Bezpieczeństwo kardiologiczne podczas stosowania sunitinibu i sorafenibu, wielokinazowych inhibitorów angiogenezy

The cardiac safety during treatment with sunitinib and sorafenib, multikinase angiogenesis inhibitors

dr n. med. Sebastian Szmit[1,2,3]

[1] *Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock*
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Torbicki

[2] *Klinika Onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Europejskie Centrum Zdrowia Otwock*
Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Tadeusz Pieńkowski

[3] *I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny*
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Grzegorz Opolski

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

Kardiotoksyczność wielokinazowych inhibitorów angiogenezy, sunitinibu i sorafenibu, objawia się najczęściej w postaci dysfunkcji skurczowej mięśnia sercowego oraz tętniczych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Istotnym czynnikiem ryzyka wydaje się jatrogenne nadciśnienie tętnicze, które jest typowym powikłaniem naczyniowym tej grupy leków i czynnikiem predykcyjnym skuteczności przeciwnowotworowej. W aspekcie biochemicznym i molekularnym istotną rolę odgrywają uszkodzenie kardiomiocytów i zaburzenia funkcji komórek śródbłonka naczyń. Nie znamy metod skutecznej swoistej kardioprotekcji pierwotnej tych powikłań. W artykule zestawiono ryzyko kardiotoksyczności wielokinazowych inhibitorów angiogenezy, sunitinibu i sorafenibu, względem ryzyka kardiotoksyczności bewacizumabu, przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF.

SŁOWA KLUCZOWE: inhibitory angiogenezy, kardiotoksyczność, niewydolność serca, tętnicze i żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

ABSTRACT

Cardiotoxicity of multikinase angiogenesis inhibitors, sunitinib and sorafenib, is most often myocardial systolic dysfunction or arterial and venous thromboembolic events. Essential risk factor seems to be iatrogenic arterial hypertension, which is a typical ("class effect") vascular complication and a predictive factor of the anticancer efficiency. A biochemical and molecular aspect is associated with cardiomyocytes damage and endothelial dysfunction. Specific primary cardioprotective options are still unknown. It was shown the real risk of cardiotoxicity of multikinase angiogenesis inhibitors, sunitinib and sorafenib, in relation to the risk of cardiotoxicity of bevacizumab, the monoclonal antibody anti-VEGF.

KEY WORDS: angiogenesis inhibitors, cardiotoxicity, heart failure, arterial and venous thromboembolic events

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

WSTĘP

Powikłania sercowo-naczyniowe leczenia przeciwnowotworowego mogą wiązać się z niekorzystnym rokowaniem chorych na nowotwory. Największy wpływ na umieralność ma jatrogenna niewydolność serca oraz tętnicze i żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Ciekawym aspektem jest ryzyko tych zdarzeń związane ze stosowaniem wielokinazowych inhibitorów angiogenezy, takich jak sunitinib czy sorafenib. Wspólnym mianownikiem kardiotoksyczności jest niewątpliwie niekorzystne blokowanie kinaz tyrozynowych istotnych dla prawidłowego funkcjonowania poszczególnych elementów układu sercowo-naczyniowego, a zwłaszcza kardiomiocytów i komórek śródbłonka. Jest to przykład toksyczności *off-target*, tj. niezwiązanej z kluczowym antynowotworowym celem molekularnym tych leków [1].

Analizując dostępne dane na temat powikłań sercowo-naczyniowych podczas leczenia inhibitorami angiogenezy, należy pamiętać, że w dostępnej literaturze powikłania te rozpoznawano według definicji Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) wersja 3 [2]. Pod względem klinicznym należy tutaj wyszczególnić:

Niedokrwienie serca:

- stopień 1 – bezobjawowe zwężenie naczynia wieńcowego, stężenie troponiny ≥ 0,03, ale < 0,05 ng/ml
- stopień 2 – testy obciążeniowe wykazują niedokrwienie serca, stężenie troponiny ≥ 0,05, ale < 0,1 ng/ml
- stopień 3 – nawracające objawy dławicy wysiłkowej lub objawy niestabilnej choroby wieńcowej, stężenie troponiny ≥ 0,1, ale < 0,2 ng/ml
- stopień 4 – zawał serca, stężenie troponiny ≥ 0,2 ng/ml.

Niedokrwienie ośrodkowego układu nerwowego:

- stopień 2 – bezobjawowe niedokrwienie, potwierdzone tylko radiologicznie
- stopień 3 – przemijające niedokrwienie trwające do 24 h (TIA)
- stopień 4 – objawy neurologiczne niedokrwienia utrzymują się ponad dobę, rozpoznany udar mózgu.

Inne zdarzenia niedokrwienne:

- stopień 2 – objawy niedokrwienia trwające do 24 h leczone zachowawczo
- stopień 3 – nawracające lub utrzymujące się ponad dobę objawy niedokrwienia wymagające leczenia inwazyjnego
- stopień 4 – objawy niedokrwienia zagrażające życiu.

Skurczowa dysfunkcja serca:

- stopień 1 – brak objawów klinicznych, LVEF < 60–50% lub frakcja skracania FS < 30–24%
- stopień 2 – brak objawów klinicznych, LVEF < 50–40% lub frakcja skracania FS < 24–15%
- stopień 3 – objawowa niewydolność serca, objawy można kontrolować typowym leczeniem, LVEF < 40–20% lub frakcja skracania FS < 15%
- stopień 4 – objawowa niewydolność serca, brak poprawy po leczeniu kardiologicznym, LVEF < 20%, w wybranych przypadkach konieczne elektrofizjologiczne metody leczenia lub transplantacja serca.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe układu żylnego:

- stopień 3 – zakrzepica żylna lub skrzeplina w jamach serca, wskazane leczenie przeciwzakrzepowe, w wybranych sytuacjach fibrynoliza, wszczepienie filtra naczyniowego
- stopień 4 – zatorowość płucna lub zdarzenie zakrzepowo-zatorowe zagrażające życiu.

NIEWYDOLNOŚĆ SERCA W ONKOLOGII

Choroby współistniejące stanowią istotny czynnik prognostyczny w nowotworach, podobnie jak wiek i zaawansowanie samej choroby nowotworowej. Choroby układu sercowo-naczyniowego są drugą przyczyną umieralności w tej populacji [3, 4].

Niewydolność serca jest jedną z najczęstszych przyczyn umieralności i pogorszenia jakości życia chorych na nowotwory, zarówno w populacji pediatrycznej, jak i dorosłej [5, 6]. Zaostrzenie choroby wieńcowej lub niewydolności serca może nastąpić w wyniku kardiotoksycznego działania niektórych leków przeciwnowotworowych [7], wśród nich należy wymieniać inhibitory angiogenezy. Na szczęście optymalne leczenie kardiologiczne może istotnie wydłużyć przeżycie w tej grupie i poprawić jakość życia [8].

BLOKOWANIE ANGIOGENEZY A RYZYKO DYSFUNKCJI SERCA

Trwają dyskusje dotyczące patomechanizmu pogorszenia funkcji skurczowej serca podczas leczenia inhibitorami angiogenezy. W badaniu pod mikroskopem elektronowym materiału pobranego podczas biopsji mięśnia sercowego chorego leczonego sunitinibem stwierdzano przerost kardiomiocytów, zmiany struktury mitochondriów bez zmian zapalnych i bez włóknienia [9]. Należy jednak pamiętać, że dotyczyło to pacjentów, którzy przed sunitinibem otrzymywali imatinib lub antracykliny – leki kardiotoksyczne. Eksperci przyjmują, że dysfunkcja mitochondriów i wtórne zmniejszenie produkcji ATP w kardiomiocytach wydają się kluczowym procesem pogarszającym funkcję skurczową serca.

Na modelach zwierzęcych udowodniono niekorzystne zmiany funkcji mitochondrium po podaniu sunitinibu, imatinibu, dazatinibu oraz w największym stopniu po podaniu sorafenibu [10]. Z kolei sunitinib powodował uwalnianie cytochromu C do cytozolu i aktywację kaspazy 9, co prowadziło do aktywacji

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

mitochondrialnych szlaków związanych z apoptozą. Co ważne, nie obserwowano żadnych wykładników apoptozy i włóknienia w miokardium myszy po 12-dniowym podawaniu sunitinibu, jeśli dodatkowo nie indukowano u nich jatrogennego nadciśnienia tętniczego podawaniem fenylefryny. Zatem kardiotoksyczność inhibitorów angiogenezy może być ściśle związana z jatrogennym nadciśnieniem tętniczym [11], które jest efektem klasy tej grupy leków [12, 13] i prawdopodobnym czynnikiem predykcyjnym skuteczności przeciwnowotworowej [14–19].

Innym mechanizmem odpowiedzialnym za kardiotoksyczność sunitinibu może być blokowanie KIT, szlaku związanego z prawidłowym funkcjonowaniem komórek macierzystych naczyń. Blokowanie tego szlaku może prowadzić do dysfunkcji komórek śródbłonka [20]. W przypadku sorafenibu kluczowym mechanizmem może być blokowanie RAF1. Na modelach zwierzęcych udowodniono, że blokowanie RAF1 prowadzi do hipokinezy i rozstrzeni serca z nasiloną apoptozą i włóknieniem miokardium. Procesy te są szczególnie nasilone w przypadku przeciążenia ciśnieniowego serca. Mamy zatem kolejny dowód znaczenia jatrogennego nadciśnienia tętniczego.

Blokowanie szlaku VEGF–VEGFR wiąże się również ze zmniejszeniem gęstości naczyń włosowatych w miokardium, upośledzeniem kurczliwości i nasilonym włóknieniem [21], ale wszystkie te procesy zachodzą, jeśli następuje przeciążenie ciśnieniowe [22]. Dodatkowe znaczenie może mieć tutaj blokowanie PDGFR, receptora, który odpowiada za przeżycie kardiomiocytów poddanych stresowi hemodynamicznemu [23], oraz szlaku związanego z c-KIT, który jest związany z naprawczymi mechanizmami komórek śródbłonka [24].

Według jednego z badań retrospektywnych u chorych leczonych sunitinibem dysfunkcję skurczową serca, definiowaną jako spadek LVEF o co najmniej 10–15 punktów procentowych, obserwowano nawet u 28% chorych [9]. Mediana czasu od rozpoczęcia leczenia sunitinibem do wystąpienia objawowej niewydolności serca wynosiła 33 tygodnie (zakres 5–74 tygodnie). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że tylko choroba wieńcowa jest niezależnym istotnym czynnikiem ryzyka tej jatrogennej postaci niewydolności serca. Ponadto pewne znaczenie może mieć czas trwania leczenia sunitinibem. Spośród 36 chorych z objawami kardiotoksyczności: dwóch doświadczyło dysfunkcji skurczowej ze spadkiem LVEF o co najmniej 20 punktów procentowych, siedmiu – o co najmniej 25 punktów procentowych, natomiast u trzech chorych wystąpiły objawy NYHA III–IV. Patogeneza i obraz kliniczny niewydolności serca indukowanej sunitinibem wydaje się najwyraźniejszym przykładem dysfunkcji serca indukowanej przez inhibitory angiogenezy (tab. 1).

TABELA 1.
Ryzyko niewydolności serca związanej z leczeniem sunitinibem, zmodyfikowano na podstawie Kappers i wsp. [25].

Autor	Choroba	Długość leczenia sunitinibem	Odsetek chorych z dysfunkcją skurczową serca
Motzer i wsp. [26]	mRCC	6 miesięcy	10
Motzer i wsp. [27]	mRCC	9 miesięcy	11
Demetri i wsp. [28]	mGIST	8 tygodni	0
Chu i wsp. [9]	mGIST	24 tygodnie	28
Khakoo i wsp. [29]	różne	4–44 dni	2,7
Schmidinger i wsp. [30]	mRCC	8 tygodni	12
Telli i wsp. [31]	mRCC lub mGIST	22–435 dni	15

Objaśnienia: mRCC – przerzutowy rak nerki (RCC, *renal cell carcinoma*), mGIST – zaawansowane nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*)

Telli i wsp. [31] zaobserwowali niewydolność serca aż u 15% chorych leczonych sunitinibem. Objawy pojawiły się między 22. a 435. dniem terapii sunitinibem. Czynnikami ryzyka były: wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności serca, choroba wieńcowa i małe BMI. Prawdopodobnie nadciśnienie tętnicze również odgrywało swoją rolę – aż 67% badanych miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze albo przed leczeniem, albo w trakcie podawania sunitinibu.

Istotną dysfunkcję skurczową serca odnotowano również u chorych leczonych bewacizumabem [32] oraz sorafenibem [30, 33, 34]. Z drugiej strony, dostępne są wyniki badania I fazy pokazujące, że leczenie sorafenibem nie powoduje istotnych echokardiograficznych ani elektrokardiograficznych nieprawidłowości [35]. Ponadto bezpiecznie stosowano sorafenib u chorych z istotną dysfunkcją skurczową serca [36, 37]. Retrospektywna analiza 68 pacjentów leczonych sorafenibem po terapii sunitinibem nie ujawniła zwiększonego odsetka kardiotoksyczności [38]. Opisano trzech chorych, u których wystąpiły niepożądane działania kardiologiczne: u dwóch wystąpił ostry zespół wieńcowy, ale bez wzrostu markerów sercowych czy też obniżenia LVEF, a u trzeciego wystąpiło migotanie przedsionków. Autorzy przypisują zaobserwowaną kardiotoksyczność zbyt krótkiej przerwie między zakończeniem terapii sunitinibem a rozpoczęciem terapii sorafenibem (odstęp ten wynosił od 12 do 22 dni).

Na modelu zwierzęcym pokazano jednak, że mimo wspólnego głównego mechanizmu działania wszystkich tych leków istnieje istotna różnica pod względem niekorzystnego oddziaływania

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

na budowę i funkcję mięśnia sercowego [39]. Przedwczesne pobudzenia komorowe, zmniejszenie częstości rytmu serca oraz echokardiograficzne odkształcenia radialne i okrężne obserwowano tylko w przypadku podawania sorafenibu, nie było ich przy ekspozycji na sunitinib i pazopanib. Badania mikroskopem elektronowym wykazały obrzęk mitochondrium, zmiany gęstości i wakuolinizację cytoplazmy kardiomiocytów w przypadku podawania sunitinibu. U zwierząt otrzymujących sorafenib stwierdzano uszkodzenia grzebieni mitochondrialnych. Ultrastrukturalnych zmian nie obserwowano u zwierząt otrzymujących pazopanib. Ponadto stwierdzono niekorzystne zmiany potencjału na błonach mitochodrialnych przy ekspozycji na sunitinib, takich zmian nie zauważono w przypadku sorafenibu oraz pazopanibu. Istotne zmniejszenie zasobów ATP potwierdzono zaś w kardiomiocytach zwierząt otrzymujących sunitinib lub sorafenib, nie odnotowano go dla pazopanibu. Powyższe badanie na modelu zwierzęcym musi zostać zweryfikowane w populacji chorych na nowotwory, niemniej jednak pokazuje, że efekt niekorzystnego wpływu na mięsień sercowy związany jest z zakresem blokowanych kinaz tyrozynowych, a nie jest efektem klasy inhibitorów angiogenezy.

Trwająca dyskusja dotyczy dwóch istotnych problemów klinicznych niewydolności serca indukowanej inhibitorami angiogenezy. Istnieją dane, że ta postać dysfunkcji serca może być nieodwracalna [29, 40], ale dostępne są również przeciwstawne dane [41, 42]. Poza samym spadkiem LVEF odnotowuje się wzrost stężenia markerów martwicy mięśnia sercowego, np. troponin, niespecyficzne zmiany w zapisie EKG oraz wzrost stężenia NTproBNP, natomiast po włączeniu optymalnego leczenia kardiologicznego można uzyskać normalizację tych parametrów [30]. Niektórzy eksperci wskazują, że obumarcie kardiomiocytów następuje nie w mechanizmie apoptozy, ale z powodu niekorzystnego metabolizmu energetycznego oraz przeładowania kardiomiocytów lipidami [20].

W dyskusji dotyczącej niewydolności serca indukowanej inhibitorami angiogenezy nie sposób nie odwołać się do danych dotyczących bewacizumabu. Według dostępnej metaanalizy [43] obejmującej 3784 chorych na raka piersi częstość objawowej niewydolności serca wynosiła 1,6% (95% CI: 1,0–2,6%) ze względnym ryzykiem równym **RR = 4,74** (95% CI: 1,66–11,18; p = 0,001). Nie wykazano wzrostu ryzyka zależnego od dawki bewacizumabu, gdy porównano dawkę 2,5 mg/kg m.c. z dawką 5 mg/kg m.c. (p = 0,81). Bez znaczenia istotnego statystycznie były również inne cytostatyki kojarzone z bewacizumabem (p = 0,75), a stosowano taksany (paklitaksel lub docetaksel), kapecytabinę oraz antracykliny. Ograniczenie pracy stanowi niewątpliwie brak danych na temat bezobjawowej dysfunkcji skurczowej serca. Ponadto nie dokonano analizy względem współwystępowania czynników ryzyka niewydolności serca, takich jak choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia itp. Nie wiemy również, jak uwzględnione przypadki niewydolności serca wpłynęły na śmiertelność.

Dokonano również bardzo dokładnej metaanalizy ryzyka objawowej niewydolności serca związanej z sunitinibem, wielokinazowym inhibitorem angiogenezy stosowanym obecnie w wielu rozpoznaniach klinicznych w onkologii [44]. Analizą objęto 6935 chorych, częstość niewydolności serca wszystkich stopni (wg CTCAE) wynosiła 4,1% (95% CI: 1,5–10,6%), a niewydolności tylko stopni wyższych 1,5% (95% CI: 0,8–3,0%). Ryzyko względne wszystkich stopni niewydolności serca wynosiło **RR = 1,81** (95% CI: 1,30–2,50; p < 0,001). Natomiast ryzyko niewydolności serca stopni 3. i 4. wynosiło **RR = 3,30** (95% CI: 1,29–8,45; p = 0,01). Nie obserwowano różnicy w ryzyku między chorymi na raka nerki a chorymi na inne nowotwory. Ponadto zauważono, że niewydolność serca częściej rozpoznawano w badaniach klinicznych z dokładnym, regularnym monitoringiem kardiologicznym: 8,1% wszystkich rozpoznań niewydolności serca względem 2,4% w pozostałych badaniach. Choć różnica nie jest istotna statystycznie (p = 0,25), nasuwa się wniosek, że częstość niewydolności serca w trakcie leczenia sunitinibem może być nadal niedoszacowana. Poważnym ograniczeniem opisywanej metaanalizy jest brak uwzględnienia chorób współistniejących i czynników ryzyka chorób serca, których obecność na pewno przekłada się na ryzyko jatrogennej niewydolności serca.

W innej analizie, obejmującej ponad 1000 chorych leczonych sunitinibem stwierdzono trzykrotnie wyższe ryzyko objawowej niewydolności serca (**HR = 3**) oraz ponaddwukrotnie wyższe ryzyko bezobjawowej dysfunkcji serca (**HR = 2,1**) [45].

ZDARZENIA ZAKRZEPOWO-ZATOROWE W ONKOLOGII

Zatorowość płucna jest jedną z najczęstszych przyczyn umieralności z powodu nowotworów [46]. Typ i zaawansowanie choroby nowotworowej są istotnymi czynnikami ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [47, 48]. Współistniejące choroby przewlekłe (niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc, choroby zakaźne itp.) dodatkowo je zwiększają [49], podobnie jak ogólny stan kliniczny chorego (wg WHO lub ECOG). Dalszy wzrost ryzyka jest związany z typem stosowanego leczenia. Zarówno leczenie chirurgiczne [50], jak i hormonoterapia [51] oraz chemioterapia [52] istotnie zwiększają ryzyko zakrzepicy i zatorowości płucnej [53–55]. Stworzono nawet specjalny algorytm oceny ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u leczonych chemioterapią [56].

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

BLOKOWANIE ANGIOGENEZY A RYZYKO ZDARZEŃ ZAKRZEPOWO-ZATOROWYCH

Leki hamujące procesy angiogenezy wydają się istotnie zwiększać ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zarówno żylnych, jak i tętniczych [57]. W przypadku **żylnych** zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jedna z metaanaliz pokazała, że stosowanie przeciwciała anty-VEGF (bewacizumabu) w połączeniu z chemioterapią zwiększa ryzyko zakrzepicy w przybliżeniu o 33% [58]. Analizą objęto w niej 7956 chorych na nowotwory lite, a częstość wszystkich żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wynosiła 11,9% (95% CI: 6,8–19,9%). Ryzyko względne wynosiło **RR = 1,33** (95% CI: 1,13–1,56; p < 0,001). Przy dawce bewacizumabu 2,5 mg/kg m.c./tydzień ryzyko względne wynosiło RR = 1,31 (95% CI: 1,08–1,60; p = 0,007), podobnie przy dawce 5 mg/kg m.c./tydzień: RR = 1,31 (95% CI: 1,02–1,68; p = 0,04).

Eksperci wskazują dwa ważne aspekty. Bewacizumab zwiększa ryzyko zakrzepicy właściwie tylko wtedy, gdy jest kojarzony z chemioterapią. Ponadto jeśli dodanie bewacizumabu do chemioterapii wydłuża istotnie czas wolny od progresji, to chorzy leczeni terapią skojarzoną bewacizumab + chemioterapia dłużej otrzymują leczenie przeciwnowotworowe niż pacjenci leczeni samą chemioterapią. Dłuższy czas leczenia przeciwnowotworowego może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka zakrzepicy [25]. Ponadto poza chemioterapią na ryzyko zakrzepicy wpływało też szereg innych czynników, takich jak wiek, choroby współistniejące, klasa czynnościowa wg WHO, zaawansowanie i typ histologiczny choroby.

W przypadku **tętniczych** zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z terapią anty-VEGF ryzyko jest jeszcze wyższe. Według metaanalizy Scappaticciego i wsp. obejmującej 1745 pacjentów leczeni chemioterapią i bewacizumabem dwukrotnie częściej doświadczali takich zdarzeń (3,8% vs 1,7%), ryzyko względne wynosiło **HR = 2,0** (95% CI: 1,05–3,75; p = 0,031) [59]. Zdarzenia te częściej dotyczyły osób starszych, z takimi czynnikami ryzyka jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, wywiad przebytych powikłań naczyniowych. Przyjmowanie leków przeciwpłytkowych (takich jak kwas acetylosalicylowy) nie stanowiło czynnika zapobiegającego.

W innej metaanalizie, obejmującej 12 617 chorych leczonych bewacizumabem w ramach 20 różnych badań klinicznych częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych tętniczych wynosiła 3,3% (95% CI: 2,0–5,6), a zdarzeń wyższego stopnia 3. lub 4. 2,0% (95% CI: 1,7–2,5) [60]. Ryzyko względne wynosiło **RR = 1,44** (95% CI: 1,08–1,91; p = 0,013). Nie miało znaczenia, czy podawano dawkę 2,5 mg/kg m.c./tydzień, czy dawkę 5 mg/kg m.c./tydzień. Największe ryzyko zdarzeń tętniczych zakrzepowo-zatorowych występowało u chorych na **raka nerki RR = 3,72** (95% CI: 1,15–12,04; p = 0,029) oraz chorych na **raka jelita grubego RR = 1,89** (95% CI: 1,28–2,80; p = 0,001). Można jeszcze podkreślić, że niedokrwienie serca 3. lub 4 stopnia. występowało istotnie częściej **RR = 2,14** (95% CI: 1,12–4,08; p = 0,021). Natomiast ryzyko udarów mózgu było wyższe, ale nieznamienne statystycznie (RR = 1,37; 95% CI: 0,67–2,79; p = 0,39).

Udowodniono, że zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych koreluje ze stopniem uszkodzenia śródbłonka, czego wykładnikiem jest zwiększone stężenie E-selektyny, czynnika von Willebranda oraz czynnika tkankowego [61]. Jest to zrozumiałe, VEGF bowiem bierze udział w procesach regeneracji śródbłonka. Blokada regeneracji śródbłonka doprowadza w sposób jatrogenny do odsłonięcia fosfolipidów z warstwy podśródbłonkowej naczyń i uruchomienia mechanizmów prozakrzepowych. Ponadto VEGF bierze pośredni udział w wydzielaniu przez śródbłonek prostaglandyny (PGI_2) oraz tlenku azotu (NO). Zmniejszenie stężenia tych substancji zwiększa aktywność płytek krwi, a tym samym aktywność prozakrzepową. Blokowanie VEGF powoduje wzrost stężenia hematokrytu oraz lepkości krwi, powoduje też zwiększone wydzielanie przez guza nowotworowego czynników prozapalnych i prozakrzepowych.

W literaturze dostępne są opisy przypadków ostrych zespołów wieńcowych indukowanych terapią sorafenibem. Najczęściej jest to typ 2 zawału serca, jego bezpośredniej przyczyny upatruje się w nagłym skurczu naczyń wieńcowych, który może ustąpić po podaniu antagonistów wapnia lub nitratów [62, 63]. Opisano również przypadek zawału typu 1, czyli następującego w przebiegu krytycznego zamknięcia naczyń wieńcowych w wyniku progresji zmian miażdżycowych po długim leczeniu sorafenibem [64].

Choueiri i wsp. dokonali metaanalizy mającej określić częstość i ryzyko tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych sunitinibem oraz sorafenibem (tab. 2) [65]. Metaanaliza objęła prace znajdujące się w PubMed, opublikowane między styczniem 1966 r. a lipcem 2009 r., oraz abstrakty prezentowane podczas kongresów American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz European Society of Medical Oncology (ESMO) między rokiem 2004 a 2009. Łącznie analizą objęto 10 255 chorych. Częstość zdarzeń wynosiła 1,4% (95% CI: 1,2–1,6%). Ryzyko względne zdarzeń związane z sunitinibem oraz sorafenibem wynosiło **RR = 3,03** (95% CI: 1,25–7,37; p = 0,015).

Nie zanotowano różnic częstości (p = 0,35) ani ryzyka (p = 0,89) zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, gdy porównano sunitinib z sorafenibem. Częstość zdarzeń podczas leczenia sorafenibem wynosiła 1,7% (95% CI: 1,1–2,4%), natomiast podczas leczenia sunitinibem 1,3% (95% CI: 1,0–1,6%). Pacjenci leczeni sorafenibem mieli względne ryzyko **RR = 3,1** (95% CI: 1,22–7,85), a pacjenci otrzymujący sunitinib **RR = 2,39** (95% CI: 0,12–49,4).

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

TABELA 2.
Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe u chorych leczonych sorafenibem lub sunitinibem, zmodyfikowano na podstawie Choueiri i wsp. [65].

Lek	Autor	Rozpoznanie	Liczba zdarzeń względem liczby leczonych	Częstość
Sorafenib	Bukowski [66]	RCC	25/2492	1,0 0,7–1,5
	Eisen [67]	RCC	15/1148	1,3 0,8–2,2
	Llovet [68]	HCC	8/297	2,7 1,4–5,3
	Schiller [69]	NSCLC	4/331	1,2 0,5–3,1
	Escudier [70]	RCC	12/451	2,7 1,5–4,6
	Gollob [71]	RCC	1/40	2,5 0,4–15,7
Sunitinib	Demetri [28]	GIST	2/241	0,8 0,2–3,3
	Kulke [72]	NET	1/107	0,9 0,1–6,3
	Porta [73]	RCC	53/4174	1,3 1,0–1,7
	Motzer [27]	RCC	1/106	0,9 0,1–6,4

Objaśnienia: RCC – rak nerki (*renal cell carcinoma*), HCC – rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*), NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca (*non-small-cell lung carcinoma*), GIST – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*gastrointestinal stromal tumors*), NET – nowotwory neuroendokrynne (*neuroendocrine tumors*)

For non-commercial use only

Sprawdzono również wpływ rozpoznania histopatologicznego na ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. U chorych na raka nerki ich częstość wynosiła 1,3% (95% CI: 1,1–1,6%), natomiast u pozostałych chorych z innymi nowotworami 1,8% (95% CI: 1,1–2,8%). Nie odnotowano istotnej różnicy w częstości (p = 0,71) i ryzyku (p = 0,46) zdarzeń między chorymi na raka nerki a chorymi na inne nowotwory. Niemniej chorzy na raka nerki mieli względne ryzyko **RR = 6,0** (95% CI: 1,35–26,66), a pacjenci z innymi nowotworami tylko **RR = 2,08** (95% CI: 0,69–6,29).

PODSUMOWANIE

Wielokinazowe inhibitory angiogenezy zwiększają ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przy czym bardziej tętniczych niż żylnych [57, 74, 75]. Zwiększone ryzyko jest zapewne związane z dysfunkcją śródbłonka oraz niekorzystnymi zmianami w układzie krzepnięcia.

Innym istotnym klinicznie powikłaniem jest niewydolność serca. Poza niekorzystnymi zmianami funkcji kardiomiocytów swoje znaczenie ma wzrost ciśnienia tętniczego indukowany przez inhibitory angiogenezy. Przeciążenie ciśnieniowe skutkuje rozstrzenią jam serca.

Otwarte pozostaje pytanie, w jakim stopniu powyższe powikłania wpływają na umieralność chorych na nowotwory. Problem ten przeanalizowano w metaanalizie 6 badań z sorafenibem, 3 z sunitinibem oraz 1 z pazopanibem, obejmującym łącznie 4679 chorych: 2856 leczonych sorafenibem, 1388 sunitinibem oraz 435 pazopanibem [76]. Częstość powikłań zakończonych zgonem wynosiła: 1,4% (95% CI: 0,6–3,2%) dla sorafenibu, 1,5% (95% CI: 0,7–3,0%) dla sunitinibu oraz 1,4% (95% CI: 0,5–3,6%) dla pazopanibu. Zawał serca był drugim co do częstości powikłaniem o złym rokowaniu i odpowiadał za 15% zgonów (dotyczyło to badań z sorafenibem [77, 78] i sunitinibem [26]). Najczęstszym powikłaniem były krwawienia, które odpowiadały za 47,5% zgonów. Ryzyko powikłań zakończonych zgonem wynosiło: dla sorafenibu RR = 2,68 (95% CI: 1,11–6,45; p = 0,028), dla sunitinibu RR = 1,39 (95% CI: 0,41–4,67; p = 0,59), dla pazopanibu RR = 4,52 (95% CI: 0,25–83,30; p = 0,31). Porównanie poszczególnych leków ze sobą nie wykazało istotnych różnic (p = 0,61). Autorzy pracy nie dokonali analizy ryzyka względem wyjściowej charakterystyki chorych kwalifikowanych do badań, jednak wydaje się, że kryteria włączenia pacjentów do badania z sunitinibem były bardziej rygorystyczne niż przy kwalifikacji do badań z sorafenibem czy pazopanibem. Dla przykładu, w badaniach III fazy przy kwalifikacji zdarzenia sercowo-naczyniowe nie mogły wystąpić rok przed włączeniem sunitinibu, w przypadku pazopanibu zaś wymagano 6 miesięcy [79].

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

W przypadku kardiotoksyczności inhibitorów angiogenezy kluczowe wydają się zarówno rzeczywista ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, jak i dokładny, regularny monitoring kardiologiczny chorych, oparty na ścisłej współpracy onkologa z kardiologiem.

Piśmiennictwo

1. Cheng H., Force T.: Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? Prog. Cardiovasc. Dis. 2010 Sep-Oct; 53(2): 114--20.
2. National Cancer Institute: Common Toxicity Criteria version 3. [online: http://ctep.cancer.gov/protocol development/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf].
3. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al.: Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. Cancer 1998; 82: 2123-2134.
4. Yancik R., Wesley M.N., Ries L.A. et al.: Effect of age and comorbidity in postmenopausal breast cancer patients aged 55 years and older. JAMA 2001; 285: 885-892.
5. Anderson B., Sawyer D.B.: Predicting and preventing the cardiotoxicity of cancer therapy. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008; 6: 1023-1033.
6. Mulrooney D.A., Yeazel M.W., Kawashima T. et al.: Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ 2009; b4606: 339.
7. Yeh E.T., Bickford C.L.: Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis,diagnosis, and management. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53: 2231-2247.
8. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. et al.: Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial Assessment, Surveillance, and Management of Blood Pressure in Patients Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibitors. J. Natl. Cancer Inst. 2010; 102: 596-604.
9. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R., Dallabrida S.M., Zurakowski D., Nguyen L. et al.: Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Lancet 2007; 370: 2011-2019.
10. Will Y., Dykens J.A., Nadanaciva S., Hirakawa B., Jamieson J., Marroquin L.D. et al.: Effect of the multitargeted tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, sunitinib, and sorafenib on mitochondrial function in isolated rat heart mitochondria and H9c2 cells. Toxicol. Sci. 2008; 106: 153-161.
11. Gupta R., Maitland M.L.: Sunitinib, hypertension, and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardiotoxicity. Curr. Hypertens. Rep. 2011; 13(6): 430-5.
12. Launay-Vacher V., Deray G.: Hypertension and proteinuria: a class-effect of antiangiogenic therapies. Anticancer Drugs 2009 Jan; 20(1): 81-2.
13. Sica D.A.: Angiogenesis inhibitors and hypertension: an emerging issue. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 1329-31.
14. 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.
15. Jain L., Sissung T.M., Danesi R. et al.: Hypertension and hand-foot skin reactions related to VEGFR2 genotype and improved clinical outcome following bevacizumab and sorafenib. J. Exp. Clin. Cancer Res. 2010 Jul 14; 29: 95.
16. Ravaud A., Sire M.: Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. Ann. Oncol. 2009; 20(5): 966-7.
17. Szmit S., Langiewicz P., Zołnierek 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. 2012; 35(1): 18-25.
18. Rutkowski P., Bylina E., Switaj T. et al.: An analysis of arterial hypertension and mutational status as predictive factors for results of sunitinib (SU) therapy in gastrointestinal stromal tumors (GIST). ASCO Meeting Abstracts 2011; 29(15 Suppl): 10017.
19. Szmit S., Zaborowska M., Waśko-Grabowska A., Zołnierek J., Nurzyński P., Filipiak K.J., Opolski G., Szczylik C.: Cardiovascular Comorbidities for Prediction of Progression-Free Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sorafenib. Kidney Blood Press. Res. 2012 Jun 6; 35(6): 468-476.
20. Force T., Krause D.S., Van Etten R.A.: Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. Nat. Rev. Cancer 2007; 7: 332-344.
21. Izumiya Y., Shiojima I., Sato K., Sawyer D.B., Colucci W.S., Walsh K.: Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. Hypertension 2006; 47: 887-893.
22. Kamba T., Tam B.Y., Hashizume H., Haskell A., Sennino B., Mancuso M.R. et al.: VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2006; 290: H560-H576.
23. Chintalgattu V., Ai D., Langley R.R. et al.: Cardiomyocyte PDGFR-beta signaling is an essential component of the mouse cardiac response to load-induced stress. J. Clin. Invest. 2010; 120: 472-484.
24. Kerkela R., Woulfe K.C., Durand J.B. et al.: Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by offtarget inhibition of AMP-activated protein kinase. Clin. Transl. Sci. 2009; 2: 15-25.
25. Kappers M.H., van Esch J.H., Sleijfer S., Danser A.H., van den Meiracker A.H.: Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects. J. Hypertens. 2009 Dec; 27(12): 2297-309.
26. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., Michaelson M.D., Bukowski R.M., Rixe O. et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 115-124.
27. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G., Hudes G.R., Wilding G., Figlin R.A. et al.: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 16-24.
28. Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J. et al.: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. Lancet 2006; 368: 1329-1338.
29. 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: 2500-2508.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

30. Schmidinger M., Zielinski C.C., Vogl U.M., Bojic A., Bojic M., Schukro C. et al.: Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 5204-5212.
31. 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.
32. Karp J.E., Gojo I., Pili R., Gocke C.D., Greer J., Guo C. et al.: Targeting vascular endothelial growth factor for relapsed and refractory adult acute myelogenous leukemias: therapy with sequential 1-beta-darabinofuranosylcytosine, mitoxantrone, and bevacizumab. Clin. Cancer Res. 2004; 10: 3577-3585.
33. Petrini I., Lencioni M., Ricasoli M., Iannopollo M., Orlandini C., Oliveri F., Bartolozzi C., Ricci S.: Phase II trial of sorafenib in combination with 5-fluorouracil infusion in advanced hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother. Pharmacol. 2012 Mar; 69(3): 773-80.
34. Toubert M.E., Vercellino L., Faugeron I., Lussato D., Hindie E., Bousquet G.: Fatal heart failure after a 26-month combination of tyrosine kinase inhibitors in a papillary thyroid cancer. Thyroid 2011 Apr; 21(4): 451-4.
35. Tolcher A.W., Appleman L.J., Shapiro G.I., Mita A.C., Cihon F., Mazzu A., Sundaresan P.R.: A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer. Cancer Chemother. Pharmacol. 2011; 67(4): 751-64.
36. Kamada P., Dudek A.Z.: Sorafenib therapy for metastatic renal carcinoma in patients with low cardiac ejection fraction: report of two cases and literature review. Cancer Invest. 2010; 28: 501-4.
37. Wong M.K., Jarkowski A.: Response to sorafenib after sunitinib-induced acute heart failure in a patient with metastatic renal cell carcinoma: case report and review of the literature. Pharmacotherapy 2009; 29: 473-8.
38. Sablin M.P., Bouaita L., Balleguier C., Gautier J., Celier C., Balcaceres J.L. et al.: Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients (Abstract). J. Clin. Oncol. 2007; 25(18 Suppl.): 5038.
39. French K.J., Coatney R.W., Renninger J.P., Hu C.X., Gales T.L., Zhao S., Storck L.M., Davis C.B., McSurdy-Freed J., Chen E., Frazier K.S.: Differences in effects on myocardium and mitochondria by angiogenic inhibitors suggest separate mechanisms of cardiotoxicity. Toxicol. Pathol. 2010; 38(5): 691-702.
40. Garcipérez de Vargas F.J., Gómez-Barrado J.J., Ortiz C., Mendoza J., Sánchez-Calderón P., Marcos G.: Refractory heart failure in a patient treated with bevacizumab. Med. Intensiva. 2012 [online: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=12486&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=64&ty=3&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=S0210-5691%2812%2900056-3.pdf&eop=1].
41. Hawkes E.A., Okines A.F., Plummer C., Cunningham D.: Cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab is potentially reversible. J. Clin. Oncol. 2011 Jun 20; 29(18): e560-2.
42. 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.
43. Choueiri T.K., Mayer E.L., Je Y., Rosenberg J.E., Nguyen P.L., Azzi G.R., Bellmunt J., Burstein H.J., Schutz F.A.: Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. J. Clin. Oncol. 2011 Feb 20; 29(6): 632-8.
44. Richards C.J., Je Y., Schutz F.A., Heng D.Y., Dallabrida S.M., Moslehi J.J., Choueiri T.K.: Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. J. Clin. Oncol. 2011 Sep 1; 29(25): 3450-6.
45. Ewer M.S., Suter T.M., Lenihan D.J. et al.: Cardiovascular adverse events (CV-AES) in a pooled analysis of 1090 patients (PT) from phase 3 suntinib (SU) trials. Ann. Oncol. 2010; 21(suppl 8): viii166 (abstr. 506P).
46. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al.: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving chemotherapy. J. Thromb. Haemost. 2007; 5: 632-634.
47. Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H.: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. Arch. Intern. Med. 2006 Feb 27; 166(4): 458-64.
48. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B., Marchiori A., Sabbion P., Prins M.H., Noventa F., Girolami A.: Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002 Nov 15; 100(10): 3484-8.
49. Alikhan R., Cohen A.T., Combe S., Samama M.M., Desjardins L., Eldor A., Janbon C., Leizorovicz A., Olsson C.G., Turpie A.G.; MEDENOX Study: Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of the MEDENOX Study. Arch. Intern. Med. 2004; 164(9): 963-8.
50. Prandoni P.: Cancer and thromboembolic disease: how important is the risk of thrombosis? Cancer Treat. Rev. 2002; 28: 133-136.
51. Fisher B., Costantino J.P., Wickerham D.L., Redmond C.K., Kavanah M., Cronin W.M., Vogel V., Robidoux A., Dimitrov N., Atkins J., Daly M., Wieand S., Tan-Chiu E., Ford L., Wolmark N.: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J. Natl. Cancer Inst. 1998 Sep 16; 90(18): 1371-88.
52. Saphner T., Tormey D.C., Gray R.: Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. J. Clin. Oncol. 1991; 9(2): 286-94.
53. Blom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindiër M.J. et al.: Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. J. Thromb. Haemost. 2006; 4: 529-35.
54. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al.: Risk factors for chemotherapy-induced venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005; 104: 2822-2829.
55. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al.: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch. Intern. Med. 2000; 160: 809-15.
56. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H., Francis C.W.: Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008; 111(10): 4902-7.
57. Elice F., Rodeghiero F., Falanga A., Rickles F.R.: Thrombosis associated with angiogenesis inhibitors. Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2009; 22: 115--128.
58. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R., Zhu X., Wu S.: Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008; 300: 2277-2285.
59. Scappaticci F.A., Skillings J.R., Holden S.N. et al.: Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. J. Natl. Cancer Inst. 2007; 99: 1232-1239.
60. Ranpura V., Hapani S., Chuang J. et al.: Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis in bevacizumab in cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol. 2010; 49: 287-297.
61. Kuenen B.C., Levi M., Meijers J.C., Kakkar A.K., van Hinsbergh V.W., Kostense P.J. et al.: Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002; 22: 1500-1505.

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38

62. Naib T., Steingart R.M., Chen C.L.: Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm. Herz. 2011 Jun; 36(4): 348-51.
63. Arima Y., Oshima S., Noda K., Fukushima H., Taniguchi I., Nakamura S., Shono M., Ogawa H.: Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. J. Cardiol. 2009 Dec; 54(3): 512-5.
64. Pantaleo M.A., Mandrioli A., Saponara M., Nannini M., Erente G., Lolli C., Biasco G.: Development of coronary artery stenosis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. BMC Cancer 2012 Jun 11; 12(1): 231.
65. Choueiri T.K., Schutz F.A., Je Y., Rosenberg J.E., Bellmunt J.: Risk of Arterial Thromboembolic Events With Sunitinib and Sorafenib: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. J. Clin. Oncol. 2010 May 1; 28(13): 2280-5.
66. Bukowski R.M., Stadler W.M., Figlin R.A. et al.: Safety and efficacy of sorafenib in elderly patients (pts) ≥ 65 years: A subset analysis from the Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (ARCCS) Expanded Access Program in North America. J. Clin. Oncol. 2008; 26(suppl.): 260s (abstr. 5045).
67. Eisen T., Beck J., Procopio G.: Large open-label, non-comparative phase III study of sorafenib in European pts with advanced RCC (EU-ARCCS): Subgroup analysis of pts with and without baseline clinical cardiovascular diseases (CCD). Ann. Oncol. 2008; 19: viii194-viii195 (abstr. 602P).
68. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 2008; 359: 378-390.
69. Schiller J.H., Lee J.W., Hanna N.H. et al.: A randomized discontinuation phase II study of sorafenib versus placebo in patients with non-small cell lung cancer who have failed at least two prior chemotherapy regimens: E2501. J. Clin. Oncol. 2008; 26(suppl.): 427s (abstr. 8014).
70. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N. Engl. J. Med. 2007; 356: 125-134.
71. Gollob J.A., Rathmell W.K., Richmond T.M. et al.: Phase II trial of sorafenib plus interferon alfa-2b as first- or second-line therapy in patients with metastatic renal cell cancer. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 3288-3295.
72. Kulke M.H., Lenz H.J., Meropol N.J. et al.: Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J. Clin. Oncol. 2008; 26: 3403--3410.
73. Porta C., Szczylik C., Bracarda S. et al.: Short and long-term safety with sunitinib in an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J. Clin. Oncol. 2008; 26(suppl.): 278s (abstr. 5114).
74. Zangari M., Fink L.M., Elice F., Zhan F., Adcock D.M., Tricot G.J.: Thrombotic events in patients with cancer receiving antiangiogenesis agents. J. Clin. Oncol. 2009 Oct 10; 27(29): 4865-73.
75. Wu S., Keresztes R.S.: Antiangiogenic agents for the treatment of nonsmall cell lung cancer: characterizing the molecular basis for serious adverse events. Cancer Invest. 2011 Aug; 29(7): 460-71.
76. Schutz F.A., Je Y., Richards C.J., Choueiri T.K.: Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. J. Clin. Oncol. 2012 Mar 10; 30(8): 871-7.
77. Scagliotti G., Novello S., von Pawel J. et al.: Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1835-1842.
78. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. et al.: Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cell cancer global evaluation trial. J. Clin. Oncol. 2009; 27: 3312-3318.
79. Hudes G.R., Carducci M.A., Choueiri T.K., Esper P., Jonasch E., Kumar R., Margolin K.A., Michaelson M.D., Motzer R.J., Pili R., Roethke S., Srinivas S.: NCCN Task Force Report: Optimizing Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma With Molecular Targeted Therapy JNCCN. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2011; 9(Suppl. 1): s1-s30.

For non-commercial use only

Adres do korespondencji:
dr n. med. Sebastian Szmit
Klinika Krążenia Płucnego i Chorób Zakrzepowo-Zatorowych
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
Europejskie Centrum Zdrowia Otwock
ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock
tel.: (22) 710-30-52
e-mail: s.szmit@gmail.com

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 02.08.2025; 16:51,38