

Aksytynib – lek bezpieczny czy nie? *Axitinib – is it safe or not?*

Agnieszka Szczecińska¹, Agnieszka Karbownik²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu;

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Aksytynib jako lek przeciwnowotworowy będący inhibitorem kinaz tyrozynowych jest zarejestrowany do leczenia zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego u osób dorosłych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Najczęściej obserwuje się działania niepożądane w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, nudności). Terapia aksytynibem wiąże się również z wysokim ryzykiem wystąpienia u pacjentów nadciśnienia tętniczego, nadmiernego zmęczenia, utraty apetytu, anemii i dysfonii. Ponadto bardzo często obserwuje się powikłania dermatologiczne w postaci zespołu erythrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypki i suchości skóry. Badania kliniczne wskazują na możliwość zastosowania leku w innych chorobach nowotworowych. (*Farm Współ 2018; 11: 15-20*)

Słowa kluczowe: aksytynib, działania niepożądane

Summary

Axitinib is a anti-cancer drug from the tyrosine kinase inhibitors group that is registered for the treatment of advanced renal cell carcinoma in adults after failure of the previous treatment. The most common adverse effects include gastrointestinal disorders (diarrhea, nausea). The therapy with axitinib is also associated with high risk of hypertension, excessive fatigue, loss of appetite, anemia and dysphonia. Moreover some cases of palmar-plantar erythrodysesthesia have been observed. Clinical trials indicate a possibility of using this drug in other cancer diseases. (*Farm Współ 2018; 11: 15-20*)

Keywords: axitinib, drug adverse effects

Wykaz skrótów:

mRCC (ang. *metastatic renal cell carcinoma*) – przerzutowy rak nerkowokomórkowy

VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń

HFSR (ang. *hand-foot skin reaction*) – zespół reakcji skórnej ręka-stopą

PPE (ang. *palmar-plantar erythrodysesthesia*) - zespół erythrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

TKIs (ang. *tyrosine kinase inhibitors*) – inhibitory kinaz tyrozynowych

NSCLC (ang. *non-small-cell lung carcinoma*) – niedrobnokomórkowy rak płuc

VEGFR (ang. *receptor for vascular endothelial growth factor*) – receptor czynnika wzrostu śródbłonna naczyń

VEGFR-TKIs (ang. *vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors*) – inhibitory kinaz tyrozynowych hamujące receptory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna

Wstęp

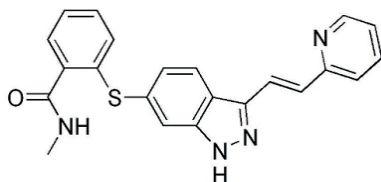
Aksytynib (Inlyta®) to doustny lek przeciwnowotworowy, będącym silnym i selektywnym inhibitorem

kinaz tyrozynowych (TKIs) receptorów VEGFR-1,-2,-3, który wpływa na zahamowanie procesu angiogenezy oraz, jak wykazały badania, zmniejsza ryzyko

przerzutów i wzrost guza [1]. Aktytynib jest wykorzystywany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (mRCC) u pacjentów, u których nie zaobserwowano poprawy po wcześniejszym leczeniu sunitynibem lub cytokiną [2].

Opisano w literaturze przypadek mężczyzny cierpiącego na mRCC z współistniejącą zaawansowaną niewydolnością nerek, u którego padanie aktytynibu nie wywołało poważnych działań niepożądanych. Pacjent ten był wcześniej leczony innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych oraz ewerolimusem, niestety bezskutecznie. Przypadek ten pokazuje, że aktytynib może stanowić opcję terapeutyczną u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek [3].

Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) zalicza się do grupy ważnych białek sygnalizacyjnych. Połączenie się VEGF z receptorami o aktywności kinazy tyrozynowej warunkuje m.in. tworzenie nowych naczyń krwionośnych i regulację ich przepuszczalności [4]. Aktytynib, blokując kinazy tyrozynowe receptorów VEGF, powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych i procesu powstawania nowych naczyń. W związku z tym, guz przestaje być zaopatrywany w tlen i składniki odżywcze niezbędne do jego wzrostu [5].



Rycina 1. Wzór strukturalny cząsteczki aktytynibu [6]
Figure 1. The molecular structure of axitinib [6]

Skuteczność aktytynibu była oceniana również w wielu badaniach u pacjentów z innymi typami nowotworów, np. rakiem płuc, tarczycy, zaawansowanym nowotworem wątroby, jak i czerniakiem. Tabela I. zawiera wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo aktytynibu w wyżej wymienionych nowotworach.

Aktytynib, podobnie jak inne TKIs, jest lekiem dobrze tolerowanym przez pacjentów. Analiza raportowanych działań niepożądanych (dane z badań klinicznych faz I-III) u 3655 pacjentów, wskazuje jako najczęstsze powikłania: biegunkę, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, wymioty, spadek apetytu oraz

występowanie zespołu erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej (PPE) [2].

Do klasyfikacji onkologicznych działań niepożądanych służy skala CTCAE (ang. *common terminology criteria for adverse events*), określająca stopień nasilenia poszczególnych powikłań. Skala CTCAE precyzuje 5 poziomów ciężkości objawów (Tabela II) [7].

Tabela II. Skala CTCAE

Table II. The CTCAE scale

Stopień	Nasilenie działania niepożądanego
1.	Łagodne
2.	Umiarkowane
3.	Ciężkie
4.	Mogące zagrażać życiu
5.	Powodujące zgon

Nadciśnienie tętnicze

Analiza danych 1148 chorych z 10 badań klinicznych (fazy II i III), cierpiących przede wszystkim na RCC, ale także inne nowotwory przeprowadzona przez Qi i wsp. [8] wykazała, że terapia aktytynibem obarczona jest 40,1% ryzykiem nadciśnienia tętniczego wszystkich stopni. Co więcej, we wszystkich analizowanych próbach klinicznych odnotowano przypadki nadciśnienia stopnia 3. i 4. (łącznie 13,1%), które stanowiły zagrożenie dla bezpieczeństwa prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego.

Chcąc odpowiedzieć na pytanie czy stopień indukcji nadciśnienia tętniczego u chorych zależy od rodzaju nowotworu, dokonano porównania przypadków wystąpienia hipertensji u pacjentów z mRCC oraz u chorych, u których zdiagnozowano inne nowotwory. Analiza wykazała, że częstotliwość wystąpienia wszystkich stopni nadciśnienia u pacjentów z mRCC leczonych aktytynibem wyniosła 57,6%, a w 3. i 4. stopniu nasilenia powikłanie to dotyczyło 26,1% pacjentów. W przypadku chorych z innymi nowotworami (przerzutowym czerniakiem, przerzutowym rakiem piersi, zaawansowanym NSCLC, rakiem trzustki) nadciśnienie tętnicze wszystkich stopni oraz w 3.-4. stopniu występowało odpowiednio u 28,4% i 7,2% chorych. Zatem znacznie częściej nadciśnienie tętnicze rozwija się wśród chorych na mRCC leczonych aktytynibem.

Doniesienia naukowe jednoznacznie wskazują, że wśród badanych TKIs ukierunkowanych na VEGFR (tj. sorafenib, sunitynib, aktytynib, wandetanib i pazopanib), największym ryzykiem wystąpienia hipertensji

Tabela I. Przykłady badań dotyczących wykorzystania aktywności w innych nowotworach z uwzględnieniem wybranych działań niepożądanych
 Table I. Examples of studies on the use of axitinib in other cancers including selected adverse effects

Badanie	Faza badania	Pacjenci	Schemat dawkowania aktywności	Punkty końcowe badania klinicznego	Działania niepożądane
Cohnen EE. i wsp. (2008) [17]	II	<ul style="list-style-type: none"> – zaawansowany rak tarczycy – pęcherzykowy (n = 15), brodawkowy (n = 30), anaplastyczny (n = 2) rdzeniowy (n = 11), inny (n = 2) – ≥ 18 r. ż. – choroba niekontrolowana przez I albo w przypadku, gdy terapia 131 I jest nierekomendowana – n = 60 (K = 25, M = 35) 	<ul style="list-style-type: none"> – doustnie w dawce początkowej 5 mg 2/dobę. Gdy DN st. < 2 – zwiększenie dawki do 7 mg 2/dobę podawanych w ciągu kolejnych dwutygodniowych cykli – następnie do 10 mg 2/dobę, jeżeli nie obserwowano ciśnienia krwi powyżej 150/90 mmHg – u pacjentów z DN st. 2 lub wyżej – 3 mg 2/dobę a następnie 2 mg 2/dobę w razie konieczności 	<ul style="list-style-type: none"> – średnia PFS = 18,1 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> – zmęczenie łącznie (50%) – ≥ 3 st. (5%) – biegunka łącznie (48%) – ≥ 3 st. (3%) – nudności łącznie (33%) – anoreksja łącznie (30%) – nadciśnienie tętnicze łącznie (28%) – ≥ 3 st. (12%) – zapalenie jamy ustnej łącznie (25%)
Schiller J.H. i wsp. (2009) [18]	II	<ul style="list-style-type: none"> – NSCLC postać przerzutowa (stadium IV lub nawracająca) lub lokalnie zaawansowana z wysiękiem opłucnowym złośliwym – ≥ 18 r. ż. – n = 32 (K = 13, M = 19) 	<ul style="list-style-type: none"> – dawka początkowa 5 mg 2/dobę – dawka mogła być zwiększona do 10 mg 2/dobę, jeżeli nie odnotowano DN st. ≥ 3 w ciągu dwóch tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> – ORR = 9% – n = 3 – PR – średnie OS = 14,8 miesiąca – całkowite średnie PFS = 4,9 mies. 	<ul style="list-style-type: none"> – zmęczenie 1/2 st. (50%) – 3 st. (22%) – anoreksja 1/2 st. (50%) – biegunka 1/2 st. (41%) – 3 st. (3%) – nudności 1/2 st. (34%) – chryпка 1/2 st. (28%) – nadciśnienie 1/2 st. (22%) – 3 st. (9%) – anemia 1/2 st. (31%)
Fruehauf J. i wsp. (2011) [19]	II	<ul style="list-style-type: none"> – pacjenci z przerzutową postacią czerniaka – pacjenci, którzy otrzymali nie więcej niż 1 terapię ogólnoustrojową przeciwko zmianom przerzutowym – ≥ 18 r.ż. – n = 32 (K = 15, M = 17) 	<ul style="list-style-type: none"> – doustnie w dawce 5 mg 2/dobę co 12 h w 4-tygodniowym cyklu leczenia – gdy brak odpowiedzi na terapię i nie obserwowano DN st. ≥ 2 – zwiększenie dawki o 20% 	<ul style="list-style-type: none"> – ORR = 18,8% – średni PFS = 3,9 mies. – średni OS = 6,6 mies. – n = 6 – okres stabilnej choroby co najmniej 16 tyg. – n = 1 – PR – n = 3 – stabilna choroba < 16 tyg. – n = 14 – progresja choroby 	<ul style="list-style-type: none"> – zmęczenie łącznie (59,4%) – 3/4 st. (21,9%) – nadciśnienie łącznie (43,8%) – 3/4 st. (9,4%) – chryпка łącznie (34,4%) – biegunka łącznie (31,3%) – anemia łącznie (21,9%) – trombocytopenia łącznie (15,6%)

McNamara MG, i wsp. (2015) [20]	II	- HCC nieoperacyjny i/ lub przerzutowy - n = 30 (K = 9, M = 21)	- początkowo 5 mg 2/dobę podawany podczas jedzenia w cyklu 28 dniowym - dawkowany w przedziale od 2 do 10 mg 2/dobę w zależności do tolerancji leku	- średni OS = 7,1 mies. - średni PFS = 3,6 mies.	- anoreksja 1/2 st.(63,4%) 3 st. (3,3%) łącznie (66,7%) - biegunka 1/2 st.(46,7%) 3 st. (10%) łącznie (56,7%) - zmęczenie. 1/2 st. (46,7%) 3 st. (3,3%) łącznie (50%) - nadciśnienie 1/2 st. (20%) 3 st. (16,7%) łącznie (36,7%)
Locati LD. i wsp. (2014) [21]	II	- przerzutowy lub nieoperacyjny miejscowo zaawansowany rak tarczycy typu różniowego bądź zróżnicowany - ≥ 18 r.ż. - ≥ 1 RECIST - n = 52 (K = 24, M = 28)	- dawka początkowa 5 mg 2/dobę podawana razem z jedzeniem - gdy brak DN st. > 2 – zwiększenie dawki do 7 mg 2/dobę lub do 10 mg 2/dobę - gdy DN st. > 3 – przerwanie podawania leku i/lub zmniejszenie dawki do 3 mg 2/dobę bądź nawet do 2 mg 2/dobę	- całkowity ORR = 35% - średnie PFS = 16,1 mies. - średnie OS = 27,2 mies.	- biegunka łącznie (60%) 3 st. (10%) - nadciśnienie łącznie (54%) 3 st. (10%) - zmęczenie łącznie (48%) 3 st. (12%) - spadek apetytu łącznie (37%) 3 st. (6%) - limfopenia łącznie (57%) 3 st. (10%)
Algazi AP. i wsp. (2015) [22]	II	- potwierdzony IV stopień zaawansowania czerniaka lub III nieoperacyjny stopień - mutacja BRAF - n = 38 (K = 12, M = 26)	- dawka początkowa 5 mg doustnie 2/dobę przez 14 dni cyklu 21 dniowego - cykl ≥ 2 – w dniu 1 karboplatyna (AUC = 5), paklitaksel (175 mg·m ⁻²) i aktytynib dawkowany tak jak przez 14 dni 1 cyklu - jeżeli P skończył ≥ 6 cykli – aktytynib w monoterapii	- średnie PFS = 8,7 mies. - średnie OS = 14 mies.	- nadciśnienie tętnicze łącznie (47%) 3 st. (16%) - neutropenia łącznie (32%) 3 st. (11%) 4 st. (11%) - trombocytopenia łącznie (32%) 3 st. (5%) - anemia łącznie (21%) 3 st. (3%) - zapalenie błony śluzowej jamy ustnej łącznie (16%) 3 st. (3%)

PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie wolne od progresji; TTP (ang. *time to progression*) – czas do wystąpienia progresji choroby; OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite; HCC(ang. *hepatocellular carcinoma*) – nowotwór złośliwy wątroby; ORR(ang. *overall response rate*) – całkowity odsetek odpowiedzi; PR(ang. *partial remission*) – częściowa remisja; RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie
DN – działanie niepożądane; K – kobiety; M – mężczyźni; Mies. – miesiąc; P – pacjenci; St. – stopień

obarczona jest terapia aktytynibem (40,1%). Mniejsze ryzyko indukcji nadciśnienia tętniczego obserwuje się podając sorafenib (23,4%), sunitynib (21,6%), pazopanib (35,5%), a także wandetanib (24,2%).

Przypadek ostrego zawału mięśnia sercowego

W literaturze został opisany przypadek 40 – letniego mężczyzny, u którego wystąpił ostry zawał serca tydzień po rozpoczęciu terapii aktytynibem. Jak wykazało badanie angiograficzne, prawa tętnica wieńcowa została zamknięta całkowicie przez skrzep krwi. U pacjenta nie zidentyfikowano żadnego czynnika ryzyka chorób układu sercowo – naczyniowego: nadciśnienia, cukrzycy ani podwyższonego stężenia cholesterolu [9].

Zaburzenia przewodzenia pokarmowego

Wymioty, biegunka, nudności o różnym stopniu nasilenia należą do częstych działań niepożądanych aktytynibu [10]. Randomizowane badanie III fazy, obejmujące 192 pacjentów otrzymujących aktytynib (10 mg/dobę) oraz 96 pacjentów leczonych sorafenibem (800 mg/dobę) przeprowadzone przez Hutson i wsp. [11] wykazało, że biegunka wszystkich stopni, jak i stopnia 3., występuje z większą częstością u leczonych aktytynibem niż u osób przyjmujących sorafenib (50% vs. 40%; 9% vs. 5%). Wyniki otrzymane przez Motzer i wsp. [12], którzy w badaniu III fazy oceniali m.in. bezpieczeństwo terapii aktytynibem i sorafenibem u chorych ze zdiagnozowanym mRCC również pokazują, że zastosowanie aktytynibu częściej powoduje biegunkę (wszystkich st. 54% vs. 52% i st. 3. 11% vs. 8%), wymioty (wszystkich st. 18% vs. 13% i st. 3. 1% vs. 0%) i nudności (wszystkich st. 30% vs. 19%, i st. 3. 2% vs. 1%).

Zmęczenie

Podczas terapii aktytynibem obserwuje się bardzo często zmęczenie. Li i wsp. [13] przeprowadzili metaanalizę, w której przeanalizowano występowanie zmęczenia po zastosowaniu TKIs hamujących receptory naczyniowego czynnika wzrostu śródbłonna (VEGFR-TKIs), tj. regorafenibu, kabozantynibu, lenwatynibu i aktytynibu. Łącznie do analizy zostało wyłączonych 4395 pacjentów (grupy badane i grupy placebo). Dla aktytynibu przeanalizowano 2 badania II fazy – pierwsze prowadzone przez Kang i wsp. (gr. badana = 133; gr. placebo = 68), a także przez Rini i wsp.

(gr. badana = 56; gr. placebo = 56). Metaanaliza wykazała, że częstotliwość występowania zmęczenia wszystkich stopni po aktytynibie (w grupie badanej i kontrolnej) wyniosła odpowiednio 32,8% i 26,7%, a wyższych stopni (3. i 4.) była niższa i kształtowała się na poziomie 4,8% (gr. badana) oraz 1,6% (gr. kontrolna). Aktytynib w porównaniu do regorafenibu, kabozantynibu i lenwatynibu cechował się mniejszą częstotliwością występowania zmęczenia (odpowiednio 32,8% vs. 42,2%; 40,7%; 59%), natomiast większą niż wandetanib (32,8% vs. 19,2%).

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej

Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPE), zwany również reakcją skórną ręka-stopą (HSFR) i charakteryzujący się zaczerwienieniem, zgrubieniem, jak i łuszczeniem się skóry dłoni i podeszw, w znacznym stopniu obniża jakość życia pacjentów. Jak wykazały badania, terapia aktytynibem obarczona jest również ryzykiem wystąpienia tego powikłania. Metaanaliza przeprowadzona przez Li i wsp. [14], pozwoliła na ocenę tego zjawiska wśród chorych leczonych za pomocą różnych TKIs, w tym aktytynibem. Przeanalizowano 21 badań klinicznych obejmujących w sumie 9952 pacjentów, w czym uwzględniono również dwa badania kliniczne II fazy dla aktytynibu. Wyniki metaanalizy pokazały, że częstotliwość występowania HFSR u pacjentów przyjmujących aktytynib (n = 189) wynosiła 33,3% i była większa niż w przypadku sorafenibu (49,5%) oraz regorafenibu (52,9%).

Dysfonia

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie III fazy (AXIS), którego celem było porównanie sorafenibu i aktytynibu, stosowanych u chorych cierpiących na mRCC wykazało, że dysfonia jest często występującym działaniem niepożądanym obu leków. Częstotliwość występowania tego rodzaju zaburzenia wśród leczonych aktytynibem była większa niż u pacjentów przyjmujących sorafenib (31% vs. 14%) [15]. Przeprowadzona przez Ueda i wsp. [16] analiza wyników badania AXIS wykazała, że w porównaniu do ogólnej populacji leczonych aktytynibem, dysfonię obserwowano częściej u Japończyków (68% vs. 31%).

Wyniki badań wskazują, że aktytynib jest alternatywą dla chorych z rakiem nerkowo-komórkowym, u których nie zaobserwowano poprawy po wcześniejszym leczeniu sunitynibem lub cytokiną, jednak

wymaga monitorowania w kierunku wyżej opisanych powikłań. Działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu TKIs nie należy bagatelizować ze względu na fakt, że wiążą się one niejednokrotnie z koniecznością redukcji dawki, wpływając ostatecznie na powodzenie terapii przeciwnowotworowej.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Agnieszka Szczecińska

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
UM w Poznaniu (Studenckie Koło Naukowe)

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-052 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 54

✉ ag.szczecinska12@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Albiges L, Gizzi M, Carton E i wsp. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(5):499-507.
2. Tzogani K, Skibeli V, Westgaard I i wsp. The European Medicines Agency Approval of Axitinib (Inlyta) for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma After Failure of Prior Treatment With Sunitinib or a Cytokine: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist.* 2015;20(2):196-201.
3. Nishida H, Fukuhara H, Yamagishi A i wsp. Sequential molecularly targeted drug therapy including axitinib for patient with end – stage renal failure and metastatic renal cell carcinoma. *Hemodial Int.* 2016;20(2):E1-4.
4. Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Podstawy terapii antyangiogennej u chorych na nowotwory. *Onkologia w praktyce klinicznej.* 2009;5(suplement A):A1-A14.
5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002406/WC500132191.pdf, data wejścia:10.10.2017 r.
6. Wzór aksytynibu, <http://www.drugdevelopment-technology.com/projects/axitinib-carcinoma/axitinib-carcinoma2.html>, data wejścia: 17.08.2017.
7. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm, data wejścia: 05.03.2018 r.
8. Qi WX, He AN, Shen Z i wsp. Incidence and risk of hypertension with a multi – targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta – analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):348-57.
9. Güre E, Günayd ZY, Karaođlanođl M i wsp. Acute myocardial infarction induced by axitinib. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2014;14(7):661.
10. Tan Q, Wang W, Long Y i wsp. Therapeutic effects and associated adverse events of multikinase inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(6):2275-80.
11. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S i wsp. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
12. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P i wsp. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552-62.
13. Li J, Gu J. Fatigue associated with newly approved vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: an up-to-date meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(5):807-16.
14. Li J, Gu J. Hand-foot skin reaction with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;119:50-8.
15. Rini BI, Escudier B, Tomczak P i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(98-7):1931-9.
16. Ueda T, Uemura H, Tomita Y i wsp. Efficacy and safety of axitinib versus sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from the global randomized Phase 3 AXIS trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(6):616-28.
17. Cohnen EE, Rosen LS, Vokes EE i wsp. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4708-13.
18. Schiller JH, Larson T, Limentani S. Efficacy and Safety of Axitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Results From a Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(23):3836-41.
19. Fruehauf J, Lutzky J, McDermott D i wsp. Phase II Study of Axitinib, a Selective Second-Generation Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptors 1, 2, and 3, in Patients with Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2011;17(23):7462-70.
20. McNamara MG, Le LW, Horgan AM i wsp. A phase II trial of second-line axitinib following prior antiangiogenic therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2015;121(10):1620-7.
21. Locati LD, Licitra L, Agate L i wsp. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/ pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer.* 2014;120(17):2694-703.
22. Algazi AP, Cha E, Ortiz-Urda SM i wsp. The combination of axitinib followed by paclitaxel /carboplatin yields extended survival in advanced BRAV wild-type melanoma: results of clinical/ correlative prospective phase II clinical trial. *Br J Cancer.* 2015;112(8):1326-31.