ponownie leczenie TKI i nie mieli więcej niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Po zanalizowaniu grupy chorych w badaniu Schmidinger i wsp. widać, że spośród 25 chorych, u których występowały zdarzenia sercowo-naczyniowe: 15 miało wyjściowo leczone nadciśnienie tętnicze, 3 – chorobę wieńcową, kolejnych 3 – miało przebyte zawały serca w wywiadzie, 2 – rozpoznaną niewydolność serca i 2 – migotanie przedsionków. Można się domyślać, że przynajmniej niektórzy pacjenci mieli nierozpoznane, a zatem i nieleczone, jatrogenne NT, mogło być ono dodatkowo odpowiedzialne za niektóre odnotowane zdarzenia sercowe. Ponadto, w tej grupie 25 chorych: 18 miało nadwagę lub otyłość, 11 – hipercholesterolemię, 7 – hipertriglicydemię, 6 miało cukrzycę kontrolowaną

lekami doustnymi. Analiza statystyczna potwierdziła, że hipercholesterolemia ($p=0,05$) oraz hipertriglicerydemia ($p=0,022$) były istotnymi czynnikami ryzyka zdarzeń sercowych. Nie miały znaczenia takie wykładniki jak wydolność wysiłkowa wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) oraz ryzyko wg MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) ani stosowane wcześniej leczenie onkologiczne.

Bamias i wsp. sugerują, że współczynnik występowania jatrogenego NT odwrotnie koreluje z częstością występowania kardiologicznych zdarzeń niepożądanych. Na podstawie swoich obserwacji sugerują, że u chorych na raka nerki bardzo często występuje nadciśnienie tętnicze, które w codziennej praktyce nie jest rozpoznawane ani nie jest leczone. Gdy zastosowali algorytm rygorystycznej oceny ciśnienia tętniczego (z wykorzystaniem ABPM i pomiarów domowych) przed leczeniem sunitinibem i podczas 1. cyklu, częściej stwierdzali problemy związane z NT, ale zdecydowanie rzadziej obserwowali później inne zdarzenia kardiologiczne (*jedynym istotnym była kryza nadciśnieniowa u pacjenta z niekontrolowanym NT mimo zastosowania czterech leków hipotensyjnych*).

Rzeczywiście, Schmidinger i wsp. nie dokonywali precyzyjnej oceny NT, ale ich zdaniem sama ścisła kontrola i leczenie nadciśnienia tętniczego wydają się niewystarczające. Sugerują wpływ innych czynników na ryzyko kardiotoksyczności. Niewątpliwie znaczenie mogą mieć również czynniki molekularne oraz predyspozycje genetyczne.

PROPONOWANY ALGORYTM LECZENIA

Pacjenci, u których podczas przyjmowania sunitinibu rozwinęło się NT ($\geq 140/90$ mmHg), powinni mieć rozpoczętą terapię przeciwnadciśnieniową. Jeżeli jest to NT 1. stopnia wg PTNT, należy zastosować jeden lek hipotensyjny, w przypadku NT 2. lub 3. stopnia należy od razu zastosować dwa leki hipotensyjne (ryc. 1). U chorych z nadciśnieniem tętniczym rozpoznanym przed leczeniem sunitinibem wskazana jest odpowiednia modyfikacja dotychczasowego leczenia w celu lepszej jego kontroli. Niektórzy eksperci zalecają leczenie hipotensyjne u chorych, którzy doświadczyli wzrostu ciśnienia rozkurczowego ≥ 20 mmHg w stosunku do wyjściowej wartości.

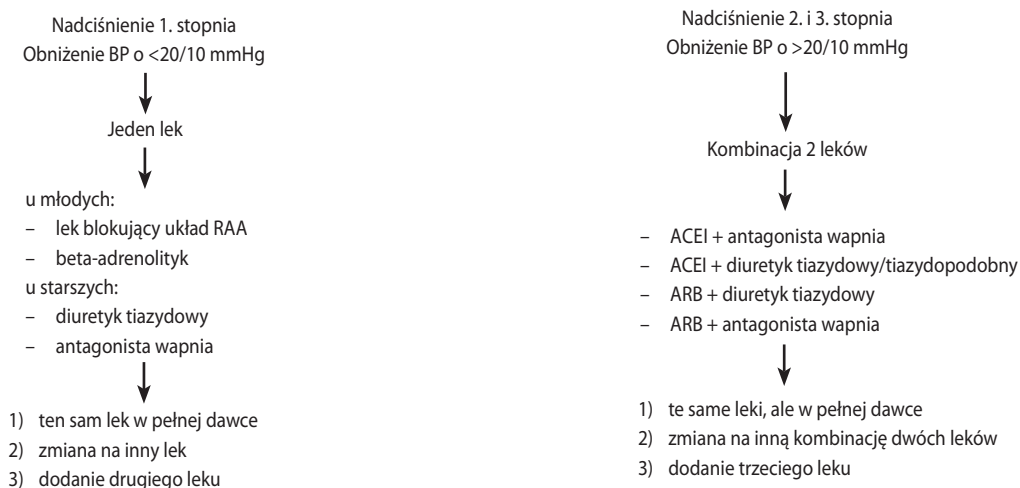
U pacjentów rozpoczynających terapię inhibitorami naczyniowego czynnika wzrostu lub powracających do tej terapii po jej wcześniejszym zaprzestaniu osiągnięcie prawidłowego ciśnienia krwi jest pilniejszym celem niż w przypadku leczenia przewlekłego nadciśnienia tętniczego u innych chorych z samoistnym NT. Tylko wtedy lekarz prowadzący uniknie dalszych jatrogennych powikłań, które powodują trudności w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.

Dotychczasowe obserwacje wskazują, że wszystkie grupy leków hipotensyjnych są skuteczne u chorych z jatrogenym NT indukowanym przez leki antyangiogenne. Przy wyborze określonego leku/leków hipotensyjnych należy jednak uwzględnić:

- 1) przeciwwskazania wynikające ze specyfiki stosowanej terapii przeciwnowotworowej (problem interakcji lekowych),

RYCINA 1.

Proponowany algorytm terapii hipotensyjnej u chorych z nadciśnieniem tętniczym indukowanym sunitinibem, zgodny z zaleceniami PTNT 2011. Dotyczy chorych bez innych chorób układu sercowo-naczyniowego.



RAA – renina-angiotensyna-aldosteron

ACEI – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę

ARB – antagoniści receptora dla angiotensyny

TABELA 4.

Podstawowe grupy leków hipotensyjnych i wskazania wynikające z chorób współistniejących.

Podstawowe grupy leków	Preferowane podgrupy	Szczególne wskazania w nadciśnieniu tętniczym
Diuretyki tiazydowe		<ul style="list-style-type: none"> • po 80. roku życia (indapamid) • po przebytych udarach • z upośledzoną czynnością wydalniczą nerek • współistniejąca niewydolność serca
Beta-adrenolityki	wazodylatacyjne	<ul style="list-style-type: none"> • objawy krążenia hiperkinetycznego • tachykardia • zaburzenia rytmu serca • niewydolność serca • choroba wieńcowa • po przebytych zawałach serca
Antagoniści wapnia	dihydropirydynowe	<ul style="list-style-type: none"> • w podeszłym wieku • izolowane nadciśnienie skurczowe • zaburzenia gospodarki lipidowej • zaburzenia gospodarki węglowodanowej • przewlekła obturacyjna choroba płuc (POCHP) • astma oskrzelowa
Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę		<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze z uszkodzeniami narządowymi • choroba niedokrwienna serca • niewydolność serca • choroba nerek • zespół metaboliczny • cukrzyca
Leki blokujące receptor AT1		<ul style="list-style-type: none"> • przerost lewej komory serca • choroba nerek (również o podłożu cukrzycowym) • po przebytych udarach • alternatywa w przypadku nietolerancji ACEI

- 2) wskazania dodatkowe wynikające z chorób współistniejących z nadciśnieniem tętniczym i chorobą nowotworową (tab. 4),
- 3) indywidualizację leczenia z uwagi na możliwe działania niepożądane leków hipotensyjnych u niektórych chorych z nowotworami,
- 4) preferowanie zarówno leków potencjalnie wpływających na mechanizmy patofizjologiczne tego typu nadciśnienia tętniczego (niedobór NO), jak i leków o dodatkowych silnych właściwościach kardioprotekcyjnych (prewencja jatrogennej niewydolności serca).

Gdy przepisuje się leki hipotensyjne, należy znać ich farmakodynamikę i ewentualne działania niepożądane. Ocena odpowiedzi hipotensyjnej powinna zostać odpowiednio zaplanowana. Celem jest uniknięcie dalszych powikłań, np. kryzy nadciśnieniowej. Z drugiej strony nadmierne agresywne obniżenie ciśnienia lub też niewłaściwy dobór leków przeciwnadciśnieniowych może wywołać niekorzystne konsekwencje.

Ze względu na to, że wzrost ciśnienia zależny od sunitinibu jest zjawiskiem odwracalnym, opartym na zablokowaniu szlaku zależnego od VEGF, przerwanie terapii lub redukcja dawki sunitinibu jest postępowaniem efektywnym w kontroli jatrogennego NT.

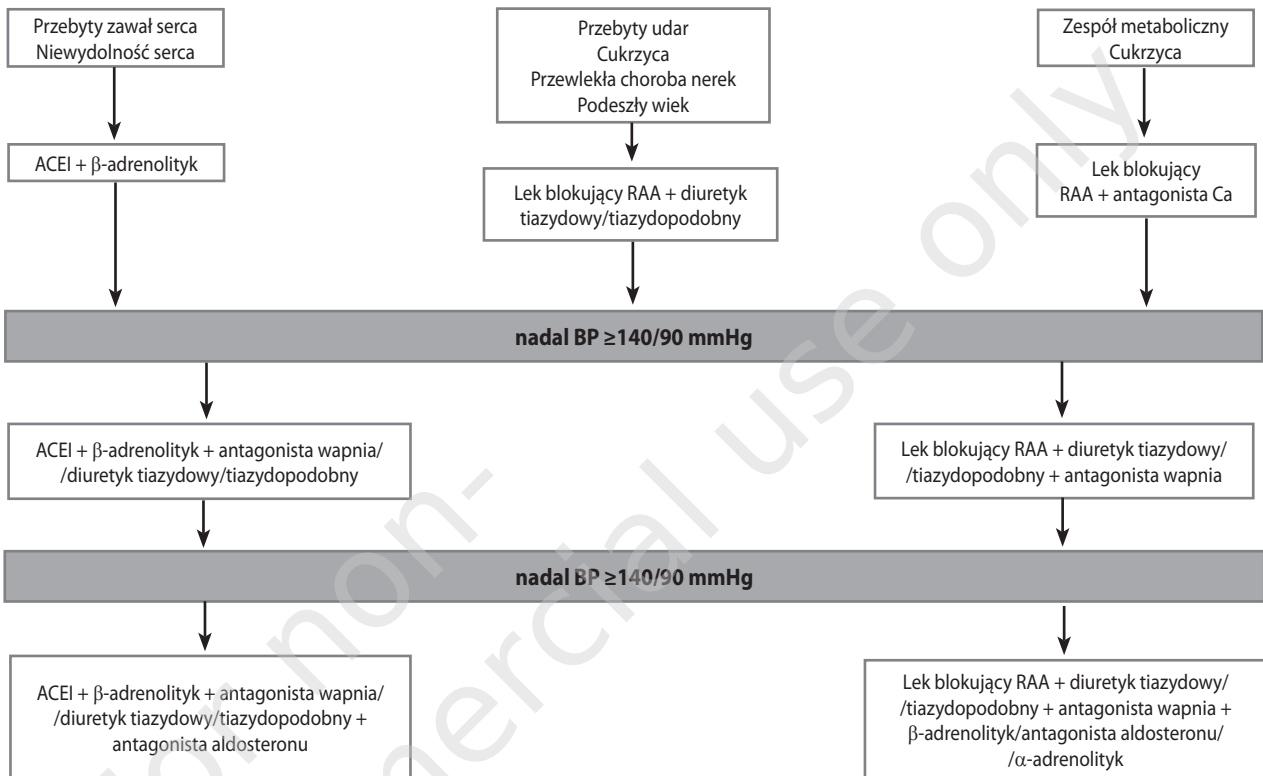
Jest to zarazem postępowanie najprostsze, ale zawsze trzeba mieć na uwadze efektywność terapii antyangiogennej w kontroli choroby nowotworowej. W praktyce zaleca się [56, 57]:

1. **Czasowe odstawienie sunitinibu** – w przypadku nadciśnienia tętniczego trudnego do kontroli, kiedy pacjent zgłasza objawy kliniczne zależne od nadciśnienia tętniczego i istnieje ryzyko dalszych powikłań sercowo-naczyniowych (zazwyczaj ciśnienie skurczowe >200 mmHg lub rozkurczowe >110 mmHg). Jeżeli ciśnienie tętnicze krwi pozostaje wysokie pomimo zastosowania kilku (więcej niż 3) leków hipotensyjnych w okresie wstrzymania dawki, przerwa powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie. Jeżeli nadal nie ma dobrej kontroli ciśnienia, należy rozważyć stałe przerwanie leczenia.
2. **Redukcję dawki sunitinibu** – kiedy wzrost ciśnienia tętniczego jest jednym z wielu objawów toksycznego działania sunitinibu.

Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych powinna zostać ponownie wdrożona w tej samej bądź niższej dawce, kiedy kontrola ciśnienia krwi i dobór leków hipotensyjnych dają dobrą kontrolę ciśnienia (<140/90 mmHg) oraz gwarantują szansę kon-

RYCINA 2.

Algorytm terapii hipotensyjnej uwzględniający dodatkowe wskazania. Zmodyfikowano na podstawie zaleceń PTNT 2011.



troli nowotworu (w przypadku sunitinibu dawka nie niższa niż 25 mg/dobę).

Powszechnie zaleca się, aby w każdym przypadku jatrogenego NT dokonać wszelkich starań, by jak najlepiej dobrać leczenie hipotensyjne bez konieczności redukcji dawki/zaprzestania terapii sunitinibem. Jeżeli mimo stosowania 2 leków hipotensyjnych nadal wartości RR $\geq 140/90$ mmHg, zaleca się modyfikację leczenia zgodnie z algorytmem (ryc. 2).

Jeżeli pacjent wymaga terapii hipotensyjnej tylko podczas przyjmowania sunitinibu, może ona zostać przerwana w czasie dwutygodniowej przerwy od sunitinibu.

Niektórzy eksperci sugerują, że leczenie nadciśnienia tętniczego krwi indukowanego przez inhibitory naczyniowego czynnika wzrostu może być bezpiecznie kontrolowane niskimi dawkami amlodipiny skojarzonymi z inhibitorami antagonisty konwertazy lub antagonistami receptora angiotensyny. Inni sugerują leczenie oparte na sukcesywnym stosowaniu hydrochlorotiazynu w połączeniu z irbesartanem, nebiwolemem i amlodipiną. Wymienione leki mogą być bezpiecznie stosowane jednocześnie z TKI [30].

W przypadku leczenia jatrogenego NT po inhibitorach angiogenezy powinno uwzględniać się patomechanizm prowadzący do rozwoju tego powikłania. Dlatego preferuje się m.in. β -adre-

nolityk o dodatkowych właściwościach uwalniania tlenu azotu (kardioselektywny nebiwolel) albo powodujący rozkurcz naczyń obwodowych poprzez dodatkową blokadę receptorów α (karwedilol).

Przy wyborze określonego leku hipotensyjnego/leków hipotensyjnych należy brać pod uwagę choroby współistniejące pacjenta, mechanizm, poprzez który dochodzi do indukowania jatrogenego NT, oraz dodatkowe właściwości niektórych leków hipotensyjnych. Właściwości te mogą przynieść istotną korzyść wielu chorym.

Nefroprotekcja

Nie wszystkie leki hipotensyjne są równie efektywne w prewencji progresji przewlekłej choroby nerek związanej z nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza u chorych poddanych nefrektomii. Obniżanie ciśnienia tętniczego krwi poprzez wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron powoduje korzystny efekt nefroprotekcji. Zarówno inhibitory ACE, jak i antagoniści receptora dla angiotensyny obniżają ciśnienie śródkłębuszkowe, zależne od każdej zmiany systemowego ciśnienia krwi, poprzez rozszerzenie tętniczki odprowadzającej kłębuszka. Leki te zmniejszają ciśnienie krwi oraz białkomocz.

Interakcje

Należy unikać terapii niedihydropirydynowymi antagonistami kanału wapniowego, takimi jak werapamil czy diltiazem, gdyż są one inhibitorami CYP3A4 [27]. Inne leki hipotensyjne mogą również **potencjalnie** wchodzić w interakcje z cytochromem P450 i sunitinibem, wśród tych leków znajdują się: inhibitory ACE, kaptopril i enalapril, α - i β -adrenolityk labetalol, selektywne β -adrenolityki metoprolol i bisoprolol, antagoniści receptora dla angiotensyny II: losartan, kandesartan i irbesartan [58]. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na to, że leki te zmniejszają aktywność przeciwnowotworową sunitinibu. Amlodipina ma mniejszy wpływ na CYP3A4, może być zatem wykorzystana w terapii, jeśli występuje problem z utrzymaniem kontroli ciśnienia tętniczego (tab. 5).

TABELA 5.

Zalecane leki hipotensyjne ze względu na korzystny metabolizm, tj. brak istotnych interakcji z cytochromem CYP450.

Podstawowe grupy leków	Nazwy leków
Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę	lisinopril perindopril chinapril ramipril
Antagoniści receptora dla angiotensyny	telmisartan walsartan
Antagoniści wapnia	amlodipina
Beta-adrenolityki	nebiwołol karwedilol
Diuretyki tiazydowe	hydrochlorotiazyd

Lekami zalecanymi ze względu na swój neutralny metabolizm, przy jednoczesnej dobrej skuteczności hipotensyjnej, wydają się między innymi [59]:

- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę: lisinopril, perindopril, chinapril,
- antagoniści receptora dla angiotensyny: telmisartan, walsartan.

Wydłużenie QT

Należy zachować szczególną ostrożność przy stosowaniu wraz z sunitinibem leków, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT i PR.

Obrzęki

Antagoniści wapnia z grupy dihydropirydynowych (np. amlodipina) powinni być stosowani ostrożnie u pacjentów poddawanych terapii sunitinibem, ponieważ leki te w dużej mierze rozszerzają naczynia włosowate (*precapillary*) kończyn w obrębie drzewa naczyniowego, co zwiększa gradient ciśnienia przezściennego kapilar (*transcapillary pressure gradient*) i powoduje przemieszczenie płynu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej; klinicznie skutkuje to obrzękami [60]. Dlatego warto kojarzyć amlodipinę z lekiem moczopędnym (tiazydowym lub tiazydopodobnym).

Dodatkowe wskazówki

Należy pamiętać, że wiele innych substancji stosowanych w onkologii również może powodować wzrost ciśnienia. Nadmierne spożywanie alkoholu oraz niektóre leki przepisywane przez onkologów również powodują wzrost ciśnienia. Spośród tych leków należy wymienić niesterydowe leki przeciwzapalne (w tym inhibitor cyklooksigenazy 2), hormony kory nadnerczy, erytropoetynę, doustne hormony antykoncepcyjne oraz sympatykomimetyki (takie jak metylofenidat). Jeżeli którykolwiek z tych leków jest wskazany w trakcie leczenia sunitinibem, należy przewidzieć wzrosty wartości ciśnienia krwi i odpowiednio zintensyfikować terapię przeciwnadciśnieniową albo częstotliwość pomiarów ciśnienia.

Podwyższone wartości ciśnienia krwi indukowane sunitinibem często ustępują wraz z zakończeniem blokowania VEGF. Dla pacjentów kończących terapię inhibitorami naczyniowego czynnika wzrostu należy przewidzieć potrzebę zakończenia leczenia hipotensyjnego lub redukcję dawek leków przeciwnadciśnieniowych.

PODSUMOWANIE

Zarówno ścisła kontrola ciśnienia tętniczego, jak i ocena EKG, a w wybranych sytuacjach echokardiografia powinny wchodzić w zakres monitoringu układu sercowo-naczyniowego u pacjentów poddanych leczeniu nowoczesnymi lekami przeciwnowotworowymi. Regularna ocena biochemicznych markerów uszkodzenia mięśnia sercowego może być pomocna u chorych z podejrzeniem kardi toksyczności.

Nadciśnienie tętnicze indukowane sunitinibem jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym w przypadku odległego rokowania chorych z rakiem nerki, należy jednak zastosować optymalne leczenie hipotensyjne, aby chory z nowotworem mógł przyjmować sunitinib w pełnej dawce, mieć dużą szansę efektywnego leczenia przeciwnowotworowego, z minimalnym ryzykiem innych powikłań sercowo-naczyniowych.

Wybór leku hipotensyjnego powinien mieć charakter indywidualny, ze szczególnym uwzględnieniem leków kardioprotekcyjnych i nefroprotekcyjnych (inhibitory ACE, antagoniści receptora dla angiotensyny), kombinacji lekowych (połączenia z amlodipiną

lub lekami moczopędnymi), a także leków indukujących wytwarzanie NO (nebiwolol).

Opracowanie przesłane do Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego celem uzyskania formalnej aprobaty.

Piśmiennictwo

1. Launay-Vacher V, Deray G.: Hypertension and proteinuria: a class-effect of antiangiogenic therapies. *Anticancer Drugs* 2009 Jan; 20(1): 81-2.
2. Sica D.A.: Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1329-31.
3. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al.: Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516-2524.
4. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R. et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.
5. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 115-24.
6. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al.: Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011-2019.
7. 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(1): 9-17.
8. Hutson T.E., Figlin R.A., Kuhn J.G., Motzer R.J.: Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008; 13: 1084-1096.
9. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events version 3.0 (CTCAE). Bethesda: National Cancer Institute 2003 [online: <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>].
10. Folkow B.: 'Structural factor' in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 89-101.
11. Mourad J.J., des Guetz G., Debbabi H., Levy B.I.: Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 927-934.
12. Noon J.P., Walker B.R., Webb D.J., Shore A.C., Holton D.W., Edwards H.V. et al.: Impaired microvascular dilation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J. Clin. Invest.* 1997; 99: 1873-1189.
13. Sane D.C., Anton L., Brosnihan K.P.: Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004; 7: 193-201.
14. Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J. et al.: VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1129-1136.
15. Alavi A., Hood J.D., Frausto R., Stupack D.G., Cheresch D.A.: Role of RAF in vascular protection from distinct apoptotic stimuli. *Science* 2003; 301: 94-96.
16. Govindarajan R., Adusumilli J., Baxter D.L., El-Khoueiry A., Harik S.I.: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43-9006. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: e48.
17. Kapiteijn E., Brand A., Kroep J., Gelderblom H.: Sunitinid induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1745-1747.
18. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D., Cosgrove D., Kieran M., Sudhakar A. et al.: Neutralizations of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 12605-12608.
19. Gibbons G.H., Dzau V.J.: The emerging concept of vascular remodeling. *N. Engl. J. Med.* 1994; 330: 1431-1438.
20. Bhoola K.D., Figueroa C.D., Worthy K.: Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol. Rev.* 1992; 44: 1-80.
21. Minshall R.D., Erdős E.G., Vogel S.M.: Angiotensin I-converting enzyme inhibitors potentiate bradykinin's inotropic effects independently of blocking its inactivation. *Am. J. Cardiol.* 1997; 80: 132A-136A.
22. Vallance P., Collier J., Moncada S.: Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1000.
23. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennett T., Palmer R.M., Moncada S.: Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-492.
24. Horowitz J.R., Rivard A., van der Zee R., Hariawala M., Sheriff D.D., Esakof D.D. et al.: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide-dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2793-2800.
25. Hood J.D., Meininger C.J., Ziche M., Granger H.J.: VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: H1054-H1058.
26. Gordon M.S., Cunningham D.: Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005; 69: S25-S33.
27. Porta C., Szczylik C.: Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 2009 May; 35(3): 297-307.
28. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007 Sep; 25(9): 1751-62.
29. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie tętnicze* 2011; 15(2): 55-82.
30. Bhojani N., Jeldres C., Patard J.J., Perrotte P., Suardi N., Hutterer G. et al.: Toxicities associated with the administration of sorafenib, sunitinib, and temsirolimus and their management in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 2008; 53: 917-930.
31. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R., Chen H.X., Durand J.B., Elliott W.J., Ivy S.P., Leier C.V., Lindenfeld J., Liu G., Remick S.C., Steingart R., Tang W.H.; 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 May 5; 102(9): 596-604.
32. Azizi M., Chedid A., Oudard S.: Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358(1): 95-97.
33. Maitland M.L., Kasza K.E., Karrison T.G. et al.: Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15(19): 6250-6257.

34. Bamias A., Lainakis G., Manios E., Koroboki E., Gyftaki R., Zakopoulos N., Dimopoulos M.A.: Diagnosis and management of hypertension in advanced renal cell carcinoma: prospective evaluation of an algorithm in patients treated with sunitinib. *J. Chemother.* 2009 Jun; 21(3): 347-50.
35. Lainakis G., Bamias A., Manios E. et al.: 24-hour arterial blood pressure monitoring in patients with renal cell carcinoma treated with sunitinib results in control of hypertension without dose reduction in the majority of patients. *Ann. Oncol.* 2008; 18(suppl; abstr 603P): 195.
36. Houk B.E., Bello C.L., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Redman B.G., Hudes G.R. et al.: Exposure-response of sunitinib in metastatic renal carcinoma (mRCC): a population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(suppl 18): 241s.
37. Rini B.I.: Biomarkers: hypertension following anti-angiogenesis therapy. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2010; 8(6): 415-6.
38. Rini B.I., Cohen D.P., Lu D., Chen I., Hariharan S., Gore M.E.: Hypertension (HTN) as a biomarker of efficacy in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) treated with sunitinib. *ASCO GU meeting 2010; Abstr 312.*
39. Ravaud A., Sire M.: Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and secondline treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 966-967.
40. Rixe O., Billemont B., Izzedine H.: Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1117.
41. Bono P., Rautiola J., Utraiainen T., Joensuu H.: Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2011; 50(4): 569-73.
42. Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R., Chen I., Hariharan S., Gore M.E., Figlin R.A., Baum M.S., Motzer R.J.: Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011 May 4; 103(9): 763-73.
43. Szmit S., Langiewicz P., Żołnierek J., Nurzyński P., Zaborowska M., Filipiak K.J., Opolski G., Szczylik C.: Hypertension as a Predictive Factor for Survival Outcomes in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib after Progression on Cytokines. *Kidney Blood Press Res.* 2011 Aug 18; 35(1): 18-25.
44. Ghoreschi K., Laurence A., O'Shea J.J.: Selectivity and therapeutic inhibition of kinases: to be or not to be? *Nat. Immunol.* 2009; 10: 356-360.
45. Kerkela R., Woulfe K.C., Durand J.B. et al.: Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase. *Clin. Transl. Sci.* 2009; 2: 15-25.
46. Hsieh P.C., MacGillivray C., Gannon J., Cruz E.U., Lee R.T.: Local controlled intramyocardial delivery of platelet-derived growth factor improves postinfarction ventricular function without pulmonary toxicity. *Circulation* 2006; 114: 637-44.
47. Khakoo A.Y.: Regulation of hypertrophic responses by PDGFR β . American Heart Association, Basic Cardiovascular Sciences annual meeting. Lake Las Vegas, NV; 2009 July 21st.
48. Wang C.H., Anderson N., Li S.H. et al.: Stem cell factor deficiency is vasculoprotective: Unraveling a new therapeutic potential of imatinib mesylate. *Circ. Res.* 2006; 99: 617-625.
49. Steinberg S.F.: PI3King the L-type calcium channel activation mechanism. *Circ. Res.* 2001; 89: 641-644.
50. Di Lorenzo G., Autorino R., Bruni G. et al.: Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann. Oncol.* 2009; 20(9): 1535-1542.
51. Bamias A., Lainakis G., Manios E., Koroboki E., Karadimou A., Zakopoulos N., Dimopoulos M.A.: Could rigorous diagnosis and management of hypertension reduce cardiac events in patients with renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors? *J. Clin. Oncol.* 2009 May 20; 27(15): 2567-9.
52. Khakoo A.Y., Kassiotis C.M., Tannir N., Plana J.C., Halushka M., Bickford C. et al.: Heart failure associated with sunitinib malate: A multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer* 2008; 112: 2500-8.
53. Telli M.L., Witteles R.M., Fisher G.A., Srinivas S.: Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1613-8.
54. Szmit S., Nurzyński P., Szaluś N., Opolski G., Szczylik C.: Reversible myocardial dysfunction in a young woman with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Acta Oncol.* 2009; 48(6): 921-5.
55. Schmidinger M., Zielinski C.C., Vogl U.M. et al.: Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5204-5212.
56. Jain M., Townsend R.R.: Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9(4): 320-328.
57. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R., Scaleria A., Gaspo R., Bjarnason G.: Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. *Cancer Urol. Assoc. J.* 2007; 1(Suppl): S41-S54.
58. Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P.: Cytochrome P-450 enzymes and drug metabolism. W: *Drug information handbook.* Lacy C.F., Armstrong L.L., Goldman M.P. (red.). Wyd. 12. Hudson, Ohio: Lexi-Comp; 2004: 1619-1631.
59. Szmit S., Filipiak K.J.: Nadciśnienie jako powikłanie współczesnej farmakoterapii onkologicznej. W: *Nadciśnienie tętnicze – co nowego?* Kasprzak J.D., Nowicki M. (red.). Cornetis (w druku).
60. Dougall H.T., McLay J.: A comparative review of the adverse effects of calcium antagonists. *Drug Saf.* 1996; 15: 91-106.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Sebastian Szmit

Klinika Onkologii

Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel.: (22) 681-72-35, fax: (22) 610-30-98

e-mail: s.szmit@gmail.com