

Działania niepożądane drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*), stosowanych w terapii przeciwnowotworowej

Adverse effects of small molecule VEGFR tyrosine kinase inhibitors in anticancer therapy

Katarzyna Sobańska¹, Agnieszka Tałęjszys², Edmund Grześkowiak¹

¹ Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Angiogeneza, jest złożonym procesem powstawania nowych naczyń krwionośnych, odgrywającym istotną rolę w wielu zjawiskach fizjologicznych i patologicznych. Wykształcenie własnej sieci naczyń przez komórki nowotworowe umożliwia intensywny wzrost i rozwój guza, naciekanie tkanek oraz promuje powstawanie przerzutów. Głównym czynnikiem proangiogennym jest naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*), który stymuluje podziały komórkowe, migrację i proliferację komórek śródbłonka. Receptory VEGF stanowią ważny punkt uchwytu leków celowanych molekularnie, które mają za zadanie zahamować ich aktywność, a wskutek tego doprowadzić do supresji angiogenezy nowotworowej. Terapia antyangiogenna przy udziale drobnocząsteczkowych inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR zyskuje coraz większe znaczenie. Doświadczenia kliniczne z zastosowaniem tej grupy leków przeciwnowotworowych zwracają uwagę nie tylko na ich wysoką skuteczność terapeutyczną, ale również na związane z nimi objawy toksyczności. Niniejszy artykuł stanowi przegląd najczęstszych działań niepożądanych wybranych inhibitorów VEGFR stosowanych w terapii przeciwnowotworowej (*Farm Współ 2014; 7: 183-196*)

Słowa kluczowe: inhibitory kinazy tyrozynowej, działania niepożądane, receptor czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, terapia celowana

Summary

Angiogenesis is a complex process of developing new blood vessels which plays an essential role in many physiological and pathological conditions. The ability of tumour cells to form their own vasculature network enables rapid tumour growth and proliferation, causes infiltration of tissues and promotes metastases. The main proangiogenic factor is the vascular endothelial growth factor (VEGF), which stimulates proliferation, migration and differentiation of vascular endothelial cells. The VEGF receptors (VEGFRs) have become a significant molecular target for many anticancer drugs, whose aim is to inhibit their activity and suppress tumour angiogenesis. There is increasing importance of antiangiogenic therapy with small-molecule VEGFR tyrosine kinase inhibitors. Clinical trials on this group of anticancer drugs not only demonstrate its high effectiveness, but also highlight many side effects associated with the therapy. The aim of this article is to provide an overview of the most common adverse effects of VEGF inhibitors during an anticancer therapy. (*Farm Współ 2014; 7: 183-196*)

Keywords: tyrosine kinase inhibitors, adverse drug reactions, vascular endothelial growth factor receptor, targeted therapy

Angiogeneza

Angiogeneza jest procesem tworzenia nowych naczyń włosowatych na bazie istniejącej już sieci naczyń krwionośnych [1-5]. Występuje zarówno podczas rozwoju embrionalnego (proces waskulogenezy) jak i w tkankach osób dorosłych. Warunkuje odpowiedni rozwój zarodka i łożyska, a także wzrost płodu i noworodka. U osób dorosłych angiogeneza odgrywa szczególną rolę podczas dojrzewania pęcherzyków jajnikowych, ciała żółtego, przemian endometrium w trakcie cyklu miesięczkowego, a także umożliwia prawidłowy przebieg procesów naprawczych, takich jak gojenie ran, złamań oraz przywrócenie przepływu krwi w tkankach po urazach [1-3].

W warunkach fizjologicznych proces naczyniotworzenia podlega ścisłej regulacji czynników pro- oraz antyangiogennych, które pozostają w równowadze. W tkankach nowotworowych zaburzona zostaje równowaga pomiędzy aktywnością tych czynników, wskutek czego dominującą rolę zyskują czynniki proangiogenne. Na drodze angiogenezy komórki nowotworowe wytwarzają własną sieć naczyń krwionośnych, która nie tylko umożliwia dostarczanie niezbędnych substancji odżywczych, ale również przyczynia się do tworzenia przerzutów [1-5].

Istnieje wiele czynników stymulujących proces angiogenezy. Wśród nich główną rolę odgrywa naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*). VEGF stymuluje podziały komórkowe, migrację i proliferację komórek śródbłonka, zwiększa także przepuszczalność naczyń krwionośnych w sposób przewyższający działanie histaminy i innych czynników proangiogennych [1,2,4]. W efekcie dochodzi do formowania nowych naczyń krwionośnych.

VEGF wywiera powyższe efekty biologiczne poprzez wiązanie z receptorami, należącymi do grupy receptorów kinazy tyrozynowej. Czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyniowego tworzy rodzinę białek VEGF, która składa się z kilku członków: VEGF-A (nazywanego również VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D oraz łożyskowego czynnika wzrostu PlGF (ang. *Placental Growth Factor*). VEGF-A, VEGF-B oraz PlGF biorą udział w tworzeniu naczyń krwionośnych, natomiast VEGF-C i VEGF-D w powstawaniu naczyń limfatycznych. Poszczególne czynniki w różnym stopniu oddziałują z trzema typami receptorów: VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Receptory VEGFR-1 i -2 aktywowane są przez VEGF, VEGF-B, PlGF i biorą udział

w waskulogenezie i angiogenezie. Z kolei receptory VEGF-3, wiążą czynniki VEGF-C i VEGF-D i uczestniczą w limfangiogenezie oraz hematopoezie [1,2,5-8].

Receptory VEGFR-1 i -2 ulegają ekspresji na powierzchni komórek śródbłonka naczyniowego. Receptory VEGFR-1 zlokalizowane są także na błonach wielu innych komórek, m. in. na błonach monocytów, makrofagów oraz, podobnie jak receptor VEGFR-2, na błonie macierzystych komórek hematopoetycznych, komórek niektórych nowotworowych litych i komórek nowotworów układu krwiotwórczego [1,9]. Receptor VEGFR-3 kontroluje limfoangiogenezę, dlatego jego ekspresja ograniczona jest do komórek śródbłonka limfatycznego [5,6,8,9].

W zdrowych komórkach proces angiogenezy jest regulowany przez szereg elementów, które włączają go tylko w określonych warunkach (cykl menstruacyjny, ciąża, gojenie ran) [1-4]. Onkogeneza zaburza równowagę między czynnikami pro- i antyangiogennymi, prowadząc do nasilenia proliferacji oraz migracji komórek śródbłonka, które przebiegają wówczas chaotycznie i nieprzewidywalnie [6]. Czynnikiem wzrostu śródbłonka naczyń oraz jego receptory (VEGFR-1 i VEGFR-2) są głównymi składnikami, odpowiadającymi za proces tworzenia naczyń włosowatych, w tym także unaczynienia zmian nowotworowych. Intensywność wydzielania VEGF w obrębie guza zależy od dostępu tlenu (regulowanego przez czynnik indukowany hipoksją, HIF, ang. *Hypoxia Induced Factor 1*), obecności czynników wzrostu, cytokin, aktywatorów lub supresorów onkogenezy [3-5].

Naczynia krwionośne w obrębie nowotworu różnią się istotnie od prawidłowych naczyń. Charakteryzują się krętym, chaotycznym przebiegiem, ślepyimi zakończeniami, a także nie w pełni zróżnicowanym układem tętniczo-żylnym oraz zaburzeniami w budowie przestrzeni okołonaczyniowej. Komórki śródbłonka naczyń nowotworowych dzielą się ok. 50-200 razy intensywniej, mają nieregularny kształt i rozmiar oraz posiadają liczne wypustki. Połączenia między komórkami śródbłonka, jak również między komórkami śródbłonka a perycytami są rozluźnione, co w połączeniu z licznymi porami w ścianach naczyń prowadzi do zwiększenia ich przepuszczalności i wzrostu ciśnienia śródtkankowego w obszarze guza. Odpowiednie ukrwienie i zwiększenie przepuszczalności naczyń, umożliwia dotarcie komórkom nowotworowym do przestrzeni pozakomórkowej i krwioobiegu, wskutek czego prowadzi do powstania przerzutów [3-5,7,9].

Obecność VEGFR stwierdza się na komórkach wielu nowotworów, m.in.: tarczycy, płuc, oskrzeli, przełyku, żołądka, jelita grubego, wątroby, sutka, jajnika, macicy, nerki, pęcherza moczowego, mózgu i kości [3,10,11]. Ekspresja VEGF koreluje ze złośliwością nowotworu i rokowaniem pacjentów z rakiem macicy, jajnika, sutka, żołądka, czerniakiem, nowotworami głowy i szyi, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a w przypadku nowotworu tarczycy także ze stopniem zaawansowania zmian nowotworowych. Wysoka ekspresja VEGF wiąże się ponadto z mniejszą przeżywalnością i większą możliwością nawrotu nowotworów złośliwych okrężnicy, odbytnicy i nerki [3,10,11].

Angiogeneza warunkuje proces transformacji nowotworowej. Komórki tkanek w stadium przednowotworowym wymagają nabycia zdolności tworzenia własnych naczyń, by stać się komórkami nowotworowymi. Od angiogenezy zależy również wzrost i rozwój guza oraz możliwości tworzenia przerzutów. Dlatego też zablokowanie szlaków sygnałowych, odpowiedzialnych za proces angiogenezy wydaje się być jedną z głównych strategii leczenia wielu nowotworów [3-5,7].

Terapia przeciwnowotworowa, mająca na celu zahamowanie angiogenezy, opiera się na: hamowaniu migracji i proliferacji komórek endotelialnych oraz hamowaniu tworzenia rurek endotelialnych – na skutek indukcji apoptozy w komórkach (terapia bezpośrednia), jak również na hamowaniu czynników proangiogennych lub ich receptorów w komórkach nowotworowych guza oraz śródbłonku nowych naczyń (terapia pośrednia) [1,3,4,7,9]. Obecnie w różnych fazach badań znajduje się wiele grup leków hamujących poszczególne etapy procesu angiogenezy. Jednymi z nich są drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (TKIs, ang. tyrosine kinase inhibitors) receptorów naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu VEGFR.

Inhibitory kinazy tyrozynowej VEGFR

Sunitynib jest kompetywnym inhibitorem, głównie receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego VEGFR-2 i płytkopochodnego czynnika wzrostu PDGFR β , ale także ok. 30 innych kinaz tyrozynowych, z których najważniejszymi są: receptory PDGFR α , VEGFR-1, VEGFR-3, czynnika komórek pnia (c-Kit), receptory kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (Flt-3), czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) oraz glijopochodnego czynnika neutroficznego (RET) [9,12,13].

Sunitynib stosowany jest w leczeniu [12]:

- nieoperacyjnych i/lub z przerzutami nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego u dorosłych osób, u których leczenie imatynibem było nieskuteczne z powodu oporności lub nietolerancji;
- zaawansowanego raka nerki i/lub raka nerki z przerzutami (MRCC, ang. *Metastatic Renal Cell Carcinoma*) u dorosłych;
- nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów endokrynnych trzustki (pNET, ang. *Pancreatic Neuroendocrine Tumors*) u dorosłych z progresją choroby.

Sorafenib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych, który oddziałuje na szereg czynników wzrostu, znajdujących się w komórce guza oraz w jego systemie krwionośnym, dzięki czemu wykazuje aktywność zarówno antyproliferacyjną, jak i antyangiogenną [9,14,15].

Sorafenib hamuje aktywność ok. 15 kinaz białkowych, z których najważniejszymi są receptorowe kinazy tyrozynowe c-Kit, Flt-3, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR β oraz kinazy serynowo-treoninowe RAF (CRAF, BRAF, V600E BRAF) [9,14,15]. Obecnie sorafenib jest wskazany do leczenia [14,16,17]:

- raka wątrobowokomórkowego;
- zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u osób, u których poprzednia terapia interferonem-alfa lub interleukiną-2 była nieskuteczna, lub chorzy nie zostali do niej zaklasyfikowani.

Aksytynib selektywnie hamuje aktywność receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) [18,19]. Jego działanie terapeutyczne wynika z hamowania proliferacji i zmniejszenia zdolności przeżycia komórek śródbłonka naczyniowego guza, zależnych od VEGFR. Aksytynib podawany jest dorosłym pacjentom z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*), gdy leczenie sunitynibem lub cytokiną okazało się nieskuteczne [19].

Pazopanib jest selektywnym inhibitorem, oddziałującym na wiele kinaz tyrozynowych, m.in. kinazy VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR α i PDGFR β oraz c-Kit [12,18,20,21].

Wskazania do stosowania pazopanibu obejmują [20]:

- leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u dorosłych oraz leczenie zaawansowanego RCC u osób, u których uprzednio stosowano cytokiny;

- leczenie określonych podtypów zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS, ang. *Soft Tissue Sarcoma*) u pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię w leczeniu choroby rozsianej, lub u których w ciągu roku od terapii neoadjuwantowej i/lub adjuwantowej nastąpiła progresja choroby.

Działania niepożądane inhibitorów kinazy VEGFR

Inhibitory kinazy tyrozynowej VEGFR charakteryzują się szerokim spektrum działania, obejmującym wiele punktów uchwytu, co pociąga za sobą także szereg działań niepożądanych. Hamowane szlaki sygnałowe odgrywają istotną rolę w utrzymaniu prawidłowej struktury naczyń krwionośnych, hemostazy, stabilizowaniu ciśnienia krwi, regulowaniu aktywności układu nerwowego, kontrolowaniu fizjologicznych funkcji wątroby i śródbłonna kłębuszków nerkowych, a także w procesie tworzenia komórek szpiku i hematopoezy [6,9]. Dlatego też inhibitory VEGFR powodują szereg powikłań, szczególnie widocznych w tkankach, dla których szlaki sygnałowe inicjowane za pośrednictwem VEGFR są decydujące dla ich przeżycia i prawidłowego rozwoju. Podczas ich stosowania z dużą częstotliwością występują: krwawienia, incydenty zakrzepowo-zatorowe, wydłużenie czasu gojenia ran, nadciśnienie oraz obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca [22-25]. Ponadto, częstymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia hematologiczne oraz dermatologiczne, a także hepatotoksyczność. Chociaż powikłania te przeważnie są odwracalne i zwykle

mało nasilone, to u niewielkiego odsetka pacjentów mogą prowadzić nawet do śmierci. Najczęściej są to krwotoki (47,5%) oraz zawał serca (15%), rzadziej jako przyczynę zejścia odnotowuje się: niewydolność wątroby, sepsę, udar niedokrwienny, zatorowość płucną i odwodnienie [26]. Taki profil toksyczności wymaga dużej ostrożności podczas kwalifikacji pacjentów do terapii tymi lekami. Szczególną uwagę należy zwracać na osoby z grupy wysokiego ryzyka, u których zastosowanie TKI mogłoby spowodować poważne pogorszenie stanu zdrowia. W czasie trwania terapii, istotnym aspektem jest monitorowanie objawów niepożądanych i odpowiednio szybkie wdrożenie ewentualnej terapii objawowej. Wczesne rozpoznanie działań niepożądanych, a także właściwe postępowanie jest istotnym czynnikiem warunkującym powodzenie terapii przeciwnowotworowej.

I. Zaburzenia hematologiczne

Podczas terapii inhibitorami VEGFR pacjenci mogą doświadczać zaburzeń hematologicznych, głównie w postaci neutropenii, trombocytopenii, niedokrwistości i leukopenii. Przeważnie mają one łagodny charakter i ustępują w wyniku przerwania podawania TKI [27].

Prawdopodobny mechanizm powstawania zaburzeń hematologicznych opiera się na hamowaniu proliferacji komórek oraz fosforylacji receptora kinazy c-Kit, wytwarzanego przez hematopoetyczne komórki progenitorowe. Sunitynib hamuje ponadto autofosforylację kinazy Flt-3, a także PDGFR, co prowadzi do zatrzymania aktywowanych przez nie szlaków sygnało-

Tabela I. Najczęstsze ($\geq 10\%$) działania niepożądane inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR [12,14,19,20,23,25]

Table I. The most common ($\geq 10\%$) adverse effects of VEGFR tyrosine kinase inhibitors [12,14,19,20,23,25]

Inhibitor kinazy tyrozynowej	Działanie niepożądane		
	Hematologiczne	Dermatologiczne	Inne
Sunitynib 50 mg/24h (GIST, MRCC), 37,5 mg/24 h (pNET)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ neutropenia ▪ małopłytkowość ▪ niedokrwistość 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zażółcenie skóry i/lub przebarwienia skórne i/lub zaburzenia pigmentacji ▪ zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ▪ wysypka ▪ zmiany koloru włosów ▪ suchość skóry ▪ zapalenie błon śluzowych 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmniejszenie łaknienia ▪ zaburzenia smaku ▪ bóle głowy ▪ nadciśnienie tętnicze ▪ krwotok z nosa ▪ biegunka ▪ wymioty ▪ nudności ▪ niestrawność ▪ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ▪ ból brzucha i/lub wzdęcie ▪ zaparcia ▪ ból języka ▪ ból w kończynach ▪ uczucie zmęczenia i/lub osłabienie ▪ obrzęk

<p>Sorafenib 2 × 400 mg/24 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ limfopenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wysypka ▪ łysienie ▪ zespół dłoniowo-podeszwowy ▪ rumień ▪ świąd 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hipofosfatemia ▪ krwotok (w tym: krwotok z przewodu pokarmowego, układu oddechowego oraz krwotok mózgowy) ▪ nadciśnienie tętnicze ▪ biegunka ▪ nudności ▪ wymioty ▪ zmęczenie ▪ ból (w tym: jamy ustnej, brzucha, kości, nowotworowy, głowy) ▪ wzrost aktywności amylazy i lipazy
<p>Aksytynib 2 × 5 mg/24 h</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedokrwistość* ▪ małopłytkowość* ▪ policytomia* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą) ▪ wysypka ▪ suchość skóry 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ niedoczynność tarczycy ▪ zmniejszenie apetytu ▪ ból głowy ▪ zawroty głowy ▪ zaburzenia smaku ▪ nadciśnienie tętnicze ▪ krwotok ▪ duszność ▪ kaszel ▪ dysfonia ▪ biegunka ▪ wymioty ▪ nudności ▪ ból brzucha, w nadbrzuchu ▪ zaparcia ▪ zapalenie jamy ustnej ▪ dyspepsja ▪ ból stawów, kończyn ▪ białkomocz ▪ zmęczenie ▪ astenia ▪ zapalenie błon śluzowych ▪ zwiększenie masy ciała
<p>Pazopanib 800 mg/24 h (u pacjentów z RCC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ małopłytkowość* ▪ neutropenia* ▪ leukopenia* 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana koloru włosów ▪ zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej ▪ łysienie ▪ wysypka 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmniejszenie łaknienia ▪ zaburzenia smaku ▪ bóle głowy ▪ nadciśnienie tętnicze ▪ biegunka ▪ nudności ▪ wymioty ▪ ból brzucha ▪ uczucie zmęczenia ▪ zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej
<p>Pazopanib 800 mg/24 h (u pacjentów z STS)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leukopenia ▪ małopłytkowość ▪ neutropenia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zmiana koloru włosów ▪ hipopigmentacja skóry ▪ złuszczająca wysypka 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ból nowotworowy ▪ zmniejszenie łaknienia ▪ hiperalbuminemia ▪ zaburzenia smaku ▪ bóle głowy ▪ nadciśnienie tętnicze ▪ biegunka ▪ nudności ▪ wymioty ▪ ból brzucha ▪ zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ▪ uczucie zmęczenia ▪ zmniejszenie masy ciała

* u 1-10% pacjentów

wych. Wpływ na proliferację komórek niejednokrotnie objawia się w postaci mielosupresji [29].

U 26% pacjentów, otrzymujących sorafenib lub sunitynib zaobserwowano odwracalną erytrocytozę,

która rozwijała się w ciągu 1-2 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Równocześnie odnotowano wzrost poziomu hematokrytu lub hemoglobiny. Mechanizm powstawania erytrocytozy nie jest do końca jasny, podobnie

jak przyczyna, dla której jedna część pacjentów, otrzymujących inhibitory VEGFR doświadcza niedokrwistości, zaś inna – czerwienicy. Przypuszcza się, iż pod wpływem TKIs wrasta podatność na działanie erytropoetyny. Możliwe, że również inne szlaki sygnałowe uczestniczą w tym procesie [29,30].

Najważniejsze powikłania hematologiczne inhibitorów kinazy VEGFR oraz częstość ich występowania przedstawiono w Tabeli II.

II. Zaburzenia niehematologiczne

1. Powikłania sercowo-naczyniowe

Podczas stosowania inhibitorów VEGFR obserwowane są powikłania sercowo-naczyniowe, takie jak: zaburzenia rytmu i przewodzenia, zastoinowa niewydolność serca, objawy wieńcowe, nadciśnienie, wydłużenie odstępu QT, zawał mięśnia sercowego oraz wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory [31,32].

W warunkach homeostazy, dzięki odpowiedniej perfuzji, czynność serca jest stabilna. Gdy zaczyna rozwijać się stan patologiczny, np. nadciśnienie, mięsień sercowy ulega remodelingowi, do czego wykorzystuje proces angiogenezy. Jego powodzenie zależy od aktywności szlaków sygnałowych HIF-1

(czynnik indukowany hipoksją, ang. *Hypoxia Induced Factor 1*) oraz VEGF [1,2,29]. Hamowanie aktywności HIF-1 przez białko p53, z jednoczesnym zwiększeniem ciśnienia krwi, przyczynia się do powstawania zaburzeń krążenia, zaś wzrost aktywności zmiataczy VEGF odpowiada za zmniejszenie integralności ścian naczyń i hibernację mięśnia sercowego, co przypuszczalnie warunkuje podatność serca na uszkodzenia indukowane lekami o aktywności anty-VEGFR [5].

Inny prawdopodobny mechanizm powstawania dysfunkcji sercowych, powodowanych przez sunitynib, opiera się na inhibicji rybosomalnej kinazy S6. W efekcie jej zahamowania może zostać aktywowany wewnątrzkomórkowy szlak sygnałowy odpowiedzialny za apoptozę [31,33]. Spadek ilości miocytów oraz jednoczesny niedobór ATP przypuszczalnie odpowiadają za uszkodzenie funkcji lewej komory. Innym niekorzystnym zjawiskiem jest zakłócenie zdolności komórek serca do odpowiedzi na warunki niedotlenienia. Dzieje się tak wskutek wyłączenia kinazy AMPK (kinaza aktywowana 5'AMP, ang. *5'AMP-Activated Protein Kinase*). Następstwem dezaktywacji AMPK jest hipertrofia (przerost) mięśnia sercowego [32,34].

Tabela II. Częstość [%] występowania powikłań hematologicznych u pacjentów, leczonych inhibitorami VEGFR [12,14,19,20,25,29,]

Table II. The frequency [%] of haematological disorders in patients treated with VEGFR inhibitors. [12,14,19,20,25,29,]

Powikłania hematologiczne	Sunitynib			Sorafenib			Aksytynib			Pazopanib		
	wszystkich stopni	3. stopnia	4. stopnia	wszystkich stopni	3. stopnia	4. stopnia	wszystkich stopni	3. stopnia	4. stopnia	wszystkich stopni	3. stopnia	4. stopnia
neutropenia	16,3	7,8	1,4	1-10	≥ 5		0,6	0,3	0	7	2	< 1
trombocytopenia	14,9	5,3	0,9	1-10	–		1,7	0,3	0	7	< 1	< 1
niedokrwistość	12,6	3,3	0,6	1-10	–		4,5	0,8	0	–	–	–
leukopenia	8,7	3,1	0,1	1-10	–		0,6	0	0	< 1	–	–
limfopenia	2,5	1,4	0,1	–	≥ 5		–	–		–	–	–
pancytopenia	0,1	0,1	0	–	–		–	–		–	–	–
policytomia	–	–	–	–	–		1,4	0,3	0	–	–	–

„–” brak danych

W nieco odmienny sposób działa sorafenib. Uznaje się, że kinazy RAF (zwłaszcza RAF1 i BRAF), stanowiące jego cele molekularne, są ważnymi elementami wpływającymi na żywotność kardiomiocytów [31,32]. Zahamowanie ich aktywności może zaburzać szlak sygnałowy kinazy ERK (kinaza regulowana sygnałem zewnątrzkomórkowym, ang. *Extracellular Signal-Regulated Kinase*), która jest odpowiedzialna za reakcję miocytów na stres. Należy zwrócić także uwagę na wysoki odsetek przypadków nadciśnienia wśród leczonych pacjentów. Mimo że przeważnie udaje się je opanować, nie można całkowicie uniknąć incydentów hipertensji, które przyczyniają się do powstawania mikrouszkodzeń w komórkach mięśnia sercowego. Ponadto, długotrwałe zahamowanie VEGFR, a więc właściwej angiogenezy, zakłóca reakcję kardiomiocytów na obciążenie ciśnieniem, co powoduje przejście wyrównanej hipertrofii w niewydolność serca [32,34]. Nie bez znaczenia pozostaje fakt, że oba inhibitory – sorafenib i sunitynib, oddziałują również na receptory PDGF, które są zlokalizowane w kardiomiocytach [35]. Prawidłowa ekspresja PDGF jest niezbędna do właściwego funkcjonowania komórek mięśnia sercowego, zaś jego niedobór promuje apoptozę [29,31].

W większości przypadków powikłania sercowo-naczyniowe są odwracalne. Indywidualne podejście terapeutyczne zmniejsza konieczność przerwania leczenia i zapobiega pogłębianiu zmian. : Najwłaściwsza interwencja opiera się na zastosowaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEIs, ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors), które przywracają właściwe ciśnienie krwi. Zasadne wydaje się również podawanie beta-blokerów, np. karwedilolu, który posiada dodatkowe właściwości antyoksydacyjne i chroni miocyty przed mitochondrialną kardiomiopatią. Także symwastatyna – poprzez aktywację syntazy tlenu azotu oraz ATP-zależnych kanałów potasowych – ma korzystny wpływ na kondycję kardiomiocytów. Ponadto, wskazane są leki przeciwzakrzepowe, obniżające ryzyko rozwoju mikrozatorowości [32].

Podwyższenie ciśnienia tętniczego jest jednym z najczęstszych następstw zahamowania szlaku sygnałowego VEGF [22-25]. Nadciśnienie występuje przeważnie w ciągu miesiąca od rozpoczęcia leczenia [23]. Dotyczy ono 43,2% pacjentów leczonych aksytynibem, 41% osób przyjmujących pazopanib, 17% chorych leczonych sorafenibem oraz 22,8% pacjentów podczas terapii sunitynibem [12,19,20,25]. Większość odnotowanych przypadków charakteryzowała się

łagodnym bądź umiarkowanym przebiegiem. Około 10% pacjentów doświadczało ciężkiej (3. lub 4. stopień wg Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE]) postaci nadciśnienia: 3% i 4% pacjentów odpowiednio po sorafenibie i sunitynibie [12,14,19,20,23].

Istnieje kilka teorii, sugerujących prawdopodobny mechanizm rozwoju nadciśnienia. Według jednej z nich, powstawanie nadciśnienia związane jest z udziałem VEGF w syntezie tlenu azotu (NO) w ścianach tętnic [23,24,29,36,37]. VEGF jest czynnikiem, który pobudza dodatnią regulację śródbłonkowej syntazy NO. Na skutek zahamowania funkcji VEGF powstaje niedobór NO – związku rozszerzającego naczynia krwionośne. Dochodzi do zwężenia naczyń oraz obniżenia nerkowego wydzielenia jonów sodowych, wzrostu oporu obwodowego, a w efekcie podwyższenia ciśnienia krwi [23-25,29,37]. Nadciśnienie może być także wtórnym efektem zmniejszenia liczby tętniczek i kapilar, który przyczynia się finalnie do wzrostu oporu obwodowego [29,37]. Nie potwierdzono natomiast związku między nadciśnieniem indukowanym aksytynibem oraz sorafenibem i modyfikacjami w układzie renina-angiotensyna-aldosteron [24,28]. Niektórzy badacze dopatrują się korelacji pomiędzy niewydolnością nerek, a możliwością wystąpienia nadciśnienia [36]. Ponieważ w przypadku sunitynibu, aksytynibu i sorafenibu niewydolność nerek jest częstym działaniem niepożądanym, istotne jest monitorowanie funkcji nerek podczas terapii tymi lekami.

Zgodnie z badaniami, prowadzonymi przez Maitland'a i wsp. [38], Schiller i wsp. [39] oraz Eschenhagen'a i wsp. [35] wzrost ciśnienia tętniczego jest na tyle istotny, iż może służyć jako biomarker skuteczności inhibitorów VEGFR [29]. Brak mierzalnego efektu hipertensyjnego świadczy o niedostatecznym działaniu leku i wymaga modyfikacji terapii. Ponadto, indywidualny dobór dawki na podstawie zmian wartości ciśnienia u pojedynczego pacjenta, może stanowić istotny czynnik optymalizacji terapii inhibitorami VEGFR [37,38].

Kontrolowanie i leczenie nadciśnienia podczas terapii przeciwnowotworowej jest niezwykle ważnym zadaniem. Niewłaściwe postępowanie może bowiem skutkować wystąpieniem ciężkich powikłań, m.in. obniżeniem wyrzutowej frakcji lewej komory, odwracalną tylną leukoencefalopatią, które wymagają przerwania terapii TKIs [36,40]. W celu ich uniknięcia, zalecane jest wykonywanie pomiarów ciśnienia tętniczego przed włączeniem inhibitorów VEGFR, a także w trakcie leczenia

[37]. Najczęściej objawy nadciśnienia leczy się za pomocą preparatów hipotensyjnych: antagonistów receptora angiotensynowego (ARBs, ang. *Angiotensin Receptor Blockers*), beta-blokerów, blokerów kanału wapniowego i inhibitorów konwertazy angiotensyny [23,25,35,36,40]. Jednak, uwzględniając mechanizm powstawania nadciśnienia (niedobór NO), bardziej uzasadnione jest podawanie inhibitorów ACE. Ponadto, autorzy wskazują na antyangiogenne i przeciwnowotworowe cechy inhibitorów ACE i ARBs, które odkryto w badaniach eksperymentalnych. Do tej pory nie określono jednak czy właściwości te przekładają się na wzrost skuteczności leczenia przeciwnowotworowego [23]. Warto nadmienić, iż blokery kanału wapniowego (werapamil i diltiazem) są silnymi inhibitorami CYP3A4, odpowiadającego za metabolizm aktytynybu, pazopanibu, sorafenibu i sunitynybu. Zatem jednoczesne stosowanie blokerów kanału wapniowego i inhibitorów VEGFR nie jest zalecane z uwagi na ryzyko wzrostu stężenia we krwi tych ostatnich, a w związku z tym również ich toksyczności [13, 14,19,20,36,41]. Modyfikacja dawki lub przerwanie terapii przeciwnowotworowej przeważnie nie są wymagane. Należy je jednak rozważyć, gdy powikłania osiągną 3. lub 4. stopień nasilenia wg CTCAE [25,36]. Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego powinna być efektem współpracy kardiologa i onkologa [40].

2. Krwotoki i incydenty zatorowo-zakrzepowe

Krwotoki z nosa, przewodu pokarmowego, płuc, jamy ustnej, mózgu, pochwy, odbytu, krwioplucie i krwawe wymioty to najważniejsze ciężkie działania niepożądane, towarzyszące wszystkim inhibitorom VEGFR [12,14,19,20]. Krwawienia z nosa doświadcza 7,8% pacjentów otrzymujących aktytynyb, 4%(RCC) i 6% (STS) chorych leczonych pazopanibem oraz 12,2% pacjentów przyjmujących sunitynyb [12,19,20]. Pozostałe krwotoczne epizody występowały u \leq 1% pacjentów leczonych inhibitorami VEGFR.

W razie wystąpienia krwotoków, należy przejściowo lub całkowicie zaprzestać podawania TKI. Szczególnej ostrożności wymaga ponadto łączenie terapii przeciwzakrzepowej (np. acenokumarolu, warfaryny) i sunitynybu [12].

Incydenty żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, obserwowano u 0,6% pacjentów otrzymujących sunitynyb, 1% i 3% chorych z GIST i STS leczonych pazopanibem oraz 3,9% osób przyjmujących aktytynyb [12,19,20]. Powikłania ciężkiego stopnia rozwijały się u \leq 1% chorych, wyjątek stanowili pacjenci otrzymu-

jący aktytynyb, spośród których u 2,3% odnotowywano epizody żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych 4. stopnia (wg CTCAE) [19].

Mechanizm powstawania zarówno krwotoków, jak i zmian zakrzepowych wynika z roli szlaków sygnałowych VEGF w warunkowaniu przeżycia komórek śródbłonna oraz utrzymaniu integralności naczyń. Zahamowanie czynności VEGF może prowadzić do zmniejszenia zdolności regeneracyjnych komórek śródbłonna i tworzyć uszkodzenia, które zwiększają ekspozycję prokoagulacyjnych fosfolipidów na powierzchni luminalnej błony komórkowej [25]. Ponadto, w fizjologicznych warunkach szlaki sygnałowe VEGF odpowiadają za syntezę tlenu azotu, produkcję prostacykliny (PGI₂), tłumią procesy zaangażowane w aktywację i apoptozę komórek śródbłonna, kontrolują przemiany prokoagulacyjne, a także hamują proliferację naczyń w komórkach mięśni gładkich [5,24,25]. Ograniczenie produkcji NO i PGI₂ zwiększa ryzyko formowania zakrzepów i powstawania zatorów. Nie bez znaczenia pozostaje również podwyższony poziom hematokrytu oraz nadprodukcja erytropoetyny, promowane przez inhibicję VEGFR [25].

3. Zaburzenia endokrynne

Objawy **niedoczynności tarczycy**, takie jak: zmęczenie, podwyższenie poziomu TSH, wzrost masy ciała, obserwowano u 20-85% pacjentów otrzymujących sunitynyb, 19% osób leczonych aktytynybem, 8%-18% osób z RCC podczas terapii sorafenibem oraz u 7% i 18% chorych z RCC i STS przyjmujących pazopanib [20,42-44]. Niedoczynność tarczycy jest powikłaniem odwracalnym i zanika po odstawieniu TKI. Jednak w przypadku terapii sunitynybem, 36 % pacjentów doświadczało trwałych zaburzeń gospodarki hormonalnej [42]. U 69% leczonych sunitynybem, rozwijała się także nadczynność przytarczyc [44].

Do tej pory najlepiej poznano i opisano wpływ sunitynybu na funkcje gruczołu tarczowego. Podwyższony poziom TSH zauważa się po 4-10 tygodniach lub nawet po kilku latach od rozpoczęcia terapii sunitynybem [29,45,46]. Mechanizm powstawania zaburzeń czynności tarczycy indukowanych sunitynybem, nie został do końca wyjaśniony. Według niektórych autorów są one wynikiem uszkodzeń naczyń włosowatych gruczołu tarczowego, a w następstwie również tkanki tarczycowej, co potwierdza zmniejszenie objętości gruczołu tarczowego widoczne w badaniu ultrasonograficznym i tomografii komputerowej [25,29,34,42,43,45]. Wpływ

sunitynibu na funkcjonowanie gruczołu tarczowego próbowano także wyjaśnić zaburzeniami metabolizmu tyroksyny i trójjodotyroniny [45]. Według Mannavol'a i wsp. [47] niedoczynność tarczycy jest skutkiem zaburzeń wychwyty jodu. Może to potwierdzać fluktuacja poziomu jodu w czasie cyklu leczenia – spada on stopniowo w trakcie 4 tygodni stosowania leku, po czym wzrasta w okresie 2-tygodniowej przerwy. Ponadto, w ciągu 60 dni po zakończeniu terapii sunitynibem, wartości TSH osiągają prawidłowy poziom [47]. Zaburzenia wychwyty jodu mogą być wynikiem hamowania symportera sodowo-jodowego (NIS ang. *Sodium/Iodide Symporter*) przez fluor, obecny w cząsteczce sunitynibu. Jon fluoru, tak jak inne aniony jednowartościowe, może kompetytywnie hamować symporter sodowo-jodowy, a w ten sposób również wychwyty jodu. Hipoteza ta wymaga jednak dodatkowych badań, ponieważ właściwy poziom fluoru u leczonych pacjentów wydaje się ją podważać. Inni autorzy tłumaczą uszkadzające działanie sunitynibu na komórki tarczycy hamowaniem peroksydazy, niezbędnej do syntezy hormonów tarczycy [42,43].

Niedoczynność tarczycy, indukowana sunitynibem, wydaje się być powikłaniem, którego ryzyko wystąpienia wzrasta wraz z czasem trwania terapii. Obserwowano ją u 18%, 29% i 90% pacjentów otrzymujących sunitynib odpowiednio przez 9, 12 i 24 miesiące [43].

W celu uniknięcia ciężkich, zagrażających życiu powikłań, zalecana jest okresowa kontrola czynności tarczycy [47]. Testy funkcji tarczycy należy wykonywać przed rozpoczęciem leczenia, a także w 28. dniu każdego cyklu terapii [29,43,44,48]. Według Amerykańskiego Stowarzyszenia Tarczycowego (ATA, ang. *American Thyroid Association*), terapia zastępcza małymi dawkami lewotyroksyny jest wskazana u pacjentów, u których poziom frakcji wolnej tyroksyny jest niski, a wartość TSH wynosi ok. 10 mIU/l, lub wartość TSH wynosi ok. 10 mIU/l i jednocześnie obserwuje się objawy niedoczynności (zmęczenie, wzrost masy ciała, nietolerancja zimna, zaparcia) [39,45]. Wyższą dawkę hormonów zaleca się pacjentom, którzy doświadczali w przeszłości zaburzeń funkcji tarczycy [29].

Oprócz wpływu sunitynibu na funkcje gruczołu tarczowego, badania wykazały także istotny wpływ tego leku na poziom glukozy we krwi. U 19% pacjentów sunitynib powodował hipoglikemię, a u 15% pacjentów hiperglikemię, przy czym działanie to było odwracalne po odstawieniu leku [44,49]. Efekt hipoglikemiczny

sunitynibu był na tyle silny, że u chorych na cukrzycę niejednokrotnie można było zredukować dawki lub całkowicie zrezygnować z leczenia przeciwcukrzycowego [50-52]. Zaobserwowano również zagrażającą życiu hipoglikemię u pacjenta, u którego nie stwierdzono w wywiadzie cukrzycy [53].

Działanie hipoglikemiczne może wynikać z hamującego wpływu sunitynibu na kinazy PDGFR i c-Kit. Kinaza c-Kit reguluje proliferację, przeżycie oraz prawidłowe działanie komórek beta wysp trzustkowych. Mutacja genu c-Kit, prowadząca do spadku aktywności kinazy, powoduje zaburzenia wydzielania insuliny oraz metabolizmu glukozy, w efekcie których dochodzi do rozwoju cukrzycy [54,55]. Z kolei czynnik wzrostu komórek macierzystych (SCF, ang. *stem cell factor*), będący ligandem receptora c-Kit, kontroluje wzrost i przeżycie mastocytów, a także uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin, przez co przypuszczalnie bierze udział w patogenezie wielu chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy typu 1. Zahamowanie szlaków sygnałowych aktywowanych przez SCF, przy udziale inhibitorów kinazy c-Kit, może zatem wpływać na powstawanie i przebieg cukrzycy typu I. Za działanie hipoglikemiczne prawdopodobnie odpowiada blokowanie obu szlaków sygnałowych, przy czym istotnie większą rolę odgrywa hamowanie kinazy PDGFR [51]. Niektórzy autorzy sugerują, iż sunitynib może ponadto wpływać na insulinooporność poprzez interakcję z szlakiem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) [49,52,56]. Zakłada się także istnienie niepoznanych dotąd kinaz tyrozynowych, których hamowanie może powodować obniżenie stężenia glukozy we krwi [56,58].

Istotny wpływ sunitynibu na stężenie glukozy we krwi zarówno u pacjentów z cukrzycą jak i z prawidłową glikemią, wymaga szczególnej uwagi. Zwłaszcza u pacjentów charakteryzujących się prawidłową glikemią, znaczne obniżenie poziomu glukozy we krwi może pociągać za sobą poważne konsekwencje, a nawet prowadzić do stanu zagrożenia życia. Dlatego też uzasadnione i konieczne wydaje się być monitorowanie stężenia glukozy u wszystkich pacjentów leczonych sunitynibem w trakcie całego czasu trwania terapii [52,56,57].

Wpływ innych inhibitorów VEGFR na metabolizm glukozy wyjaśniany jest m.in.: zanikiem unaczynienia wysp trzustkowych, regulacją insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) lub obniżeniem wychwyty glukozy [29,42]. Ponieważ wpływ ten może być róż-

nicowany u pacjentów, należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania tych leków zarówno u osób zdrowych, jak i cierpiących na cukrzycę typu I i II.

4. Zaburzenia ze strony OUN

Ciężkim następstwem nadciśnienia złośliwego jest zaburzenie krążenia mózgowego nazywane **zespołem odwracalnej tylnej leukoencefalopatii** (RPLS, ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*). To poważne, choć rzadkie powikłanie, występuje u 0,1-1% pacjentów leczonych sorafenibem oraz 0,2% chorych przyjmujących sunitynib [12,14,23,29]. Do objawów RPLS zalicza się: bóle głowy, drgawki, zaburzenia widzenia, utratę wzroku (również ślepotę korową), senność, splątanie, opóźnienie reakcji, przeważnie nadciśnienie oraz odwracalny obrzęk tylnej części głowy [12,14,20,23,25,29]. Ze względu na korelację między RPLS i encefalopatią nadciśnieniową oraz uszkodzeniami śródbłonna, prowadzącymi do nieszczelności bariery krew-mózg, ogniskowego zapalenia mózgu i skurczu naczyń, podejrzewa się związek jej występowania z zahamowaniem aktywności szlaków sygnałowych VEGF i PDGF [25,29]. RPLS jest przypuszczalnie efektem zniszczenia komórek śródbłonna naczyń mózgowych oraz zakłócenia autoregulacji funkcji naczyń mózgowych, na skutek niedoboru VEGF, który jest konieczny do zachowania integralności spłotu naczyń. Ponadto, chorzy z RCC, leczeni inhibitorami VEGFR, u których stwierdzono przerzuty do mózgu, byli bardziej narażeni na śmiertelne epizody krwotoków wewnątrzczaszkowych [29].

5. Zaburzenia dermatologiczne

Najczęstszym powikłaniem w obrębie skóry jest **zespół ręka-stop** (HFSR, ang. *Hand-Foot Skin Reaction*), czyli erytrodyzestezja stopowo-podeszwowa [23,59,60]. Występuje ona u 27,9% pacjentów leczonych aksytynibem, u 18% (RCC) i < 1% (STS) osób otrzymujących pazopanib, u 19% chorych przyjmujących sunitynib oraz u 34% pacjentów podczas terapii sorafenibem, przy czym <10% chorych doświadcza jej ciężkiej postaci (3. lub 4. stopnia wg CTCAE) [19,20,59,60,61]. Powikłanie to negatywnie wpływa na jakość życia chorego, znacznie utrudniając codzienne funkcjonowanie oraz wykonywanie podstawowych czynności. Nie powoduje zagrożenia życia, ale często prowadzi do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia, co niekorzystnie rzutuje na efekty terapii. [23,62].

HFSR charakteryzuje się zaczerwienieniem i obrzękiem palców dłoni i stóp – części ciała szczególnie narażonych na uszkodzenia mechaniczne [63]. Pierwsze objawy w postaci dyzestezji (nieprawidłowych wrażeń czuciowych) oraz mrowienia i drętwienia (parestezji) obserwuje się w ciągu 2-6 tygodni od rozpoczęcia terapii [23,60]. Początkowo pacjent odczuwa łagodne objawy, pojawiają się pęcherze w okolicach narażonych na duży nacisk i tarcie (pięty, czubki palców), wokół których może tworzyć się otoczka rumieniowa [62]. Czasami zajęte są również boczne powierzchnie stóp i palców oraz wały paznokciowe z towarzyszącym łuszczeniem i stanem zapalnym. W kolejnej fazie objawy nasilają się i rozwijają się bolesna hiperkeratoza. Obserwowane zmiany dotyczą częściej stóp niż dłoni i są zależne od dawki [22,27,60,61,63].

Mechanizm powstawania tych zaburzeń nie jest do końca wyjaśniony. Analiza histologiczna skóry objętej zmianami, wykazała zaburzenia procesu dojrzewania komórek skóry, przejawiające się m.in. obrzękiem komórek warstwy kolczystej i dyskeratozą, co sugeruje apoptozę komórek oraz wyjaśnia powierzchniowe zmiany pęcherzowe [22]. W skórze właściwej występują łagodne nacieki o charakterze zapalnym oraz rozszerzenie naczyń krwionośnych [23]. Zarówno sorafenib, jak i sunitynib hamują kinazę c-Kit, ulegającą ekspresji na keratynocytach oraz kinazę PDGFR, obecną w fibroblastach oraz komórkach nabłonkowych. Hamowanie szlaków sygnałowych tych receptorów, biorących udział w procesach naprawczych oraz warunkujących prawidłowe funkcjonowanie nabłonka naczyń krwionośnych, może stanowić główną przyczynę rozwoju HFSR. Ponadto, uszkodzenia mechaniczne najbardziej narażonych powierzchni stóp i dłoni, dodatkowo pogarszają stan naczyń krwionośnych, co w efekcie może prowadzić do rozwoju obserwowanego stanu zapalnego [22,61]. Istotnym dla patogenezы HFSR może być również fakt, że w obrębie stóp i dłoni, stwierdza się duże zagęszczenie gruczołów ekrynowych, charakteryzujących się wysoką ekspresją hamowanych kinaz c-Kit i PDGFR [23,60]. Przypuszcza się jednak, iż do powstawania tego powikłania może przyczyniać się blokowanie przez sunitynib i sorafenib również innych kinaz, takich jak Flt-3 czy RET [61].

Przed wdrożeniem inhibitorów VEGFR należy dokonać szczegółowej oceny stanu skóry stóp i dłoni. Aby zminimalizować ryzyko rozwoju HFSR zalecane jest leczenie wszelkich zmian skórnych, które w przyszłości mogą przerodzić się w ciężkie i bolesne powi-

kłania. Bardzo istotna jest odpowiednia pielęgnacja skóry – nawilżanie, stosowanie emolientów, maści natłuszczających, preparatów z aloesem, mocznikiem, kwasem salicylowym i mleczanem amonu, jak również ochrona przed uszkodzeniami mechanicznymi (otarciami, naciskiem, ekstremalnymi temperaturami) [23,59,61,63,65]. Objawy stanu zapalnego wymagają zastosowania miejscowych glikokortykosteroidów i ustępują po czasowym przerwaniu terapii TKI. Można do niej powrócić, gdy stan skóry ulegnie poprawie [60,63].

Bardzo poważnym powikłaniem zażywania sorafenibu są **nowotwory skóry**, które rozwijają się u 6-7% chorych. U pacjentów obserwuje się rogowacenie słoneczne, rogowiaka kolczystokomórkowego, atypowego rogowiaka kolczystokomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry, niekiedy także raka podstawokomórkowego skóry [60,63]. Według dotychczasowych doświadczeń nowotwory te charakteryzują się łagodnym przebiegiem, a ewentualne przerzuty, czy też odnowa po chirurgicznym usunięciu, są niespotykane. Ponadto, istnieje możliwość regresji nowotworu w następstwie odstawienia sorafenibu.

Przypuszczalnie zmiany nowotworowe są następstwem długotrwałego stanu zapalnego lub innych uszkodzeń, które powstają podczas stosowania inhibitorów VEGFR. Poza tym, uważa się, że istotną rolę w patogenezie tych nowotworów odgrywa blokowanie kinazy BRAF, której mutacje stwierdza się w ok. 2/3 przypadków czerniaka złośliwego. Fakt ten wymusza stałą kontrolę stanu skóry pacjenta [60], a zaobserwowane potencjalne zmiany patologiczne powinny być usuwane zanim rozwiną się w bardziej zaawansowane stadia [63].

Istotnym powikłaniem związanym z terapią sunitynibem są przebarwienia włosów i skóry, które w stopniu łagodnym lub umiarkowanym dotyczą 16-41% pacjentów. Zmiany pigmentacyjne po sunitynibie obejmują: ciemnienie skóry, miejscową lub rozproszoną hipopigmentację i żółte przebarwienia. Intensywna żółta barwa skóry, wynikająca z koloru sunitynibu i jego metabolitu, pojawia się po ok. tygodniu leczenia i normalizuje się po ok. 2-3 tygodniach od zakończenia terapii [22,63]. Jej nasilenie zależy od dawki leku. Po ok. 5-6 tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki leku zdarzają się przypadki depigmentacji włosów, które wówczas przybierają kolor szary [27]. Podobne zaburzenia obserwowano u osób, zażywających sorafenib oraz pazopanib [20,32,60].

Prawdopodobny mechanizm powstawania zmian pigmentacyjnych wynika z oddziaływania sunitynibu na receptory c-Kit i SCF, zlokalizowane w melanocytach w mieszkach włosowych [22,29,60,63,64]. Elementem niezbędnym do syntezy melaniny jest MITF (czynniki transkrypcyjny związany z mikroftalmią, ang. *Microphthalmia-Associated Transcription Factor*). Ulega on aktywacji na drodze fosforylacji, regulowanej przez szlak sygnałowy SCF/Kit. Niedobór MITF na skutek zahamowania kinaz c-Kit i SCF, prowadzi do zaburzeń biosyntezy melaniny, co objawia się zmianami depigmentacyjnymi włosów [29].

Podczas leczenia sorafenibem, u 63% pacjentów obserwowano **wysypkopodobne łojotokowe zapalenie skóry**. Pojawiało się ono po ok. 1-2 tygodniach terapii w postaci rumieniowatej wysypki na twarzy i głowie, łuszczenia i łojotokowego zapalenia skóry. Objawy te przeważnie ustępowały samoistnie. [60].

U 26% pacjentów leczonych sorafenibem oraz 36% pacjentów przyjmujących sunitynib, występowało również zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Pierwsze objawy pojawiały się przed upływem 4. tygodnia terapii i przyczyniły się do modyfikacji dawki leków u 26% i 18% chorych otrzymujących odpowiednio sunitynib i sorafenib. Tymczasowe przerwanie leczenia przeciwnowotworowego było niezbędne w 9% przypadków podczas terapii sunitynibem oraz w 7% przypadków podczas terapii sorafenibem [60]. Działania niepożądane w obrębie jamy ustnej, takie jak: ból języka, zapalenie błony śluzowej, chryпка, ból gardła występowały również u pacjentów leczonych aksytynibem. Podobnie jak w przypadku sunitynibu i sorafenibu, nasilenie objawów zmniejszało się po zmianie schematu dawkowania lub na skutek czasowego zaprzestania leczenia [28].

Innym częstym działaniem niepożądanym inhibitorów kinazy VEGFR są krwawienia pod paznokciowe. Doświadcza ich 30% pacjentów otrzymujących sunitynib oraz ponad 60% osób leczonych sorafenibem. Rozwijają się po upływie ok. 2-4 tygodni od rozpoczęcia terapii i objawiają się jako czarne lub czerwone linie pod płytką paznokciową. Najczęściej nie wymagają jednak zmiany dawki TKI, przerwania leczenia, ani terapii wspomagającej [60].

Do tej pory nie zostały przeprowadzone badania, które oceniałyby wpływ inhibitorów kinaz tyrozynowych na proces gojenia ran. Wiadomo jednak, że angiogeneza odgrywa kluczową rolę w wielu procesach naprawczych [23,29]. Stąd też można przypuszczać, iż

blokowanie szlaków sygnałowych VEGF za pomocą inhibitorów VEGFR, będzie negatywnie wpływać na gojenie ran [25]. Wpływ ten może tłumaczyć także ścisła zależność pomiędzy angiogenezą a procesem krzepnięcia. VEGF aktywuje czynnik tkankowy (TF, ang. *Tissue Factor*), który ulega ekspresji w śródbłonku naczyń i odpowiada za regulację procesu formowania skrzepu – syntezy trombiny z protrombiny, a następnie przekształcenia fibrynogenu w fibrynę. Obniżenie śródbłonkowej produkcji TF, wskutek zahamowania aktywności VEGF, może zatem prowadzić do zaburzeń krzepnięcia i wydłużenia czasu gojenia się ran [24].

U pacjentów przed dużym zabiegiem chirurgicznym należy czasowo (od 24 h dla aksytynibu do 7 dni dla pazopanibu) przerwać stosowanie inhibitorów VEGFR. Ponowne ich włączenie jest zależne od oceny stopnia zaawansowania gojenia ran [12,14,19,20]. Należy zachować ostrożność w stosunku do osób z trudno gojącymi się, przewlekłymi ranami, będącymi efektem niekontrolowanej cukrzycy, stanów zapalnych, bądź niewydolności naczyń. U tych pacjentów zahamowanie kinaz PDGFR i VEGFR może szczególnie utrudniać proces regeneracji tkanek [29].

Pozostałe skórne objawy toksyczności, występujące podczas stosowania inhibitorów VEGFR, obejmują

wysypkę, suchość skóry, łysienie, obrzęk twarzy oraz świąd [22,23,60,63].

Coraz szersze zastosowanie inhibitorów VEGFR w praktyce klinicznej pociąga za sobą potrzebę lepszego poznania i zrozumienia mechanizmów odpowiedzialnych za związane z nimi działania niepożądane. Szczególnej uwagi wymagają powikłania dotyczące układu sercowo-naczyniowego, gdyż w sposób istotny mogą wpływać na stan ogólny chorego, a nawet zagrażać jego życiu. Odpowiednio wczesne rozpoznanie objawów toksyczności i podjęcie działań, mających na celu ich opanowanie, nie tylko może poprawić funkcjonowanie i jakość życia pacjentów, ale również zwiększyć szansę powodzenia terapii przeciwnowotworowej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Katarzyna Sobańska
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji,
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego,
ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań
☎ (+48 61) 668 78 54
✉ sobanska.katarzyna@gmail.com

Piśmiennictwo

- Jarosz P, Woźniak B. Angiogeneza w chorobach nowotworowych. *Prz Med Uniw Rzesz Inst Leków* 2012;4:498-507.
- Sadlecki P, Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M. Rola angiogenezy w rozwoju nowotworów. *Prz Menopauz* 2010;1:28-31.
- Kajdaniuk D, Marek B, Fołtyn W i wsp. Naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF) w endokrynologii i onkologii. *Endokrynologia Polska* 2011;62(5):456-64.
- Wiśniewski T, Makarewicz R, Ziółkowska E i wsp. Angiogeneza nowotworowa - mechanizmy, czynniki regulujące, leki. *Onkologia Info* 2009;VI(5):172-8.
- Korpanty G, Sullivan LA, Smyth E i wsp. Molecular and Clinical Aspects of Targeting the VEGF Pathway in Tumors. *J Oncol* 2010;2010:1-12.
- Olsson A-K, Dimberg A, Kreuger J i wsp. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nature* 2006;7:359-71.
- Kowanetz M, Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathways: Therapeutic Prospective. *Clin Cancer Res* 2006;12:5018-22.
- Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of antitumour activity. *Nature* 2008;8:579-91.
- Gotink KJ, Verheul HMW. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis* 2010;13:1-14.
- Welti J, Loges S, Dimmeler S i wsp. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest* 2013;123(8):3190-200.
- Szala S. Angiogeneza i immunosupresja: jin i jang progresji nowotworów?. *Postepy Hig Med Dosw* 2009;63:598-612.
- Karta charakterystyki sunitynibu. European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf, data wejścia 15.12.2013.
- Kim S, Ding W, Zhang L i wsp. Clinical response to sunitinib as a multitargeted tyrosine-kinase inhibitor (TKI) in solid cancers: a review of clinical trials. *Onco Targets and Therapy* 2014;7:719-28.

14. Karta charakterystyki sorafenibu. European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf, data wejścia 16.12.2013.
15. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P i wsp. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7(10).
16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM i wsp. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312-8.
17. Bruix J, Raoul JL, Sherman M i wsp. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatol* 2012;57(4):821-9.
18. van Geel RM, Beijnen JH, Schellens JH. Concise drug review: pazopanib and axitinib. *Oncologist* 2012;17(8):1081-9.
19. Karta charakterystyki aksytynibu. European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf, data wejścia 09.01.2014.
20. Karta charakterystyki pazopanibu, European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf, data wejścia 09.01.2014.
21. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J i wsp. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010;28(6):1061-8.
22. Widakowich C, de Castro Jr G, de Azambuja E i wsp. Review: Side Effects of Approved Molecular Targeted Therapies in Solid Cancers. *The Oncologist* 2007;12:1443-55.
23. Lacouture ME, Lenihan DJ, Quaggin SE. Antiangiogenic Therapy: Tolerability and Management of Side Effects. The Angiogenesis Foundation http://www.angio.org/pdf/Angio_Poster_Final_6-30.pdf, data wejścia 21.03.2014.
24. Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7(6):475-85.
25. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788-95.
26. Schutz FAB, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. 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;30(8):871-7.
27. Favre S, Delbaldo C, Vera K i wsp. Safety, Pharmacokinetic, and Antitumor Activity of SU11248, a Novel Oral Multitarget Tyrosine Kinase Inhibitor, in Patients with Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(1):25-35.
28. Rugo HS, Herbst RS, Liu G i wsp. Phase I Trial of the Oral Antiangiogenesis Agent AG-013736 in Patients With Advanced Solid Tumors: Pharmacokinetic and Clinical Results. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5474-83.
29. Aparicio-Gallego G, Blanco M, Figueroa A i wsp. New Insights into Molecular Mechanisms of Sunitinib-Associated Side Effects. *Molec Cancer Therap* 2011;10(12):2215-23.
30. Alexandrescu DT, McClure R, Farzannmehr H, Dasanu CA. Secondary Erythrocytosis Produced by the Tyrosine Kinase Inhibitors Sunitinib and Sorafenib. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4047-8.
31. Orphanos GS, Ioannidis GS, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009; 48 964-70.
32. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM i wsp. Cardiac Toxicity of Sunitinib and Sorafenib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
33. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R i wsp. Cardiotoxicity Associated with the Tyrosine Kinase Inhibitor Sunitinib. *Lancet* 2007;370(9604):2011-9.
34. Force T, Krause DS, Van Etten R. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature* 2007;7:332-44.
35. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS i wsp. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Failure* 2011;13:1-10.
36. 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.
37. van Heeckeren WJ, Oritz J, Cooney MM i wsp. Hypertension, Proteinuria, and Antagonism of Vascular Endothelial Growth Factor Signaling: Clinical Toxicity, Therapeutic Target, or Novel Biomarker? *J Clin Oncol* 2007;25(21):2993-5.
38. Maitland ML, Moshier K, Imperial J i wsp. Blood pressure (BP) as a biomarker for sorafenib (S), an inhibitor of the vascular endothelial growth factor (VEGF) signalling pathway. *J Clin Oncol* 2006;24(18S):2035.
39. Schiller JH, Larson T, Ou S-HI i wsp. Efficacy and Safety of Axitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3836-41.
40. Lenihan DJ. Tyrosine Kinase Inhibitors: Can Promising New Therapy, Associated, with Cardiac Toxicity Strengthen the Concept of Teamwork? *J Clin Oncol* 2008;26(32):5154-5.
41. Sica DA. Angiogenesis Inhibitors and Hypertension: An Emerging Issue. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1329-31.
42. Lodish MB, Atratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R233-R244.
43. Torino F, Corsello SM, Longo R i wsp. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:219-28.
44. Lodish MB. Kinase Inhibitors: Adverse Effects Related to the Endocrine System. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1-10.
45. Kappers MHW, van Esch JHM, Smedts FMM i wsp. Sunitinib-Induced Hypothyroidism is due to Induction of Type 3 Deiodinase Activity and Thyroidal Capillary Regression. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):3087-94.

46. Wolter P, Stefan C, Decallonne B i wsp. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008;99:448-54.
47. Mannavola D, Coco P, Vannucchi G i wsp. A Novel Tyrosine-Kinase Selective Inhibitor, Sunitinib, Induces Transient Hypothyroidism by Blocking Iodine Uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3531-4.
48. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P i wsp. Hypothyroidism in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81-3.
49. Billemont B, Medioni J, Taillade L i wsp. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008;99:1380-2.
50. Templeton A, Brändle M, Cernyt T i wsp. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19(4):824-5.
51. Louvet C, Szota GL, Langa J i wsp. Tyrosine kinase inhibitors reverse type 1 diabetes in nonobese diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(48):18895-900.
52. Sobańska K, Szałek E, Karbownik A i wsp. Efekt hipoglikemiczny sunitynibu. *Farm Wsp* 2013;6:18-22.
53. Lee Y, Jung HS, Choi HJ i wsp. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: A case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e68-e70.
54. Krishnamurthy M, Ayazi F, Li J i wsp. c-Kit in early onset of diabetes: a morphological and functional analysis of pancreatic beta-cells in c-KitW-v mutant mice. *Endocrinology* 2007;148(11):5520-30.
55. Feng ZC, Li J, Turco BA i wsp. Critical role of c-Kit in beta cell function: increased insulin secretion and protection against diabetes in a mouse model. *Diabetologia* 2012;55(8):2214-25.
56. Oh JJ, Hong SK, Joo YM i wsp. Impact of Sunitinib Treatment on Blood Glucose Levels in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42(4):314-7.
57. Szałek E, Karbownik A, Sobańska K i wsp. The pharmacokinetics and hypoglycaemic effect of sunitinib in the diabetic rabbits. *Pharmacol Rep* 2014;66(5):892-6.
58. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ i wsp. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17(3):197-202.
59. Harandi A, Zaidi AZ, Stocker AM i wsp. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *J Oncol* 2009;1-14.
60. Balagula Y, Lacouture ME, Coltair JA. Dermatologic Toxicities Targeted Anticancer Therapies. *J Support Oncol* 2010;8(4):149-61.
61. Chu D, Lacouture ME, Fillos T i wsp. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2008;47:176-86.
62. Tsai K-Y, Yang C-H, Kuo T-T i wsp. Hand-Foot Syndrome and Seborrheic Dermatitis-Like Rash Induced by Sunitinib in a Patient With Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(36):5786-8.
63. Gutzmer R, Wollenberg A, Ugurel S i wsp. Cutaneous Side Effects of New Antitumor Drugs. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(8):133-40.
64. Sideras K, Menefee ME, Burton JK i wsp. Profound Hair and Skin Hypopigmentation in an African American Woman Treated with the Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor Pazopanib. *J Clin Oncol* 2010;28(19):e312-e313.
65. Baas JM, Krens LL, Guchelaar H-J i wsp. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012;38:505-14.