

Toksyczny wpływ chemioterapii przeciwnowotworowej na układ krążenia

Raphael Bonita, Rajesh Pradhan

Semin Oncol 2013; 40: 156-167.

Z upływem lat w chemioterapii nowotworów nastąpił postęp związany z wprowadzeniem nowszych leków, w tym chemioterapeutyków o bardziej ukierunkowanym działaniu, co poprawiło przeżycie chorych. W miarę stosowania tych leków i ekspozycji chorych na ich działanie zwrócono jednak uwagę na powodowane przez nie poważne działania niepożądane ze strony układu krążenia, takie jak dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca oraz tętnicze nadciśnienie płucne. Autorzy niniejszego artykułu przeanalizowali najczęstsze toksyczne działania tych leków na układ krążenia oraz ich mechanizmy patofizjologiczne.

Chemioterapia nowotworów stała się bardziej ukierunkowana, dzięki czemu powoduje mniej ogólnoustrojowych działań niepożądanych i pozwala na uzyskanie lepszych wyników leczenia. Dłuższe przeżycie chorych naraża ich jednak na długotrwałą ekspozycję na działanie leków i umożliwia ujawnienie się objawów toksycznych chemioterapii. Stosowane obecnie chemioterapeutyki to bardzo różnorodna grupa leków, z których wiele powoduje wystąpienie działań niepożądanych ze strony układu krążenia, co wpływa na chorobowość i umieralność. Autorzy tego artykułu przeanalizowali najczęściej stosowane chemioterapeutyki oraz wywoływane przez nie działania niepożądane ze strony układu krążenia.

DYSFUNKCJA LEWEJ KOMORY I NIEWYDOLNOŚĆ SERCA

Dysfunkcja lewej komory i niewydolność serca są znane od początku lat 70. XX w., gdy odkryto zależne od dawki kardiotoksyczne działanie antracyklin.¹ Oba te zaburzenia są częstymi działaniami niepożądanymi powodowanymi przez chemioterapię (tab. 1). Wystąpienie dysfunkcji lewej komory zależy od wieku chorego, współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, łącznej dawki i schematu podawania leku, jednoczesnego stosowania innych chemioterapeutyków, a także równoległego napromieniania. Wiadomo, że antracykliny wywołują kumulujące się, zależne od dawki nieodwracalne uszkodzenie kardiomiocytów, ich utratę oraz wakuolizację, którą można uwidocznic w mikroskopie elektronowym (dysfunkcja serca typu I). Kardiotoksyczne działanie trastuzumabu jest odwracalne i nie zależy od dawki leku (dysfunkcja serca typu II).² Dokładna ocena częstości występowania i nasilenia tych zaburzeń jest jednak trudna z kilku powodów. Po pierwsze, występuje tu całe spektrum dysfunkcji serca, od choroby o przebiegu subklinicznym z nieprawidłowym uwalnianiem markerów biolo-

Dr Bonita,
Department of Medicine,
Division of Cardiology,
Jefferson Heart Institute,
Thomas Jefferson University
Hospital, Filadelfia,
Pensylwania, Stany Zjednoczone.

Dr Pradhan,
Department of Medicine,
Division of Cardiology,
Jefferson Heart Institute,
Thomas Jefferson University
Hospital, Filadelfia,
Pensylwania, Stany Zjednoczone.

Adres do korespondencji:
Raphael Bonita, MD, FACC, FACP,
Jefferson Heart Institute,
925 Chestnut Street, Mezzanine,
Philadelphia, PA 19107, USA;
e-mail: raphael.bonita@jefferson.
edu

Autorzy nie zgłaszają żadnych potencjalnych konfliktów interesów.

TABELA 1

Leki stosowane w chemioterapii nowotworów powodujące dysfunkcję lewej komory i (lub) niewydolność serca	
Chemioterapeutyki	Częstość występowania LVD i HF (%)
Antracykliny	
Dokсорubicyna ^{12,15}	3-26*
Epirubicyna	0,9-3,3 [†]
Idarubicyna ¹⁸	5-18
Mitoksantron ¹⁸	2,2-15
Lek alkilujący	
Cyklofosfamid ⁴⁸	7-28
Taksoidy	
Paklitaksel ⁵¹	5-15
Docetaksel ⁵⁰	2,3-8
Leki o ukierunkowanym działaniu	
Przeciwciała o aktywności TKI	
Bewacyzumab ^{51,54}	0,8-2,2
Pertuzumab ⁵⁷	3,4-6,9 [‡]
Trastuzumab ⁵⁰	2-28
Drobnocząsteczkowe TKI	
Dazatynib ⁵⁰	2-4
Lapatynib ⁵⁸	1,6
Imatynib ⁵⁰	0,5-1,7
Sunitynib ^{55,61}	4-28
Inhibitor proteasomu	
Bortezomib ⁶³	7-15 [†]

Skróty: HF – niewydolność serca, LVD – dysfunkcja lewej komory, TKI – inhibitory kinaz tyrozynowych.

* Częstość występowania obserwowana w przypadku skumulowanych dawek do 550 mg/m².

† Częstość występowania według informacji podanych w charakterystyce produktu leczniczego.

‡ W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.

gicznych i bez objawów dysfunkcji lewej komory aż do zdekompensowanej niewydolności serca z małą frakcją wyrzutową. Po drugie, różne zaproponowane definicje i klasyfikacje niewydolności serca utrudniają określenie ogólnej częstości występowania tych nieprawidłowości (tab. 2).³ Po trzecie, obecne klasyfikacje są w pewnym stopniu mylące i zbyt skomplikowane, by wykorzystywać je w rutynowej praktyce klinicznej. Konieczne jest wypracowanie wspólnego stanowiska dotyczącego standaryzacji definicji niewydolności serca powstałej w następstwie uszkadzającego działania chemiotera-

peutyków. Mogłoby to ułatwić monitorowanie chorych, odpowiednie modyfikowanie chemioterapii oraz wcześniejsze rozpoczęcie leczenia niewydolności serca.

ANTRACYKLINY

Antybiotyki z grupy antracyklin należą do najsukuczniejszych leków przeciwnowotworowych u chorych na raka piersi, nowotwory lite wieku dziecięcego, mięsaki tkanek miękkich, chłoniaki oraz białaczki.^{4,5}

Mechanizmy kardiotoksyczności

Na podstawie danych uzyskanych w modelach zwierzęcych i hodowlach komórkowych zaproponowano kilka mechanizmów uszkodzenia serca wywołanego przez antracykliny. Wśród nich najpowszechniej akceptowane jest uszkodzenie serca przez wolne rodniki, powodujące stres oksydacyjny w kardiomiocytach i śmierć komórek. Do innych mechanizmów należą uszkodzenie za pośrednictwem metabolitów alkoholu, zmiany wewnątrzkomórkowej transkrypcji trifosforanu adenozy (ATP), zmniejszenie aktywności ATP-azy wapniowej w siateczce sarkoplazmatycznej, zmniejszenie aktywności peroksydazy glutationowej w sercu, a także zaburzenia oddechowe w następstwie uszkodzenia kwasu deoksyrybonukleinowego w mitochondriach oraz interferencji z aktywnością topoisomerazy II β .⁵⁻⁸

Obrazy kliniczne choroby

Obraz kliniczny kardiotoksycznego działania antracyklin jest różnorodny (objawy ostre, rozpoczynające się wcześniej lub późno) w zależności od czasu ekspozycji.⁹ Uważa się, że ostra kardiotoksyczność jest odwracalnym typem dysfunkcji skurczowej lewej komory.^{10,11} Ostra kardiotoksyczność nie jest czynnikiem pozwalającym przewidzieć rozwój niewydolności serca w przyszłości. Działania niepożądane rozpoczynające się wcześniej ujawniają się w ciągu roku od ekspozycji na antracykliny⁹ i zależą od skumulowanej dawki leku.¹² Częstość występowania takiej toksyczności wynosi 1,6-2,1%.^{11,13} Mianem toksyczności rozpoczynającej się późno określa się działania niepożądane ujawniające się po ponad roku od zakończenia leczenia. Występują one u 1,6-5% chorych.⁸ Zarówno toksyczność rozpoczynająca się wcześniej, jak i ujawniająca się późno mogą się przyczynić do rozwoju kardiomiopatii rozstrzeniowej u dorosłych.⁹ Czynniki ryzyka związane z kardiotoksycznością antracyklin podsumowano w tabeli 3.^{9,14-17} Wydaje się, że najważniejszym czynnikiem pozwalającym przewidzieć rozwój dysfunkcji lewej komory w przyszłości jest skumulowana dawka leku.⁹ Łączny odsetek chorych

TABELA 2

Różne klasyfikacje dysfunkcji lewej komory i niewydolności serca					
Klasyfikacja	Klasa 1	Klasa 2	Klasa 3	Klasa 4	Klasa 5
CTC v2.0*	Bezobjawowe zmniejszenie EF w spoczynku o $\geq 10\%$, ale $< 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, frakcja skracania $\geq 24\%$, ale $< 30\%$	Bezobjawowa EF w spoczynku poniżej dolnej granicy normy dla danej pracowni lub zmniejszenie EF w spoczynku o $\geq 20\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, frakcja skracania $< 24\%$	HF reagująca na leczenie	Ciężka lub oporna na leczenie HF albo konieczność intubacji	
CTCAE v3.0†	Bezobjawowa EF w spoczynku $< 60-50\%$, frakcja skracania $< 30-24\%$	Bezobjawowa EF w spoczynku $< 50-40\%$, frakcja skracania $< 24-15\%$	Objawowa HF odpowiadająca na interwencję, EF $< 40-20\%$, frakcja skracania $< 15\%$	HF oporna na leczenie lub trudna do opanowania, EF $< 20\%$, wskazana interwencja: VAD, chirurgiczne zmniejszenie komory serca lub przeszczepienie serca	Zgon
CTCAE v4.0‡	–	–	Objawowa HF z powodu zmniejszenia EF, odpowiadająca na interwencję	HF oporna na leczenie lub trudna do opanowania z powodu zmniejszenia EF, wskazana interwencja: VAD, dożylna podawanie leków naczynioskurczowych lub przeszczepienie serca	Zgon
ACC/AHA‡	Stadium A: duże ryzyko HF, ale bez strukturalnej choroby serca ani objawów HF	Stadium B: strukturalna choroba serca bez objawów podmiotowych ani przedmiotowych HF	Stadium C: strukturalna choroba serca z występującymi wcześniej lub obecnie objawami HF	Stadium D: oporna na leczenie HF wymagająca specjalistycznych interwencji	

Skróty: ACC/AHA – American College of Cardiology/American Heart Association, CTC v2.0 – Common Toxicity Criteria Version 2.0, CTCAE v3.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0, CTCAE v4.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, EF – frakcja wyrzutowa, HF – niewydolność serca, VAD – urządzenie do wspomaganie czynności komory.

* http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf.

† http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.

‡ http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

z niewydolnością serca w następstwie stosowania dokso-rubicyny oszacowano na 3-5% dla skumulowanej dawki wynoszącej 400 mg/m², 7-26% dla skumulowanej dawki wynoszącej 550 mg/m² oraz 18-48% dla skumulowanej dawki wynoszącej 700 mg/m².^{12,15} Farmakologicznymi pochodnymi antracykliny cechującymi się mniejszą kardiotoksycznością są epirubicyna, idarubicyna i mitoksantron (tab. 1).^{8,18}

Monitorowanie kardiotoksyczności

Przesiewowe poszukiwanie cech kardiotoksyczności antracyklin na podstawie objawów klinicznych nie jest czułą metodą monitorowania działań niepożądanych, ponieważ u większości chorych objawy nie występują przez lata.^{15,19} Do monitorowania kardiotoksyczności można wykorzystać kilka metod diagnostycznych,

w tym echokardiografię, angiografię radioizotopową, rezonans magnetyczny oraz oznaczanie stężeń markerów biologicznych w krwi. Opracowano kilka wytycznych dotyczących monitorowania i leczenia kardiotoksyczności wywołanej przez chemioterapię, ale dotychczas nie uzgodniono optymalnej strategii monitorowania.^{3,20-24} Zaleca się ocenę czynności lewej komory przed rozpoczęciem chemioterapii, a następnie w trakcie kolejnych regularnych wizyt kontrolnych.

Badania obrazowe

Najczęstszą metodą monitorowania czynności serca podczas leczenia przeciwnowotworowego jest ocena frakcji wyrzutowej lewej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF). Nieinwazyjną i łatwo dostępną metodą umożliwiającą dokładną ocenę czynności skur-

TABELA 3

Czynniki ryzyka kardiotoksyczności antracyklin	
Czynniki ryzyka	Uwagi
Wiek ^{9,15}	< 4 lat, > 65 lat
Płeć ⁹	Kobiety bardziej zagrożone niż mężczyźni
Długość okresu obserwacji ⁹	Im dłuższy czas obserwacji, tym częstsze występowanie i większe nasilenie dysfunkcji serca
Skumulowana dawka ^{9,14,15}	Jeśli skumulowana dawka przekracza 550 mg/m ² , ryzyko kardiotoksyczności jest pięciokrotnie większe niż dla dawek mniejszych
Większa pojedyncza dawka ^{9,14}	Częstsza późna toksyczność większych pojedynczych dawek antracyklin
Podawanie leków we wstrzyknięciu dożylnym ^{9,16}	Wydaje się, że podawanie leków we wstrzyknięciu dożylnym stwarza większe zagrożenie niż długotrwały wlew kroplowy
Radioterapia ⁹	Wcześniejse napromienianie płaszczowe (śródpiersia)
Równolegle stosowana chemioterapia ^{9,15}	Inne leki, np. cyklofosfamid, trastuzumab i paklitaksel, mogą zwiększać podatność na działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego
Współistnienie choroby serca ⁹	Nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca lub wada zastawkowa
Czynniki genetyczne ^{9,14,17}	Trisomia chromosomu 21, pochodzenie afroamerykańskie

czowej lewej komory jest echokardiografia. W chwili ujawnienia się dysfunkcji skurczowej lewej komory serca może być jednak za późno na modyfikację rozpoczętego schematu chemioterapii lub na leczenie pozwalające na poprawę czynności lewej komory. Duże zainteresowanie budzą zatem inne parametry czynnościowe, w tym wskaźniki czynności rozkurczowej oraz obrazowanie regionalnych odkształceń mięśnia sercowego. U chorych poddawanych chemioterapii dysfunkcję skurczową lewej komory poprzedza pogorszenie czynności rozkurczowej.²⁵⁻²⁷ Obrazowanie odkształceń mięśnia sercowego pozwalające na pomiar zmian kształtu obszarów mięśnia jest obiecującą metodą wykrywania jego nieprawidłowej czynności. W kilku badaniach wykazano, że nieprawidłowe odkształcenia mięśnia sercowego u chorych przyjmujących antracykliny są czynnikiem pozwalającym przewidzieć dysfunkcję skurczową lewej komory w przyszłości.²⁸⁻³⁰

Zaletami wielobramkowej angiografii radioizotopowej są niewielka zmienność w interpretacji obrazów między poszczególnymi obserwatorami (<5%)³¹ oraz niezależność od przebudowy prowadzącej do zmian kształtu komory. Metoda ta wymaga jednak stosowania promieniowania jonizującego i nie informuje o budowie serca ani jego czynności rozkurczowej. Tradycyjnymi wskazaniami do przerwania leczenia antracyklinami są wartość LVEF <50% lub jej zmniejszenie o ponad 10% w stosunku do wartości wyjściowych przed leczeniem.³² Innymi badanymi obecnie technikami medycyny nuklearnej są scyntygrafia z metajodobenzylguanidyną znako-

waną jodem 123, obrazowanie układu współczulnego serca za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej oraz scyntygrafia z użyciem przeciwciał przeciw miozynie znakowanych indem 111.³⁵ Uzyskano pewne dowody przemawiające za przydatnością rezonansu magnetycznego serca w monitorowaniu tej grupy chorych.³⁴

Markery biologiczne we krwi

Oceniano przydatność oznaczania troponin sercowych i peptydu natriuretycznego typu B w wykrywaniu wczesnej dysfunkcji serca.^{30,35} U chorych leczonych antracyklinami zwiększeniu stężenia sercowej troponiny I towarzyszyło wyraźniejsze zmniejszenie LVEF, natomiast niewykrywalne stężenie troponiny pozwalało przewidywać rzadkie występowanie działań niepożądanych ze strony serca (<1%). Za toksycznością antracyklin przemawia utrzymujące się zwiększone stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu peptydu natriuretycznego typu B w trakcie chemioterapii.³⁵ Poznanie najlepszego zastosowania markerów biologicznych krwi w monitorowaniu chorych poddawanych chemioterapii wymaga przeprowadzenia dalszych badań.

Zapobieganie i leczenie

Wykazano, że kardiotoksyczność można zmniejszyć dzięki ograniczeniu łącznej dawki antracyklin przypadającej na całe życie, podawaniu ich w ciągłym wlewie kroplowym (w porównaniu ze wstrzyknięciem dożylnym),

stosowaniu analogów antracyklin (epirubicyny, idarubicyny i mitoksantronu) oraz preparatów liposomalnych, a także podawaniu w trakcie chemioterapii leków o działaniu chroniącym serce, np. deksrazoksanu. W większości protokołów leczenia maksymalną skumulowaną dawkę doksorubicyny ogranicza się do 450-550 mg/m², a epirubicyny do 900 mg/m², ponieważ większe dawki znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia kardiotoksyczności.^{8,11,12} Deksrazoksan powoduje chelację żelaza wewnątrz komórki, dzięki czemu zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników przez antracykliny. W praktyce klinicznej zastosowanie deksrazoksanu jest ograniczone przez obawy o osłabienie przeciwnowotworowej skuteczności leczenia.³⁶ Powołany przez American Society of Clinical Oncology zespół ekspertów ds. stosowania chemioterapii i radioterapii zalecił ograniczenie stosowania deksrazoksanu do chorych na raka piersi z przerzutami i chorych na inne nowotwory złośliwe, którzy otrzymali już dawkę doksorubicyny przekraczającą 300 mg/m², jeśli dalsze leczenie doksorubicyną może być dla nich korzystne.³⁷

W kilku małych badaniach wykazano, że poprzedzające chemioterapię podawanie β -adrenolityków,³⁸⁻⁴⁰ inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę⁴¹ oraz antagonistów receptora angiotensynowego⁴² podtrzymywało czynność skurczową lewej komory. Również atorwastatyna skutecznie utrzymywała wartość LVEF u chorych leczonych antracyklinami.⁴³ W badaniach na zwierzętach uzyskano obiecujące wyniki profilaktycznego stosowania inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (sildenafilu i tadalafilu)⁴⁴ oraz analogu prostacykliny iloprostu⁴⁵ przed ekspozycją na antracykliny. W zaleceniach opracowanych po przyjęciu wspólnego stanowiska uznano, że chorym, u których rozwinęła się dysfunkcja lewej komory, nie należy podawać dodatkowej chemioterapii, lecz powinno się niezwłocznie rozpocząć standardowe leczenie niewydolności serca.²⁰ Co ciekawe, udowodniono, że u chorych z kardiomiopatią wywołaną działaniem antracyklin ważnym czynnikiem wpływającym na poprawę czynności lewej komory jest czas od zakończenia chemioterapii do rozpoczęcia leczenia z powodu niewydolności serca.⁴⁶

LEKI ALKILUJĄCE

Cyklofosfamid wykorzystuje się w leczeniu chorych na chłoniaki, szpiczaka mnogiego, białaczki oraz raka piersi. Ifosfamid zarejestrowano do leczenia chorych na nowotwory zarodkowe jądra. Nie poznano w pełni kardiotoksyczności cyklofosfamidu. Być może odgrywają tu rolę takie czynniki, jak wyczerpanie krwi, obrzęk śródmiąższowy, a także martwica mięśnia sercowego towarzysząca mikrozakrzepom z włókniaka.⁴⁷

Cyklofosfamid może stać się przyczyną nagromadzenia płynu w worku osierdziowym, niewydolności serca lub zapalenia mięśnia sercowego i osierdzia. Niewydolność serca obserwuje się u 7-28% chorych leczonych cyklofosfamidem.⁴⁸ Kardiotoksyczność ujawnia się w ciągu 1-10 dni od podania pierwszej dawki leku, wydaje się też, że zależy ona od dawki i jest odwracalna.⁴⁷ Czynniki ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności cyklofosfamidu są wcześniejsze leczenie antracyklinami i napromienianie śródpiersia.⁴⁹

INHIBITORY POLIMERYZACJI MIKROTUBUL (TAKSOIDY)

Paklitaksel i docetaksel wykorzystuje się w leczeniu chorych na raka piersi i raka jajnika. Taksoidy mogą wywoływać wczesną dysfunkcję lewej komory i niewydolność serca w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia. W badaniach, w których docetaksel wchodził w skład skojarzonej chemioterapii, niewydolność serca rozpoznawano u 2,3-8% leczonych.⁵⁰ Częstość występowania kardiotoksyczności podczas stosowania paklitakselu sięga 5-15%.⁵² Wykazano, że paklitaksel zwiększa stężenie doksorubicyny, sprzyjając jej metabolizowaniu w mięśniu sercowym do bardziej toksycznych substancji.⁵

PRZECIWCIAŁA MONOKLONALNE O DZIAŁANIU INHIBITORÓW KINAZ TYROZYNOWYCH

Bewacyzumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym o działaniu ukierunkowanym przeciw czynniki wzrostu śródbłonna naczyń (vascular endothelial growth factor, VEGF), stosowanym w leczeniu chorych na nowotwory piersi, płuca, jelita grubego oraz nerki. Kardiotoksyczność powodowana przez bewacyzumab jest odwracalna. Uważa się, że jest ona następstwem niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, a także hamowania szlaku sygnałowego VEGF.^{52,53} Niewydolność serca wywołana działaniem bewacyzumabu jest rzadka i wynosi 0,8-2,2%.^{51,54}

Trastuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw białku receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2], zwanego również ErbB2), jest stosowany w leczeniu chorych na raka piersi u ekspresją HER2/neu. Może wywoływać kardiomiopatię rozstrzeniową i niewydolność serca, zwłaszcza w schematach kojarzących go z antracyklinami.⁵³ Uważa się, że mechanizm uszkadzającego serce działania trastuzumabu polega na hamowaniu HER2 w kardiomiocytach, co zaburza prawidłowe procesy wzrostu i naprawy kardiomiocytów.⁵⁰ Kardiotoksyczność trastuzumabu

wyjaśniono w badaniach transgenicznych myszy pozbawionych genu kodującego białko ErbB2, co spowodowało wystąpienie kardiomiopatii rozstrzeniowej.⁵⁵ Pod wpływem stresu oksydacyjnego lub antracykliny białko ErbB2 zapoczątkowuje ochronny wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnałów (neuregulina 1, heterodimeryczne receptory ErbB2-ErbB4), a utrata tego mechanizmu uaktywnia apoptozę.⁵⁵ Częstość występowania kardiomiopatii w następstwie leczenia trastuzumabem wynosi 2-28%. Monoterapia trastuzumabem przyczynia się do wystąpienia dysfunkcji lewej komory u 2-7% chorych, natomiast użycie go w schemacie chemioterapii skojarzonej z antracyklinami zwiększa tę częstość aż do 28%.⁵⁰ Czynniki ryzyka pojawienia się dysfunkcji serca z powodu leczenia trastuzumabem są wiek powyżej 50 lat, graniczna wartość LVEF przed leczeniem, istniejąca wcześniej choroba układu krążenia, przebyte leczenie antracyklinami (skumulowane dawki przekraczające 300 mg/m²) oraz czas, w jakim rozpoczęto stosowanie trastuzumabu po terapii antracyklinami.^{50,56} W przeciwieństwie do kardiotoksyczności antracyklin dysfunkcja serca związana ze stosowaniem trastuzumabu jest odwracalna i nie zależy od dawki.²¹ W kardiomiocytach szczurów otrzymujących małe dawki doksorubicyny, a następnie trastuzumab dochodziło do uszkodzenia miofibryl. Leczenie skojarzone powodowało, że dysfunkcja serca utrzymywała się przez okres półtrwania trastuzumabu trwający 20-25 dni, po czym u większości chorych czynność serca powracała do normy. Takim chorym można później podać lek ponownie.

Pertuzumab, rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw subdomenie II białka HER2, jest wykorzystywany w leczeniu chorych na raka piersi z ekspresją HER2. Wyniki analizy ogółem 598 chorych ujawniły, że bezobjawowa dysfunkcja lewej komory serca po monoterapii pertuzumabem, leczeniu kojarzonym pertuzumab z lekiem cytotoksycznym nie należącym do antracyklin oraz po skojarzonym leczeniu pertuzumabem i trastuzumabem wystąpiła odpowiednio u 0,3, 1,1 i 1,1% chorych.⁵⁷

DROBNOCZĄSTECZKOWE INHIBITORY KINAZ TYROZYNOWYCH

Dazatynib, drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz tyrozynowych (tyrosine kinase inhibitor, TKI) o działaniu ukierunkowanym na miejsce połączenia białka fuzyjnego BCR-ABL (chromosom Filadelfia), kinazy z rodziny SRC, c-Kit, receptor efryny A typu 2 (ephrin type-A receptor 2, EPHA2) oraz receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR), został zarejestrowany do leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

z chromosomem Filadelfia oporną na działanie imatynibu, a także chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z chromosomem Filadelfia. Przyczyną kardiotoksyczności dazatynibu jest hamowanie kinazy ABL, kinaz SRC oraz kilku innych kinaz.⁵³ Częstość występowania niewydolności serca wśród chorych na białaczkę leczonych dazatynibem wynosi 2-4%, a dysfunkcja serca klasy 3-4 według klasyfikacji Common Toxicity Criteria Version 2.0) (tab. 2) pojawia się u ponad 2%.⁵⁰

Lapatynib jest drobnocząsteczkowym TKI działającym na białko HER2/neu oraz receptor naskórkowego czynnika wzrostu (epidermal growth factor receptor, EGFR). W połączeniu z kapecytabiną jest stosowany w leczeniu chorych na raka piersi zaawansowanego lub z przerzutami, cechującego się ekspresją HER2/neu. Kardiotoksyczność lapatynibu jest znamiennej mniejsza od kardiotoksyczności trastuzumabu, prawdopodobnie ze względu na brak w przeciwciałach monoklonalnych cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał i cytotoksyczności zależnej od dopełniacza. Kolejną przyczyną jest odmienny mechanizm hamowania i uaktywniania szlaków przekazywania sygnałów przez lapatynib.⁵³ Wyniki połączonej analizy 3689 uczestniczek badań I-III fazy ujawniły, że ogólna częstość występowania zdarzeń ze strony serca (objawowej dysfunkcji lewej komory 3-4 stopnia lub bezobjawowego zmniejszenia LVEF o $\geq 20\%$ w porównaniu z wartością wyjściową) wyniosła 1,6%, a częstość objawowej niewydolności serca 0,2%.⁵⁸ Zmniejszenie wartości LVEF rozpoczęło się średnio po 13 tygodniach i utrzymywało się średnio przez 7,3 tygodnia. U większości chorych (88%) czynność lewej komory serca poprawiała się przynajmniej częściowo, niezależnie od kontynuacji leczenia lub jego przerywania.

Imatynib, drobnocząsteczkowy inhibitor kinazy ABL działający kompetycyjnie w stosunku do ATP, jest stosowany w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową z chromosomem Filadelfia oraz chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumor, GIST). Uważa się, że kardiotoksyczne działanie tego leku polega na hamowaniu protoonkogenu *c-Abl*.⁵³ W badaniach *in vitro* imatynib uaktywniał odpowiedź siateczki endoplazmatycznej na stres, zmniejszał potencjał błony mitochondrialnej, powodował uwolnienie cytochromu C do cytozolu, zmniejszenie zawartości ATP w komórce oraz śmierć komórki.⁵⁹ Częstość występowania niewydolności serca związanej ze stosowaniem imatynibu wynosi 0,5-1,7%.⁵⁰ Dysfunkcja lewej komory wywołana przez imatynib jest u większości chorych odwracalna po odstawieniu leku, choć opisywano również uszkodzenie nieodwracalne.⁶⁰

Sunitynib jest TKI o działaniu ukierunkowanym na wiele punktów uchwytu, w tym receptor VEGF (VEGFR), czynnik receptora czynnika komórek ma-

cierzystych, CD 117 (protoonkogen *c-Kit*), PDGFR typu α i β , kinazę tyrozynową typu 3 podobną do protoonkogeny *FMS* (*FMS*-like tyrosine kinase 3, *FLT3*) oraz receptory czynnika stymulującego wzrost kolonii komórkowych typu 1. Lek ten został zarejestrowany do leczenia chorych na raka nerkowokomórkowego (renal cell carcinoma, *RCC*) z przerzutami oraz chorych na *GIST*. Potencjalne mechanizmy kardiotoksycznego działania sunitynibu polegają na uszkodzeniu mitochondriów, hamowaniu odpowiedzi stresowej kardiomiocytów (co prowadzi do apoptozy) oraz zmniejszeniu zasobów ATP.⁵⁰ Częstość występowania objawowej niewydolności serca wynosi 2,7-18%, a częstość bezobjawowej dysfunkcji lewej komory (zmniejszenie LVEF o $\geq 10\%$) sięga 28%.⁵⁵ W metaanalizie 6935 chorych leczonych sunitynibem łączna częstość występowania niewydolności serca wyniosła 4,1%, a niewydolność serca co najmniej 3 klasy (według klasyfikacji Common Toxicity Criteria Version 2.0) (tab. 2) obserwowano u 1,5% chorych.⁶¹ Czynnikiem ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności sunitynibu są choroba wieńcowa oraz ekspozycja na działanie antracyklin.⁵⁵ Objawy kardiotoksyczności ujawniają się zwykle wcześniej (średnio po 22 dniach od rozpoczęcia leczenia) i mogą wystąpić już po pojedynczym kursie terapii sunitynibem.^{55,61} Nie wiadomo, czy kardiomiopatia wywołana przez sunitynib jest odwracalna.⁵⁵

INHIBITORY PROTEASOMU

Bortezomib zarejestrowano do leczenia chorych na szpiczaka mnogiego oraz chłoniaka z komórek płaszczka. Kardiotoksyczność tego leku jest następstwem indukowania stresu siateczki endoplazmatycznej. W badaniu III fazy, podczas którego porównywano działanie bortezomibu skojarzonego z melfalanem, prednizonem i talidomidem z wpływem skojarzenia bortezomibu z melfalanem i talidomidem, zdarzenia 3 lub 4 stopnia ze strony serca (według klasyfikacji Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0) (tab. 2) odnotowano u 8% chorych przyjmujących leki raz w tygodniu w porównaniu z 7% chorych otrzymujących leki dwa razy w tygodniu.⁶³

POWIKŁANIA NIEDOKRWIENNE STOSOWANIA LEKÓW ANTYMETABOLICZNYCH ORAZ INNYCH LEKÓW O UKIERUNKOWANYM DZIAŁANIU

5-fluorouracyl

5-fluorouracyl (5-FU) jest stosowany w leczeniu chorych na nowotwory przewodu pokarmowego oraz chorych na nowotwory narządów głowy i szyi. Nie

poznano dokładnie jego kardiotoksyczności, możliwe jednak, że polega ona na rozwoju zakrzepicy wieńcowej, zapaleniu tętnic wieńcowych, skurczu naczyń wieńcowych, bezpośrednim działaniu toksycznym, interakcjach z układem krzepnięcia, odpowiedzi autoimmunologicznej oraz powodowaniu apoptozy komórek mięśnia sercowego i śródłonka naśladującej toksyczne zapalenie mięśnia sercowego.⁵⁰ Częstość występowania zaburzeń ze strony serca wynosi 1-68%. Toksyczność ujawnia się w ciągu 2-5 dni od rozpoczęcia leczenia, najczęściej bólem w klatce piersiowej przypominającym dławicę piersiową, choć opisywano też zawały mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu, niewydolność serca, wstrząs kardiogeny oraz nagły zgon. Zmiany niedokrwiennie w elektrokardiogramie są widoczne nawet u 68% chorych, natomiast do zwiększenia stężenia sercowych markerów biologicznych w surowicy dochodzi rzadko.⁵¹ Śmiertelność z powodu zaburzeń serca wywołanych leczeniem 5-FU sięga 2,2-13%. Potencjalnymi czynnikami ryzyka są rozpoznana wcześniej choroba wieńcowa, stosowanie większych dawek leków (przekraczających 800 mg/m²), podawanie leków w ciągłym wlewie, przebyte napromienianie śródpiersia oraz jednoczesna chemioterapia.⁵⁰

Kapecytabina

Kapecytabina, pochodna fluoropirymidyny będąca prolekiem 5-FU, została zarejestrowana do leczenia chorych na raka jelita grubego i raka piersi z przerzutami. Kardiotoksyczność występuje u 3-9% leczonych. Dolegliwości dławicowe pojawiają się w ciągu od 3 godzin do 4 dni po rozpoczęciu przyjmowania leku.⁵⁰

Pojawienie się powikłań sercowych w trakcie terapii jest wskazaniem do przerwania podawania leku i niezwłocznego rozpoczęcia postępowania przeciwdławicowego. Należy też rozważyć przeprowadzenie dodatkowych badań oceniających niedokrwienie.⁵⁵

Inhibitory polimeryzacji mikrotubul

Wskazaniem do stosowania paklitakselu jest leczenie chorych na raka piersi z przerzutami, a do stosowania docetakselu leczenie chorych na zaawansowanego raka piersi, chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (non-small cell lung cancer, *NSCLC*) oraz chorych na raka gruczołu krokowego opornego na leki hormonalne. Nośnik paklitakselu (Cremophor EL, polioksyetylenowany olej rycynowy, obecnie występujący obecnie pod nazwą Kolliphor EL – przyp. tłum.) może uwalniać histaminę i wywołać niedokrwienie mięśnia sercowego.⁶⁴ Wykazano, że wybiórcza stymulacja receptorów histaminowych w sercu zwiększa zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen i powoduje skurcz naczyń wieńcowych.

Częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego podczas stosowania paklitakselu wynosi 0,5-5%, a podczas stosowania docetakselu 1,7%.⁵⁰

Przeciwciała monoklonalne o działaniu TKI

Uważa się, że przyczyną tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych leczonych bewacyzumabem jest hamowanie VEGF. Leczenie takie może zmniejszać zdolność komórek śródbłonna do regeneracji w odpowiedzi na mikrourazy, co upośledza czynność śródbłonna i powoduje uszkodzenie wewnętrznej wyściółki naczyń z odsłonięciem kolagenu znajdującego się pod nabłonkiem.⁶⁵ W badaniu obserwacyjnym Bevacizumab Regimens: Investigation of Treatment Effects and Safety (BRiTE) częstość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u chorych na raka jelita grubego wyniosła 1,8%, a częstość występowania zawału mięśnia sercowego 0,6%.⁵⁰ W późniejszej metaanalizie 20 randomizowanych badań z grupą kontrolną, w których uczestniczyło ogółem 12 617 chorych, częstość występowania wszystkich tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz zdarzeń wyższego stopnia (zgodnie z klasyfikacją Common Terminology Criteria for Adverse Events) wyniosła odpowiednio 3,3 i 2%. Niedokrwienie serca wyższego stopnia stwierdzono u 1,5% leczonych.⁶⁶ Tętniczne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe mogą wystąpić w każdej chwili w trakcie leczenia, chociaż mediana czasu do ich pojawienia się wyniosła 3 miesiące.⁵⁰ Czynnikiem ryzyka są wiek powyżej 65 lat, przebyte tętniczne incydenty zakrzepowo-zatorowe oraz RCC i rak jelita grubego.^{50,66}

Drobnocząsteczkowe TKI

Erlotynib jest inhibitorem EGFR stosowanym w połączeniu z gemcytabiną w leczeniu chorych na NSCLC zaawansowanego miejscowo lub z przerzutami oraz chorych na raka trzustki zaawansowanego lub z przerzutami. Przyczyną niedokrwienia serca powodowanego przez erlotynib jest hamowanie EGFR. Rockman i wsp.⁵³ stwierdzili, że u myszy otrzymujących erlotynib podanie wlewu izoproterenolu wywoływało uszkodzenie mięśnia sercowego. Na tej podstawie uznali, że szlak przekazywania sygnałów EGFR może pełnić rolę ochronną w warunkach nadmiaru amin katecholowych. Wśród uczestników badania Moore'a i wsp.⁶⁷ łączna częstość występowania zawałów i niedokrwienia mięśnia sercowego w trakcie skojarzonego leczenia erlotynibem i gemcytabiną wyniosła 2,3%.

Sorafenib jest inhibitorem kinaz działającym na wiele punktów uchwytu, w tym VEGFR typu 1, 2 i 3, PDGFR typu β , protoonkogen *c-Kit* (receptor czynnika komórek macierzystych), kinazę FLT3 oraz proto-

onkogeny *RAF1* i *BRAF*, będące kinazami serynowo-treoninowymi. Zarejestrowano go do leczenia chorych na zaawansowane RCC, GIST oraz pierwotnego nieresekcyjnego raka wątrobowokomórkowego. U chorych na RCC leczenie sorafenibem prowokowało występowanie ostrych zespołów wieńcowych, w tym zawałów mięśnia sercowego, u 2,9% chorych w porównaniu z 0,4% chorych otrzymujących placebo (dane pochodzą z charakterystyki produktu leczniczego). U przyjmujących sorafenib opisywano skurcz naczyń wieńcowych.⁶⁸⁻⁷⁰ Niedokrwienie serca jest wskazaniem do przejściowego lub stałego przerwania stosowania sorafenibu.⁵⁰

NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Nadciśnienie tętnicze jest najczęstszą chorobą współistniejącą z nowotworem.⁷¹ W badaniach klinicznych stwierdzono, że inhibitory szlaku przekazywania sygnałów VEGF, takie jak bewacyzumab, sorafenib, sunitynib i pazopanib, wywołują nadciśnienie tętnicze. Rzeczywista częstość występowania nadciśnienia w praktyce klinicznej jest jednak prawdopodobnie niedoszacowana, ponieważ uczestnicy badań klinicznych są bardzo starannie dobierani i często mniej obciążeni chorobami współistniejącymi. W tabeli 4 podsumowano powszechnie wykorzystywane klasyfikacje nadciśnienia tętniczego. Do proponowanych mechanizmów leżących u podłoża rozwoju nadciśnienia tętniczego należą zmniejszenie syntezy tlenu azotu, utrata równoległego krążenia włósniczkowego oraz zaburzenie czynności śródbłonna prowadzące do wzrostu stężenia endoteliny 1 i usztywnienia ściany aorty.⁷² Dostrzeżono również podobieństwa między nadciśnieniem pojawiającym się w przebiegu leczenia inhibitorami szlaku przekazywania sygnałów VEGF a stanem przedzrutowym, zespołem cechującym się występowaniem nadciśnienia tętniczego i białkomoczu pod koniec ciąży.

Bewacyzumab

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego w trakcie leczenia bewacyzumabem wynosi 4-35%, a nadciśnienie 3 stopnia (tab. 4) obserwuje się u 11-18% chorych.⁵⁰ W przeprowadzonej niedawno metaanalizie wyników 19 badań, w których uczestniczyło 6520 chorych, nadciśnienie tętnicze odnotowano u 2-19% z nich.⁷³ Obliczona na podstawie modelu efektów losowych łączna częstość występowania nadciśnienia wyniosła 24%, a nadciśnienia znacznego (co najmniej 3 stopnia) (tab. 4) 8%. Wydaje się, że ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego znacznego stopnia zależy od dawki. Może ono ujawnić się w każdej chwili w trakcie leczenia.^{50,73} U większości chorych odpowiednie leczenie obniżające

TABELA 4

Różne klasyfikacje nadciśnienia tętniczego				
Klasyfikacja	Klasa 1	Klasa 2	Klasa 3	Klasa 4
CTC v2.0*	Bezobjawowy przemijający wzrost DBP o > 20 mm Hg lub do > 150/100 mm Hg*, jeśli wcześniej ciśnienie prawidłowe, brak wskazań do leczenia	Nawracający lub utrzymujący się lub objawowy wzrost DBP o > 20 mm Hg lub do > 150/100 mm Hg*, jeśli wcześniej ciśnienie prawidłowe, brak wskazań do leczenia	Konieczność rozpoczęcia leczenia lub zmiany leczenia na bardziej intensywne	Przełom nadciśnieniowy
CTCAE v3.0†	Bezobjawowy przemijający (<24 h) wzrost DBP o > 20 mm Hg lub do > 150/100 mm Hg*, jeśli wcześniej ciśnienie prawidłowe, brak wskazań do leczenia	Nawracający lub utrzymujący się (≥24 h) lub objawowy wzrost DBP o > 20 mm Hg lub do > 150/100 mm Hg, jeśli wcześniej ciśnienie prawidłowe, może być wskazana monoterapia	Konieczność zastosowania > 1 leku lub bardziej intensywnego leczenia	Następstwa zagrażające życiu, np. przełom nadciśnieniowy
CTCAE v4.0‡	Stan przednadciśnieniowy (SBP 120-139 mm Hg lub DBP 80-89 mm Hg)	Nadciśnienie 1 stopnia (SBP 140-159 mm Hg lub DBP 90-99 mm Hg), wskazana interwencja medyczna, nawracający lub utrzymujący się (≥24 h) lub objawowy wzrost DBP o > 20 mm Hg lub do > 140/90 mm Hg, jeśli wcześniej ciśnienie prawidłowe, wskazana monoterapia	Nadciśnienie 2 stopnia (SBP ≥160 mm Hg lub DBP ≥100 mm Hg), wskazana interwencja medyczna, konieczność zastosowania > 1 leku lub bardziej intensywnego leczenia	Następstwa zagrażające życiu, np. faza złośliwa, przemijający lub trwały ubytek neurologiczny, przełom nadciśnieniowy, wskazana pilna interwencja
JNC 7§	Ciśnienie prawidłowe: SBP < 120 mm Hg i DBP < 80 mm Hg	Stan przednadciśnieniowy (SBP 120-139 mm Hg lub DBP 80-89 mm Hg)	Nadciśnienie 1 stopnia (SBP 140-159 mm Hg lub DBP 90-99 mm Hg)	Nadciśnienie 2 stopnia (SBP ≥160 mm Hg lub DBP ≥100 mm Hg)

Skróty: CTC v2.0 – Common Toxicity Criteria Version 2.0, CTCAE v3.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0, CTCAE v4.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, JNC 7 – Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze.

* http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf.

† http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.

‡ http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf.

§ <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc7full.pdf>

ciśnienie tętnicze krwi pozwala na kontynuowanie terapii bewacyzumabem. Konieczność przyjęcia do szpitala z powodu nadciśnienia tętniczego lub wskazania do przerwania podawania bewacyzumabu pojawiają się u 1,7% chorych.⁵⁰ W opisie cech produktu leczniczego podano, że podczas stosowania bewacyzumabu odnotowano występowanie encefalopatii nadciśnieniowej, krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego oraz zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Sorafenib

Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród uczestników badań klinicznych oceniających przydatność sorafenibu wahała się od 14,5 do 43%, a nad-

ciśnienia co najmniej 3 stopnia od 1,4 do 38%.^{50,74,75} Wyniki metaanalizy obejmującej 4599 chorych wykazały rozwój nadciśnienia tętniczego u 23,4% z nich, a nadciśnienia co najmniej 3 stopnia (tab. 4) u 5,7%.⁷⁶ Nadciśnienie ujawnia się zwykle na początku leczenia.⁷⁷

Sunitynib

Nadciśnienie tętnicze wystąpiło u 5-29% uczestników badań klinicznych oceniających sunitynib, a nadciśnienie co najmniej 3 stopnia (tab. 4) u 2-11%.^{50,78} W metaanalizie 13 prospektywnych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 4999 chorych nadciśnienie tętnicze rozpoznano u 21,6% chorych, a nadciśnienie co najmniej 3 stopnia u 6,8%.⁷⁹

Pazopanib

Pazopanib jest inhibitorem VEGFR, PDGFR oraz protoonkogenu *c-Kit* zarejestrowanym do leczenia chorych na zaawansowanego RCC i chorych na mięsaki tkanek miękkich. W badaniu III fazy przeprowadzonym z udziałem chorych na RCC leczonych pazopanibem częstość występowania nadciśnienia tętniczego i nadciśnienia co najmniej 3 stopnia (tab. 4) wyniosła odpowiednio 40 i 13%.⁸⁰ Nadciśnienie ujawniało się we wczesnym okresie leczenia.

Wandetanib

Wandetanib, inhibitor VEGFR, EGFR oraz szlaków przekazywania sygnałów związanych z protoonkogennym *RET*, zarejestrowano do leczenia chorych na raka rdzeniastego tarczycy. Oceniano go w pięciu randomizowanych badaniach klinicznych III fazy przeprowadzonych z udziałem chorych na ten nowotwór albo na zaawansowanego NSCLC.⁸¹⁻⁸⁵ Częstość występowania nadciśnienia tętniczego wśród nich wahała się od 6 do 29%, a nadciśnienia co najmniej 3 stopnia (tab. 4) od 2 do 9%. W charakterystyce produktu leczniczego podano, że w trakcie leczenia wandetanibem obserwowano przełom nadciśnieniowy oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii.

Aksytynib

Aksytynib jest inhibitorem VEGFR typu 1, 2 i 3 zarejestrowanym do leczenia chorych na zaawansowanego RCC. W randomizowanym badaniu III fazy porównującym aksytynib z sorafenibem u chorych na taki nowotwór nadciśnienie tętnicze ogółem oraz nadciśnienie co najmniej 3 stopnia stwierdzono odpowiednio u 40 i 16% chorych z ramienia aksytynibu.⁷⁸ Zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego przełom nadciśnieniowy wystąpił u niespełna 1% chorych. Mediana czasu do ujawnienia się nadciśnienia tętniczego przypadła na pierwszy miesiąc leczenia, czasem już po 4 dniach. Nadciśnienie tętnicze było wskazaniem do przerwania terapii aksytynibem u jednego chorego (spośród 359, 0,3%).

Zwalczanie nadciśnienia tętniczego wywołanego leczeniem inhibitorami szlaku przekazywania sygnałów VEGF

Ostatnio National Cancer Institute opublikował wspólne stanowisko w sprawie postępowania z chorymi, u których leczenie inhibitorami szlaku przekazywania sygnałów VEGF spowodowało rozwój nadciśnienia tętniczego.⁸⁶ Sformułowano cztery zalecenia dotyczące:

- 1) formalnej oceny ryzyka wystąpienia potencjalnych powikłań sercowo-naczyniowych przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami szlaku przekazywania sygnałów VEGF,
- 2) rozpoznawania nadciśnienia występującego przed włączeniem inhibitorów szlaku przekazywania sygnałów VEGF i leczenia dotkniętych nim chorych,
- 3) aktywnego monitorowania ciśnienia tętniczego podczas leczenia oraz
- 4) dążenia do osiągnięcia docelowego ciśnienia tętniczego wynoszącego mniej niż 140/90 mm Hg (130/80 mm Hg u osób z przewlekłą chorobą nerek lub cukrzycą).

W protokołach badań klinicznych prowadzonych przez National Cancer Institute zaleca się monitorowanie ciśnienia tętniczego co tydzień w trakcie pierwszego kursu leczenia inhibitorem szlaku przekazywania sygnałów VEGF, a następnie co najmniej co 2-3 tygodnie przez cały czas trwania leczenia. Chorym obciążonym dużym ryzykiem (z rozpoznaniem wcześniej nadciśnieniem tętniczym lub innymi czynnikami ryzyka chorób serca) zaleca się stosowanie automatycznych aparatów do mierzenia ciśnienia tętniczego w domu i codzienne pomiary przez pierwsze 6 tygodni.⁷² Należy przestrzegać opracowanych przez Joint National Committee wytycznych dotyczących diety i modyfikacji stylu życia. Leczenie inhibitorami szlaku przekazywania sygnałów VEGF powoduje białkomocz, dlatego w pierwszej linii sugeruje się stosowanie inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Aksytynib, pazopanib, sorafenib, sunitynib i wandetanib są metabolizowane przez izoformę 3A4 cytochromu P450, należy zatem unikać podawania inhibitorów tego układu, takich jak antagoniści wapnia nienależący do grupy pochodnych dihydropirydyny, czyli diltiazem i werapamil. Stosowanie inhibitorów szlaku przekazywania sygnałów VEGF zmniejsza stężenia tlenu azotu, więc zaproponowano, by przyjmującym je chorym podawać długo działające azotany lub inhibitory fosfodiesterazy.^{72,76} U chorych z ciężkim, opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym lub przełomem nadciśnieniowym należy rozważyć zmniejszenie dawki inhibitora szlaku przekazywania sygnałów VEGF lub przerwanie takiego leczenia. Ostatnio udowodniono, że nadciśnienie tętnicze wzbudzone przez leki z tej grupy może być wskaźnikiem skuteczności przeciwnowotworowej. Zauważono, że przeżycie chorych z nadciśnieniem tętniczym pojawiającym się w trakcie leczenia może być lepsze niż przeżycie chorych z prawidłowym ciśnieniem.^{50,87}

WYDŁUŻENIE ODSTĘPU QT

Wydłużeniu odstępu QT towarzyszą złośliwe zaburzenia rytmu komorowego, które mogą spowodować zgon. Chorzy na nowotwór są obciążeni zwiększonym

ryzykiem wydłużenia odstępu QT w następstwie interakcji lekowych. Wiadomo, że wiele chemioterapeutyków powoduje wydłużenie tego odstępu. Uważa się, że przyczyną jest hamowanie opóźnionego prostowniczego kanału potasowego (hERG).

Trójtlenek arsenu

Wskazaniem do stosowania trójtlenku arsenu jest leczenie chorych na ostrą białaczkę promielocytową. W przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wielośrodkowym badaniu, podczas którego oceniano przydatność trójtlenku arsenu u chorych z nawrotem ostrej białaczki promielocytowej, u 40% uczestników (16 spośród 40) w co najmniej jednym zapisie elektrokardiogramu skorygowany odstęp QT przekraczał 500 ms.⁸⁸ Wydłużenie odstępu QT obserwowano po 1-5 tygodniach od podania wlewu trójtlenku arsenu, a normalizacja zapisu następowała przed upływem 8 tygodni (dane z charakterystyki produktu leczniczego).

Pazopanib

W charakterystyce produktu leczniczego podano, że pazopanib powodował wydłużenie odstępu QT u 0,2-2% uczestników badań klinicznych. Wielokształtny częstoskurcz komorowy (torsade de pointes) wystąpił u mniej niż 1% chorych.

Sunitynib

Sunitynib może wydłużać odstęp QT zależnie od dawki. Wielokształtny częstoskurcz komorowy obserwowano u mniej niż 0,1% leczonych (dane z charakterystyki produktu leczniczego).

Wandetanib

W pięciu randomizowanych badaniach klinicznych III fazy oceniających wandetanib odstęp QT był wydłużony u 0,4-8% chorych.⁸²⁻⁸⁵ Jak stwierdzono w charakterystyce produktu leczniczego, wydłużenie odstępu QT zależy od stężenia wandetanibu w osoczu. Opisano wystąpienie wielokształtnego częstoskurczu komorowego, częstoskurczu komorowego i nagłego zgonu sercowego. Wandetanib nie powinien być stosowany u chorych z niedoborami wapnia, potasu i magnezu, a także u chorych z zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadach. Konieczne jest wykonanie elektrokardiogramu przed leczeniem, po 2-4 oraz 8-12 tygodniach od

rozpoczęcia leczenia, a następnie co 3 miesiące w trakcie jego trwania.

TĘTNICZE NADCIŚNIENIE PŁUCNE

Tętnicze nadciśnienie płucne (pulmonary arterial hypertension, PAH) jest chorobą proliferacyjną płucnego łożyska tętniczego. Dawniej nie uzależniano jej występowania od leków stosowanych podczas chemioterapii. W publikowanych ostatnio doniesieniach zasugerowano jednak możliwość pojawiania się PAH w następstwie leczenia dazatynibem.^{89,90} Montani i wsp.⁹¹ odnaleźli we francuskim rejestrze nadciśnienia płucnego 9 chorych z objawowym PAH, leczonych dazatynibem z powodu przewlekłej białaczki szpikowej. Oszacowali, że PAH wystąpiło u 0,45% chorych otrzymujących ten lek. Stwierdzili również, że PAH może być późnym powikłaniem leczenia dazatynibem, ujawniającym się po 8-48 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. U wszystkich chorych, z wyjątkiem jednego, po odstawieniu leku nastąpiło znaczne złagodzenie przebiegu PAH. Jest to zaskakujące, wykazano bowiem, że dazatynib hamuje czynniki wzrostu uczestniczące w rozplemie komórek mięśni gładkich tętnic płucnych.⁹¹ Dokładny mechanizm tego procesu pozostaje nieznan.

PODSUMOWANIE

Pojawia się coraz więcej danych świadczących o powodowaniu przez chemioterapię przeciwnowotworową działań niepożądanych ze strony układu krążenia. Działania te mogą obciążać chorego dużym ryzykiem, powodują bowiem występowanie stanów zagrażających życiu, takich jak kardiomiopatia rozstrzeniowa, choroba wieńcowa oraz zaburzenia rytmu serca prowadzące do zgonu. Uzasadnione jest podejmowanie dalszych badań, mających na celu wyjaśnienie mechanizmów patofizjologicznych leżących u podłoża takich działań niepożądanych. Opracowanie lepszej klasyfikacji działań niepożądanych, optymalizacja strategii monitorowania chorych oraz ułatwienie współpracy między onkologami a zespołami kardiologów powinno zapewnić staranniejszą opiekę nad trudną grupą, jaką są chorzy na nowotwory.

© 2013 Elsevier Inc. This article from Seminars in Oncology 2013;40:156-167 Cardiovascular Toxicities of Cancer Chemotherapy by Raphael Bonita and Rajesh Pradhan is translated and reprinted with permission of Elsevier.

PIŚMIENNICTWO

1. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb, JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302–14.
2. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900–2.
3. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of Heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977–2016.
4. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19:670–86.
5. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185–229.
6. Menna P, Paz OG, Chello M, Covino E, Salvatorelli E, Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11 Suppl 1:S21–36.
7. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67:8839–46.
8. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005;131:561–78.
9. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94:525–33.
10. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;27:53–68.
11. Krischer JR, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544–52.
12. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710–7.
13. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Ottenkamp J, Voûte PA. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow up study. *J Clin Oncol* 2001;19:191–6.
14. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72–85.
15. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869–79.
16. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10:337.
17. Wojnowski L, Kulle B, Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112:3754–62.
18. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22:263–302.
19. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84.
20. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14:803–69.
21. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1–10.
22. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–92.
23. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v277–82.
24. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992;89:942–9.
25. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118:92–8.
26. Stoddart MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Wupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62–9.
27. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jevaby L, Vojacek J. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol* 2008;30:160–2.
28. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375–80.
29. Poterucha JT, Kuttly S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:733–40.
30. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.
31. Skrypnik JV, Bailey D, Cosgriff PS, et al. UK audit of left ventricular ejection fraction estimation from equilibrium ECG gated blood pool images. *Nucl Med Commun* 2005;26:205–15.
32. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987;82:1109–18.
33. de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AM, Belleresen L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med* 2011;52:560–71.
34. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, et al. Sub-clinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—a pilot study. *Am Heart J* 2001;141:1007–13.
35. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–9.
36. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardio-protection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318–32.
37. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127–45.
38. Kalay N, Basar E, Ozdugru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258–62.
39. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail* 2012;18:607–13.
40. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol* Epub 2012 June 22.
41. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in highrisk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474–81.
42. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104:2492–8.
43. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:988–9.
44. Kukreja RC, Salloum FN, Das A. Cyclic guanosine monophosphate signaling and phosphodiesterase-5 inhibitors in cardioprotection. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1921–7.
45. Neilan TG, Jassal DS, Scully MF, et al. Iloprost attenuates doxorubicin-induced cardiac injury in a murine model without compromising tumour suppression. *Eur Heart J* 2006;27:1251–6.
46. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213–20.
47. Gottdiener JS, Appelbaum JR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758–63.
48. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215–23.

49. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986;68:1114–8.
50. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–47.
51. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:94–104.
52. Hawkes EA, Okines AF, Plummer C, Cunningham D. Cardiotoxicity in patients treated with bevacizumab is potentially reversible. *J Clin Oncol* 2011;29:e560–2.
53. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008;118:84–95.
54. Choueiri TK, Mayer EL, Je Y, et al. Congestive heart failure risk in patients with breast cancer treated with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2011;29:632–8.
55. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010;144:3–15.
56. Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008;31:459–67.
57. Lenihan D, Suter T, Brammer M, Neate C, Ross G, Baselga J. Pooled analysis of cardiac safety in patients with cancer treated with pertuzumab. *Ann Oncol* 2012;23:791–800.
58. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679–86.
59. Kerkelä R, Grazette L, Ullrich R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006;12:908–16.
60. Turrisi G, Montagnani F, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *Int J Cardiol* 2010;145:148–50.
61. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, et al. Incidence and risk of congestive heart failure in patients with renal and non-renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 2011;29:3450–6.
62. Fu HY, Minamino T, Tsukamoto O, et al. Over-expression of endoplasmic reticulum-resident chaperone attenuates cardiomyocyte death induced by proteasome inhibition. *Cardiovasc Res* 2008;79:600–10.
63. Bringhen S, Larocca A, Rossi D, et al. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood* 2010;116:4745–53.
64. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9:1704–12.
65. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788–95.
66. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010;49:287–97.
67. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–6.
68. Arima Y, Oshima S, Noda K, et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. *J Cardiol* 2009;54:512–5.
69. Porto I, Leo A, Miele L, Pompili M, Landolfi R, Crea F. A case of variant angina in a patient under chronic treatment with sorafenib. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:476–80.
70. Naib T, Steingart RM, Chen CL. Sorafenib-associated multivessel coronary artery vasospasm. *Herz* 2011;36:348–51.
71. Jain M, Townsend RR. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr Hypertens Rep* 2007;9:320–8.
72. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation* 2011;124:1687–91.
73. An MM, Zou Z, Shen H, et al. Incidence and risk of significantly raised blood pressure in cancer patients treated with bevacizumab: an updated meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:813–21.
74. Paz-Ares LG, Biesma B, Heigener D, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gemcitabine/cisplatin alone or with sorafenib for the first-line treatment of advanced, nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3084–92.
75. Beck J, Procopio G, Bajetta E, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EUARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol* 2011;22:1812–23.
76. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:117–23.
77. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res* 2009;15:6250–7.
78. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib *versus* sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931–9.
79. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2009;48:9–17.
80. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8.
81. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al. Vandetanib plus docetaxel *versus* docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:619–26.
82. de Boer RH, Arrieta Ó, Yang CH, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:106–74.
83. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1059–66.
84. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134–41.
85. Lee JS, Hirsh V, Park K, et al. Vandetanib *versus* placebo in patients with advanced non-small-cell lung cancer after prior therapy with an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: a randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol* 2012;30:1114–21.
86. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. 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.
87. Goodwin R, Ding K, Seymour L, et al. Treatment-emergent hypertension and outcomes in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy with or without the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor cediranib: NCIC Clinical Trials Group Study BR24. *Ann Oncol* 2010;21:2220–6.
88. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852–60.
89. Rasheed W, Flaim B, Seymour J. Reversible severe pulmonary hypertension secondary to dasatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009;33:861–4.
90. Montani D, Bergot E, Gunther S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128–37.
91. Pullamsetti SS, Berghausen EM, Dabral S, et al. Role of Src tyrosine kinases in experimental pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1354–65.