



Пероральный прием ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов мишени рапамицина млекопитающих связан с кардиотоксическими эффектами

Asawaer M.,* Riaz I.bin, Carli S., Singh P.

Авторы:

Majid Asawaer, доцент клиники, Отдел медицинского образования, Университет штатов Среднего Запада (Midwestern University, адрес: 300 El Camino Real, Sierra Vista, AZ 85635), США

Irbaz bin Riaz, ординатор, Терапевтическое отделение, Аризонский университет (University of Arizona), США

Samuel Carli, ординатор, Терапевтическое отделение, Аризонский университет (University of Arizona), США

Parminder Singh, доцент, Медицинский факультет, Онкологический центр Аризонского университета (University of Arizona Cancer Center), Аризонский университет (University of Arizona), США

Резюме

Введение

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (ИМРМ) являются одними из наиболее часто используемых таргетных химиотерапевтических препаратов при лечении онкологических заболеваний. Как и при применении других лекарственных средств, их прием часто сопряжен с возникновением нежелательных явлений, в особенности связанных с неблагоприятным воздействием на сердце. Учитывая повышение выживаемости при использовании этих двух групп препаратов, предполагается, что перед лечащими врачами встанет вопрос об их рациональном применении и борьбе с побочными эффектами, развивающимися при более частом приеме этих лекарственных средств.

Цель

Всесторонний анализ литературы на предмет выявления нежелательного влияния пероральных ИТК и ИМРМ на сердечно-сосудистую систему. Предложены современные рекомендации по уменьшению неблагоприятного воздействия этих препаратов на сердце и сосуды, что поможет лечащим врачам успешнее бороться с возникающими побочными эффектами.

Материал и методы

Обзор официальных источников из медицинских баз данных PubMed и ClinicalTrials.gov. При поиске литературных источников использовали следующие термины: Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, Темсиролимус, Эверолимус. При этом в обзор вошли только 2 и 3 фазы клинических исследований, опубликованные на английском языке до 5 апреля 2013 г.

Результаты

При применении пероральных ИТК наиболее частым нежелательным явлением являлась артериальная гипертензия (АГ). Наибольшая частота возникновения АГ отмечалась при приеме Пазопаниба. У 32% пациентов, принимавших этот препарат, развивалась АГ 1-2 степеней согласно классификации Общих терминологических критериев неблагоприятных эффектов Национального института рака США (CTCAE), а у 6%, принимавших Пазопаниб, отмечалась АГ 3-4 степеней. Использование пероральных ИМРМ в большей степени приводило к возникновению метаболических нарушений, включая гипертриглицеридемию и гипергликемию, особенно при приеме Эверолимуса.

Заключение

Применение пероральных ИТК и ИМРМ нередко сопряжено с возникновением кардиотоксических побочных эффектов.

Ключевые слова:

пероральные ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих, нежелательные явления, сердце.

Tyrosine kinase inhibitors and mammalian target of rapamycin inhibitors related to cardiac toxicity

Asawaer M.*, Riaz I.bin, Carli S., Singh P.

Authors:

Majid Asawaer, MD, Clinical Assistant Professor, Division of Medical Education, Midwestern University, 300 El Camino Real, Sierra Vista, AZ 85635, USA

Irbaz bin Riaz, MD, Internal Medicine Resident, Internal Medicine Department, University of Arizona, USA

Samuel Carli, MD, Internal Medicine Resident, Internal Medicine Department, University of Arizona, USA

Parminder Singh, MD, Assistant Professor, Department of Medicine, University of Arizona Cancer Center, University of Arizona, USA

Abstract

Background

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and mammalian target of rapamycin inhibitors (mTORIs) are emerging as one of the most commonly used targeted chemotherapeutic agents in cancer treatment. As with any other medication, adverse effects are not uncommon, especially cardiac adverse effects. Given the improved survival with the use of these medications, it is anticipated that primary care providers are going to manage them and deal with the adverse effects they developed from using these medications more frequently.

Aim

We reviewed comprehensively the cardiovascular adverse effects of the oral TKIs and mTORIs. In addition, we offered the current recommendations regarding management of these cardiovascular adverse effects to help the primary care providers manage these side effects.

Methods and Materials

A formal literature review of PubMed and ClinicalTrials.gov using the following terms: "sunitinib, sorafenib, pazopanib, temsirolimus, and everolimus" was used, with only phase 2 and 3 clinical trials in English language and published up to April 5, 2013 were consider in this review article.

Results

We found that hypertension is the most commonly reported adverse effect with the use of TKIs. Pazopanib was associated with the highest incidence of hypertension. 32% of the patients who received pazopanib developed grade 1/2 hypertension and 6% developed grade 3/4 hypertension. The use of oral mTORIs was associated more with endocrinological derangements including hypertriglyceridaemia and hyperglycaemia, especially with everolimus usage.

Conclusion

It is not uncommon to see cardiac adverse effects with the usage of oral TKIs and mTORIs.

Keywords

Oral TKIs, mTORIs, adverse effects, cardiac

Сокращения:

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГИСО – гастроинтестинальная стромальная опухоль

ИМРМ – ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих

ИТК – ингибиторы тирозинкиназы

ЛЖ – левый желудочек

МРМ – мишень рапамицина млекопитающих

НЭО ПЖ – нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

НЯ – нежелательное явление

ПКК – почечно-клеточная карцинома

ПЭ – побочный эффект

СМТ – саркома мягких тканей

ФВ – фракция выброса

ФП – фибрилляция предсердий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭКГ – электрокардиография

Введение

В настоящее время две трети онкологических пациентов живут не менее 5 лет с момента установления диагноза. [1]. Такое повышение выживаемости привело к тому, что лечащие врачи этих пациентов и наблюдающие их терапевты стали сталкиваться с новыми проблемами. К примеру, они чаще имеют дело с пациентами, принимающими пероральные химиопрепараты, в т.ч. ингибиторы тирозинкиназы

(ИТК) и ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (ИМРМ). В настоящем обзоре обсуждаются кардиотоксические эффекты трех пероральных низкомолекулярных ИТК – Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, а также ИМРМ – Темсиролимус и Эверолимус. Приведенные данные могут быть использованы лечащими врачами и терапевтами для более успешной борьбы с возникающими побочными эффектами (ПЭ).

В эпоху таргетной противоопухолевой химиотерапии, ИТК и ИМРМ являются одними из наиболее часто используемых химиопрепаратов направленного действия. Эти новые лекарственные средства играют ключевую роль в передаче сигналов к росту, дифференцировке и миграции клеток, а также влияя на их восприимчивость к апоптотическим сигналам. Однако использование этой группы препаратов имеет ряд ограничений, в т.ч. связанных с развитием устойчивости, финансовыми затратами и нежелательными явлениями, развивающимися при их применении.

Материалы и методы

Анализировали официальные источники из медицинских баз данных PubMed и ClinicalTrials.gov. Поиск литературы производили с использованием следующих терминов: Сунитиниб, Сорафениб, Пазопаниб, Темсиrolimus, Эверолимус. В обзор вошли только результаты 2 и 3 фаз клинических исследований, завершённых и опубликованных на английском языке до 5 апреля 2013 г.

ИТК (Пазопаниб, Сорафениб, Сунитиниб)

Выделяют две группы тирозинкиназ: рецепторные (экстрацеллюлярные) и внутриклеточные (цитоплазматические и ядерные). Всего у человека обнаружены 56 рецепторных тирозинкиназ, которые могут быть отнесены к 19 различным семействам – AATYK, ALK, AXL, DDR, EGFR, EPH, FGFR, INSR, MET, MUSK, PDGFR, PTK7, RET, ROR, ROS, RYK, TIE, TRK и VEGFR. Помимо этого, имеются 32

внутриклеточные тирозинкиназы, относящиеся к 11 семействам – ABL, ACK, CSK, киназа фокальной адгезии (FAK), FES, FRK, JAK, SRC-A, SRC-B, TEC и SYK [2] (таблица 1).

Сунитиниб является ингибитором рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α и PDGFR β), рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3), рецепторов фактора стволовых клеток (KIT), Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3), рецепторов колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R), рецепторов нейротрофического глиального фактора (RET). В настоящее время Сунитиниб разрешен для применения при гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО) в случае прогрессирования заболевания или нечувствительности к Иматиниба мезилату, при распространенной почечно-клеточной карциноме (ПМК), а также при прогрессирующих высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы (НЭО ПЖ) у пациентов с неоперабельными, локально распространенными формами опухолей или метастатической болезнью [3].

Сорафениб ингибирует KIT, FLT3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR β и внутриклеточные серин/треонинкиназы – CRAF, BRAF и мутантную BRAF. В настоящее время одобрено применение этого препарата при неоперабельной гепатоцеллюлярной карциноме и распространенной ПМК, также продолжают исследования по возможности его применения при опухолях щитовидной железы и головного мозга [4].

Таблица 1

Перечень пероральных ИТК с их рецепторами-мишенями и опухолями, для лечения которых они разрешены к применению в настоящее время

ИТК	Тирозинкиназы-мишени	Новообразования-мишени
Сунитиниб	α -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β), рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), Fms-подобная тирозинкиназа-3 (FLT-3), рецепторы колониестимулирующего фактора (CSF-1R), рецепторы нейротрофического глиального фактора (RET)	Гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), почечно-клеточная карцинома (ПМК), примитивные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ)
Сорафениб	рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), рецепторы Fms-подобной тирозинкиназы-3 (FLT-3), рецепторы нейротрофического глиального фактора (RET) рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β), внутриклеточные серин/треонинкиназы (CRAF, BRAF и мутантная BRAF)	Неоперабельная гепатоцеллюлярная карцинома, распространенная почечно-клеточная карцинома (ПМК)
Пазопаниб	рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), α - и β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α , PDGFR β), рецепторы фактора роста фибробластов-1 и -3 (FGFR-1, FGFR-3), рецепторы фактора стволовых клеток (KIT), интерлейкин-2 индуцируемая Т-клеточная киназа (ITK), лимфоцитспецифическая протеин-тирозинкиназа (Lck), трансмембранный гликопротеиновый рецептор тирозинкиназы (c-Fms)	почечно-клеточная карцинома (ПМК), саркома мягких тканей

Пазопаниб представляет собой ингибитор VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR α и PDGFR β , а также рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR) -1 и -3, KIT, интерлейкин-2 индуцируемой Т-клеточной киназы (ITK), лимфоцитспецифической протеин-тирозинкиназы (Lck) и трансмембранных гликопротеиновых рецепторов тирозинкиназы (c-Fms). В настоящее время Пазопаниб разрешен к применению у больных с распространенной ПКК и распространенной саркомой мягких тканей, которым ранее было проведено химиотерапевтическое лечение [5].

ИМРМ (Эверолимус, Темсиролимуc)

В последнее время резко возросла частота применения ИМРМ, включая Темсиролимуc и Эверолимус, в качестве таргетной химиотерапии [6]. Мишень рапамицина млекопитающих (МРМ) представляет собой одну из нескольких рецепторных киназ, участвующих в сложных молекулярных механизмах, в т.ч. отвечающих за клеточный метаболизм, рост и пролиферацию. Рапамицин первоначально предполагалось использовать в качестве антибиотика, однако в дальнейшем были выявлены его иммуносупрессивные свойства, а также ингибирующее влияние на пролиферацию клеток и клеточный цикл. Продолжение исследований и разработок в этом направлении привело к созданию других ИМРМ, влияющих на те же механизмы, в особенности на пролиферацию Т-клеток. При их применении отмечается стимуляция апоптоза опухолевых клеточных линий и уменьшение опухолевого ангиогенеза, что свидетельствует о возможности использования этих препаратов для лечения онкологических заболеваний [7].

Механизмы действия как Темсиролимуcа, так и Эверолимуса сходны, и аналогичны иммуносупрессивным эффектам, первоначально выявленным у Рапамицина, нового антибиотика, выделяемого из бактерий с острова Пасхи. Было установлено, что Рапамицин блокирует клеточный рост, после чего в ряде дополнительных исследований продемонстрированы его выраженные иммуносупрессивные свойства. Это привело к разработке аналогов Рапамицина, направленно воздействующих на МРМ, которая играет важную роль в пролиферации и росте клеток [7]. Было установлено, что эти связанные с МРМ механизмы зачастую нарушаются при ряде развивающихся у человека заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, депрессия и некоторые виды злокачественных новообразований. Ингибиторы МРМ связываются с киназой, и

влияют на зависящие от ее работы клеточные сигнальные пути, подавляя ангиогенез, что помогает бороться с некоторыми сосудистыми опухолями, и препятствуя пролиферации.

Разрешено применение Эверолимуса для лечения распространенных злокачественных новообразований почки после неэффективной терапии разрешенными ИТК; неоперабельной субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, ассоциированной с туберозным склерозом; неоперабельных НЭО ПЖ; рецептор-позитивного рака молочной железы, HER2-негативного рака молочной железы в сочетании с приемом Экземестана; а также для предотвращения отторжения трансплантата почки и печени. Темсиролимуc разрешен к применению при распространенной ПКК.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность является нередким ПЭ таргетной химиотерапии онкологических заболеваний. Наиболее часто наблюдаются следующие кардиотоксические проявления: дисфункция левого желудочка (ЛЖ), артериальная гипертензия (АГ), удлинение скорректированной относительно частоты сердечных сокращений величины интервала QT (QTc), ишемия миокарда, аритмия и периферические отеки.

Практически во всех рассмотренных клинических исследованиях в качестве шкалы оценки степени выраженности ПЭ использовались Общие терминологические критерии неблагоприятных эффектов Национального института рака США (СТСАЕ), версия 3.0. В классификации СТСАЕ выделяется 5 степеней тяжести нежелательных явлений (НЯ). В общих чертах, 1 степень соответствует легким НЯ, 2 степень – умеренным, 3 степень – тяжелым, 4 степень – жизнеугрожающим или инвалидизирующим, 5 степень – смерти вследствие НЯ. В таблице 2 представлены характеристики каждого из НЯ, отмечающихся при применении пероральных ИТК и ИМРМ [8].

Сунитиниб

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ / хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

В исследовании эффективности Сунитиниба у пациентов с ГИСО [9] у 11% больных на фоне приема этого препарата возникало снижение ФВ ЛЖ. При этом 59% из них потребовалось медицинское вмешательство с уменьшением дозировки Сунитиниба и проведение дополнительной терапии против ХСН; по сравнению с 3% в группе плацебо. В другом похожем исследовании 2 из 209,

Таблица 2

Классификация кардиологических НЯ, наблюдающихся при приеме пероральных ИТК и ИМРМ в соответствии с Общими терминологическими критериями неблагоприятных эффектов Национального института рака США (СТСАЕ), версия 3.0.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4	Степень 5
Удлинение скорректированной (относительно частоты сердечных сокращений) величины интервала QT (QTc)	QTc > 0,45–0,47 сек	QTc > 0,47–0,50 сек или на $\geq 0,06$ сек выше исходного уровня	QTc > 0,50 сек	QTc > 0,50 сек с жизнеугрожающими признаками или симптомами (например, аритмией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), гипотензией, шоком, потерей сознания) или пируэтной тахикардией (torsade de pointes)	Смерть
ФП	Бессимптомная, лечение не требуется	Требуется неэкстренное лечение	Сопровождающаяся симптоматикой и не полностью контролируемая лекарственными препаратами, или контролируемая при помощи специальных устройств (например, кардиостимулятора)	Жизнеугрожающая (например, аритмия, сопровождающаяся ХСН, гипотензией, обморочным или шоковым состоянием)	Смерть
АГ	Бессимптомное временное (<24 ч) повышение артериального давления на >20 мм рт. ст. (диастолического) или >150/100, если ранее давление было в пределах нормальных значений (ПНЗ); лечение не требуется	Периодическое или постоянное (≥ 24 ч), или сопровождающееся симптоматикой повышение давления на >20 мм рт. ст. (диастолического) или >150/100, если ранее давление было в ПНЗ; может требоваться монотерапия	Требуется применение более чем одного препарата или более интенсивной терапии, чем ранее	Жизнеугрожающие состояния (например, гипертонический криз)	Смерть
Систолическая дисфункция ЛЖ	Бессимптомная, снижение ФВ <60–50%; фракции укорочения (ФУ) <30–24%	Бессимптомная, снижение ФВ <50–40%; ФУ <24–15%	Сопровождающаяся симптоматикой ХСН, отвечающая на лечение; ФВ <40–20% ФУ <15%	Рефрактерная или плохо контролируемая ХСН; ФВ <20%; требуется медицинское вмешательство, такое как установка желудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, парциальная вентрикулэктомия или пересадка сердца	Смерть
Отеки нижних конечностей	5–10% различие объема или окружности конечностей в месте наибольшей визуально определяемой разницы; припухлость или сглаженность анатомического рельефа, определяемые при внимательном осмотре, мягкий отек	>10–30% различие объема или окружности конечностей в месте наибольшей визуально определяемой разницы; заметная сглаженность анатомического рельефа, уплотнение кожных складок, заметное отличие от нормальных анатомических очертаний	>30% различие объема конечностей; лимфорея; выраженное отличие от нормальных анатомических очертаний, изменения мешают вести обычный образ жизни	Озлокачествление (например, лимфангиосаркома), необходимость проведения ампутации, инвалидность	Смерть

принимавших Сунитимиб больных и 2 пациента из группы плацебо умерли от внезапной остановки сердца. В сравнительно недавнем исследовании [10] у одного больного развилась ХСН (2 степень), для купирования клинических проявлений кото-

рой потребовалась соответствующая дополнительная терапия.

В исследовании по использованию Сунитиниба у больных с ПКК снижение ФВ ЛЖ (1 и 2 степени) отмечалось у 27% больных, принимавших этот пре-

парат. У двух больных (< 1%) прием Сунитимиба вызвал ХСН 3 степени [11]. В двух клинических исследованиях (фаза 2) сообщается об одном случае ХСН 3 степени у 38 пациентов [12] и 53 пациентов [13], соответственно.

Представленные выше сведения позволяют сделать вывод, что частота возникновения сопровождающейся симптоматикой снижения ФВ, т.е. ХСН, при применении Сунитиниба невысока. В связи с этим рекомендуется определение исходного уровня ФВ у больных с нарушениями работы сердца в анамнезе. При возникновении у пациентов каких-либо симптомов возможно применение β -адреноблокаторов, диуретиков и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. При этом Метопролол является более безопасным препаратом по сравнению с Карведилолом, использование которого требует более тщательного контроля лечения в связи с тем, что одновременный прием Сунитимиба может повысить концентрацию Карведилола. Применение Лизиноприла, Эналаприла и Лозартана в сочетании с Сунитимибом также является безопасным. В дальнейшем каждые 3–6 мес. рекомендуется повторное проведение электрокардиографии (ЭКГ) с учетом прогрессирования симптоматики.

Интервал QT

Удлинение интервала QT, связанное с приемом Сунитиниба, является дозозависимым, и может привести к развитию пируэтной тахикардии (torsade de pointes). Анализ всех исследований 2 и 3 фазы по применению Сунитиниба показал, что в одном из исследований был один пациент с развившимся удлинением QT по данным ЭКГ без каких-либо клинических последствий [14]. В другом исследовании у 4 больных возникло удлинение QT 1 степени; у 2 пациентов – 2 степени и еще у 2 – 3 степени. Ни у одного из них не развилась пируэтной тахикардии [15].

Таким образом, клинически значимое удлинение QT при использовании Сунитиниба развивается очень редко (0,1%). Рекомендуется регистрировать предварительную ЭКГ перед началом приема препарата. В дальнейшем пациентов с исходным удлинением QTс следует наблюдать более тщательно. Пациентам без предшествующих изменений контролировать QTс необязательно.

АГ

Согласно результатам масштабного рандомизированного исследования больных с ПКК, получавших

Сунитиниб, у 34% из них возникала АГ. При этом у 13% от общего числа пациентов развилась АГ 3 степени [11].

В исследовании по использованию Сунитиниба при ГИСО АГ 3 степени отмечалась у 4% пациентов, тогда как в группе плацебо случаев АГ выявлено не было [9].

При исследовании эффективности Сунитиниба у пациентов с НЭО ПЖ АГ возникала у 27% больных. У 10% от общего числа принимавших Сунитиниб пациентов отмечалась 3 степень АГ. Уменьшение дозировки или временное прекращение приема препарата позволяло контролировать артериальное давление (АД) у 80% пациентов с АГ в исследовании при ПКК и у 86% пациентов с АГ в исследовании при НЭО ПЖ [16].

Количество зарегистрированных случаев АГ, являющихся ПЭ, при использовании Сунитиниба различалось среди рассмотренных клинических исследований 2 и 3 фазы. При этом частота возникновения АГ 1–2 степени варьировала от 3% до 71%. АГ 3 степени наблюдалась у 0–17% пациентов, случаи АГ больших степеней выраженности отсутствовали (рисунок 1). Больным АГ, развившейся при приеме Сунитиниба, проводилась стандартная антигипертензивная терапия с тщательным наблюдением, включавшим еженедельные визиты и раннее начало коррекции повышенного АД [10, 11, 13, 15, 17–29].

Как показывают результаты исследований, применение Сунитимиба провоцирует возникновение АГ у значительного числа больных. Коррекция АГ проводилась с использованием стандартной антигипертензивной терапии и сопровождалась тщательным наблюдением с еженедельным осмотром и началом лечения повышения АД на ранней стадии. Ни у одного из принимавших Сунитиниб пациентов не развилась АГ 4 или 5 степени.

Для коррекции повышенного АД рекомендуется использование Метопролола, Амлодипина, Лизиноприла, Лозартана или Гидрохлоротиазида по выбору лечащего врача. При необходимости дозировки могут меняться. При уменьшении дозы адекватная антигипертензивная терапия не способна в полной мере контролировать АД.

Другие отмечавшиеся со стороны сердца НЯ

При использовании Сунитимиба случаев развития фибрилляции предсердий (ФП), гиперлипидемии отмечено не было [12–15, 17–22, 24–36]. Частота возникновения периферических отеков 1 и 2 степени во 2 и 3 фазе клинических исследований колеблется от 13% до 55% [17, 20, 22].

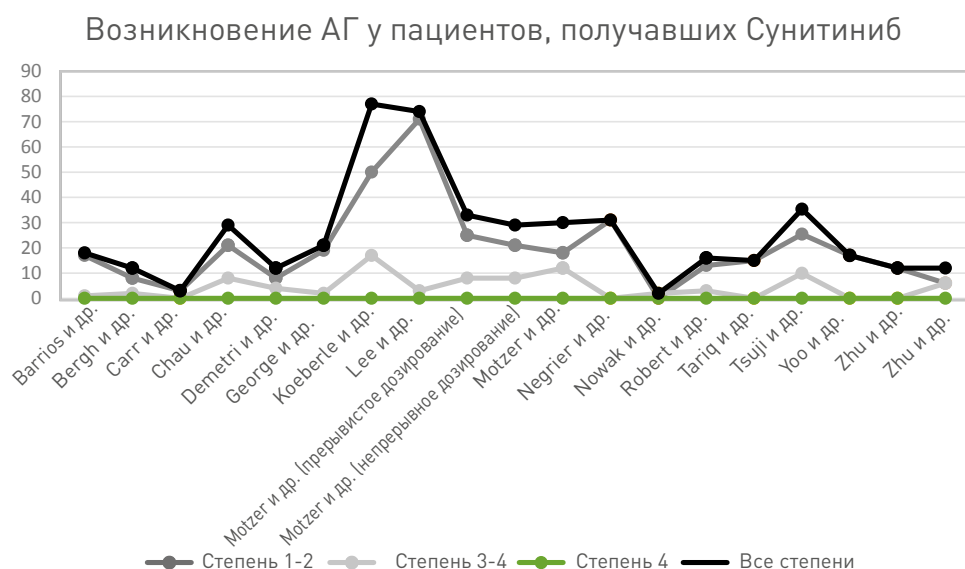


Рис. 1. Линейный график-схема, отражающий частоту возникновения АГ у пациентов, получавших Сунитиниб в рамках 2 и 3 фазы клинических исследований, вошедших в обзор литературы.

Таким образом, общее количество пациентов с развившимися НЯ во всех проанализированных исследованиях составило 2795 человек. Среди них 1-2 степени АГ была выявлена у 377 (13%) человек, а 3-4 степени – у 129 (5%) больных. АГ 5 степени не отмечалась ни у одного пациента. Что касается уменьшения ФВ, у 84 (3%) больных развивалась 1–2 степени данного нарушения, у 14 (0,5%) – 3–4 степени, 5 степень отсутствовала. В 13 (0,5%) случаях у принимавших Сунитиниб больных отмечались клинические проявления ХСН 1–2 степени, у 2 человек была 3–4 степень ХСН и у одного (~ 0%) – 5 степень (таблица 3).

Таблица 3

Объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Сунитиниба. Возникновение НЯ отмечалось в общей сложности у 2795 пациентов. Результаты анализа показали, что наиболее частым НЯ со стороны сердца при применении Сунитиниба является АГ 1–2 степени по классификации СТСАЕ

	Степень 1/2		Степень 3/4		Степень 5	
	п	%	п	%	п	%
АГ	377	13	129	5	0	0
Уменьшение ФВ	84	3	14	0,5	0	0
Клинически выраженная ХСН	13	0,5	2	~0	1	~0

Пазопаниб ФВ ЛЖ / ХСН

В исследовании с применением Пазопаниба для лечения саркомы мягких тканей (СМТ) [37] дисфункция ЛЖ возникла у 11% больных, принимаю-

щих данный препарат. У 1% больных СМТ, лечившихся Пазопанибом, развилась ХСН. У 88% пациентов с дисфункцией ЛЖ, получавших Пазопаниб для лечения СМТ, одновременно имела место АГ, которая может способствовать ухудшению функции ЛЖ у лиц из группы риска.

Несмотря на невысокую частоту возникновения сопровождающейся симптоматикой дисфункции ЛЖ, рекомендуется внимательное наблюдение пациентов, принимающих Пазопаниб, на предмет выявления клинических признаков ХСН. Помимо этого, следует определить ФВ ЛЖ перед началом лечения и периодически измерять этот показатель во время терапии у пациентов из группы риска нарушения функции сердца, включающей лиц, принимавших ранее антибиотики из группы Антрациклина, а также с наличием ХСН или ишемической болезни сердца в анамнезе.

β-адреноблокаторы (Метопролол, Карведилол), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (Лизиноприл, Эналаприл), блокаторы рецепторов ангиотензина II (Лозартан), диуретики (Гидрохлоротиазид) и блокаторы кальциевых каналов (Норваск), как правило, безопасны при использовании у этой группы пациентов, и не проявляют отрицательного взаимодействия при совместном применении с Пазопанибом.

Интервал QT

Согласно данным исследований по использованию Пазопаниба при ПКК [38–42], удлинение интервала QT случайно определяли при плановом

ЭКГ исследовании у 2% пациентов. Пируэтная тахикардия при приеме Пазопаниба возникала в < 1% случаев.

В рандомизированных исследованиях терапии ПКК и СМТ [37–46] у 1% (3/290) и 0,2% (1/240), принимавших Пазопаниб больных, соответственно, интервал QT при измерении в конце исследования находился в пределах 500–549 мсек. При этом при СМТ интервал QT оценивался в конце исследования только у пациентов, имевших изменения на ЭКГ, расцененные как НЯ при приеме Пазопаниба. Ни у кого из 268 больных, получавших плацебо в рамках этих двух исследований, QTс в конце исследования не составил > 500 мсек.

Ни в одном из вошедших в обзор клинических испытаний удлинение интервала QT не было отражено в результатах. Это можно объяснить тем, что в отчете по этим исследованиям не сообщается о НЯ, возникающих в < 10% случаев, кроме проявлений 4 или 5 степени.

До проведения большего количества постмаркетинговых исследований Пазопаниба рекомендуется проводить периодический контроль ЭКГ и электролитного состава плазмы (магний, калий) у пациентов, лечившихся этим препаратом.

АГ

При проведении исследования по оценке эффективности Пазопаниба при ПКК [42] отмечалось развитие АГ в самом начале лечения (40% случаев зарегистрировано к 9 сут., при этом в 90% случаев АГ развилась в течение первых 18 нед. АГ возникла у ~ 40% пациентов, принимавших Пазопаниб. О развитии АГ 3 степени на фоне лечения этим препаратом сообщалось в 4-7% случаев. ~ 1% больных были вынуждены окончательно прекратить прием Пазопаниба по причине неконтролируемого повышения АД.

Распространенность АГ в проанализированных исследованиях 2 и 3 фазы была сходной с таковой в исследовании, спонсированном компанией-производителем Пазопаниба [42] (рисунок 2).

АГ является чрезвычайно значимым НЯ при приеме Пазопаниба. В связи с этим рекомендуется использовать для лечения пациентов, принимающих этот препарат, стандартную антигипертензивную терапию. К препаратам, применение которых в сочетании с Пазопанибом считается безопасным, относят Лизиноприл, Гидрохлортиазид, Амлодипин и Метопролол. Необходимо тщательно контролировать состояние пациентов с момента начала

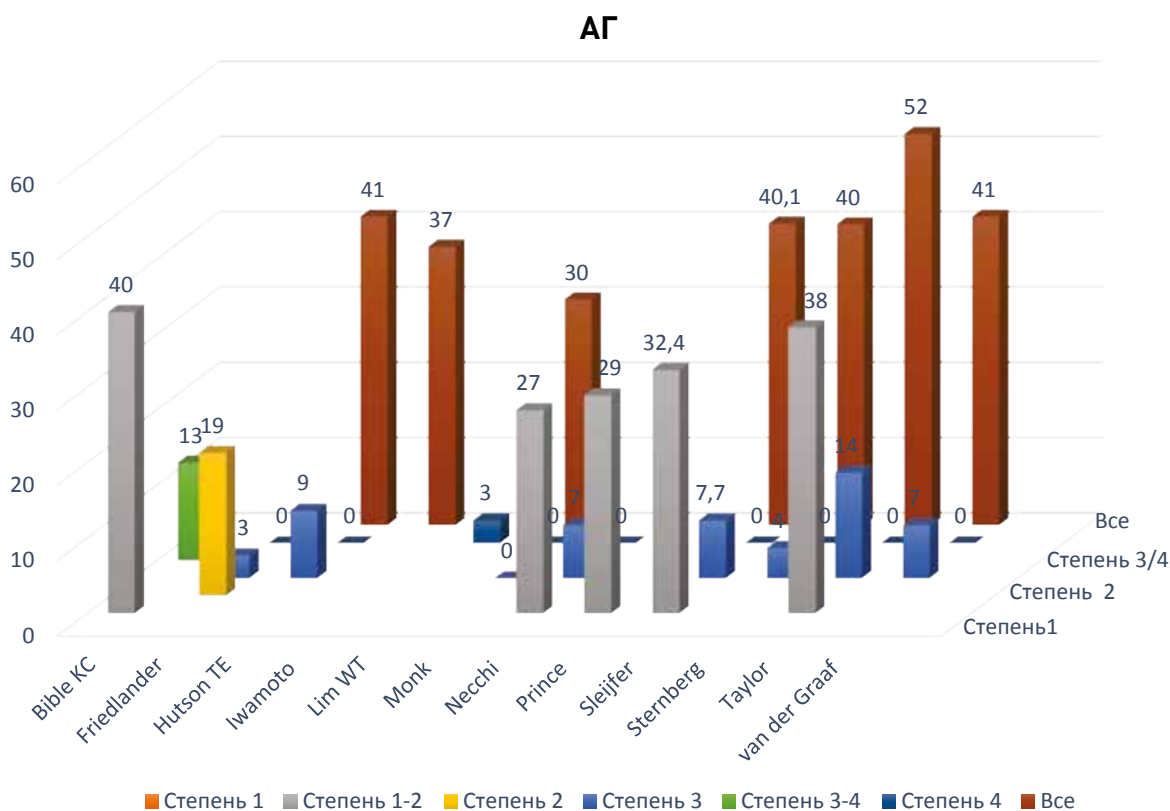


Рис. 2. График с 3D-столбцами, отражающий частоту возникновения АГ у пациентов, получавших Пазопаниб в рамках 2 и 3 фазы клинических исследований, вошедших в обзор литературы.

лечения, в дальнейшем измеряя АД при каждом посещении врача. Наблюдаемый ПЭ, как правило, считается обратимым, и АД могут вернуться к нормальным значениям после прекращения терапии.

Другие отмечавшиеся со стороны сердца НЯ.

Возникновение ФП отмечалось в 6,7% случаев в одном из исследований [44]. Периферические отеки возникали у 10% пациентов в одном исследовании [39] и в 3% – в другом [47]. Также при приеме Пазопаниба могут отмечаться боли в грудной клетке. Возникновение таких болей 1 степени зарегистрировано у одного пациента, у одного больного отмечались боли 3 степени [44]. Гиперлипидемия на фоне применения Пазопаниба развилась в 3% случаев (n=1) в одном из исследований [47], в другом гиперлипидемия 1 степени была отмечена у 7 больных [44].

Таким образом, общее число больных, у которых были отмечены НЯ на фоне приема Пазопаниба во всех рассмотренных исследованиях, составило 1244 человека. У 400 из них (32%) развилась АГ 1-2 степени, а у 71 (6%) больного – гипертензия 3-4 степени. АГ 5 степени зарегистрировано не было.

Сорафениб

АГ

Подобно указанным выше препаратам, при приеме Сорафениба наиболее часто выявляемым НЯ была АГ. К примеру, в одном долгосрочном проекте по изучению состояния здоровья пациентов, участвующих в исследовании TARGET (Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial), у 95% лиц, получавших Сорафениб, отмечались какие-либо НЯ, при этом у 25% впервые возникала АГ [48] (таблица 4).

Таблица 4

Таблица, демонстрирующая объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Сорафениба. В исследованиях, представивших данные о развитии АГ, возникновение НЯ отмечалось в общей сложности у 2625 пациентов, а в исследованиях, описывающих возникновение аритмии, НЯ наблюдались в общей сложности у 198 пациентов

	Степень 1–2		Степень 3–4		Степень 5	
	п	%	п	%	п	%
АГ	364	13,8	103	4	0	0
Аритмия	11	5,5	0	0	0	0

ИТК часто добавляются к другим схемам химиотерапии, и в одном из исследований было показано удвоение частоты развития АГ – 12% vs 6%,

при добавлении Сорафениба к приему Цисплатина и Паклитаксела в рамках лечения немелкоклеточного рака легкого [49].

Рекомендации по коррекции АГ соответствуют таковым при повышении АД вследствие применения других ИТК. Предпочтительно использовать Метопролол, Амлодипин, Лизиноприл, Лозартан или Гидрохлоротиазид по выбору лечащего врача, а также тщательно наблюдать за состоянием здоровья пациента с явками на осмотр каждые 6–8 нед. до стабилизации состояния.

Аритмия

Другим, часто выявляемым при приеме Сорафениба НЯ, была аритмия, как правило, ФП, со средней частотой возникновения аритмии 1 или 2 степени 5,5% (таблица 4). Лечащим врачам необходимо оценить множество факторов, включая наличие АГ и функциональное состояние ЛЖ (подобно оценки по шкале CHA2DS2-VASc), чтобы решить вопрос о целесообразности назначения антикоагуляционной терапии.

Отеки

В вошедших в обзор исследованиях по изучению эффектов Сорафениба отеки как НЯ отмечались относительно редко. Лишь в одном из исследований у 3% пациентов были выраженные отеки, предположительно вызванные приемом лекарственных препаратов [50].

ИМРМ

ПЭ со стороны сердца и сосудов при приеме ИМРМ отличаются от таковых при применении ИТК, и чаще всего проявляются в виде анемии, мукозита и сыпи, типично также возникновение эндокринологических нарушений. Постоянной проблемой для многих больных, получающих ИМРМ, являются неблагоприятные изменения липидного профиля плазмы крови и гипергликемия. В одном из исследований сообщалось о развитии дислипидемии почти в 3/4 случаев [51].

Дислипидемия

Дислипидемия, проявляющаяся в повышении уровня холестерина или триглицеридов, отмечалась как наиболее часто встречающееся НЯ, и процент пострадавших был значительным (таблицы 5 и 6). Например, в одном исследовании при применении Эверолимуса гиперхолестеринемия имела место в 70% случаев, тогда как в группе плацебо ею страдали 32% пациентов. Несмотря на то, что

Таблица 5

Объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Темсиrolимуса

Темсиrolимус	Степень 3–4		Все	
	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%
Гиперхолестеринемия	6 (498)	1,2	85 (498)	17
Гипертриглицеридемия	20 (608)	3,2	125 (608)	20,5
Гипергликемия	32 (608)	5,2	111 (608)	18,2

Таблица 6

Объединенные данные всех рассмотренных клинических испытаний Эверолимуса

Эверолимус	Степень 3–4		Все	
	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%	п (общее число пациентов с развившимися НЯ) %	%
Гиперхолестеринемия	0	0	633 (1943)	32,5
Гипертриглицеридемия	2 (985)		480 (985)	49
Гипергликемия	66 (1174)	5	303 (1174)	26

терапией первой линии у лиц с дислипидемией являются нефармакологические мероприятия, такие как снижение массы тела при ожирении, аэробные тренировки, ограничение употребления углеводов и препаратов, повышающих уровень триглицеридов в крови, а также строгий контроль гликемии при сахарном диабете; наблюдаемые в данном случае метаболические расстройства с большей вероятностью являются индуцированными приемом лекарственных препаратов, и потому зачастую требуется фармакологический подход к их коррекции. Несмотря на наличие доказательств снижения сердечно-сосудистого риска при применении статинов независимо от типа дислипидемии, при умеренном или выраженном повышении уровня триглицеридов (>500 мг/дл [5,7 ммоль/л]) на фоне приема ИМРМ рекомендуется начать терапию с фибратов или, возможно, рыбьего жира. Следует отметить, что, согласно результатам недавних исследований, применение фибратов может способствовать улучшению микроциркуляции. После снижения уровня триглицеридов до приемлемого уровня к терапии фибратами может быть добавлен прием статинов с целью коррекции дислипидемии и уменьшения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Не рекомендуется применение никотиновой кислоты в связи с тем, что одним из ПЭ ее приема является ухудшение контроля гликемии.

Гипергликемия

При приеме ИМРМ у пациентов отмечается тенденция к повышению уровня глюкозы в сыворотке

крови, что в свою очередь может привести к необходимости применения или увеличения дозы инсулина, а также пероральных гипогликемических препаратов. Во многих из вошедших в обзор исследований отмечалось значительное повышение уровня глюкозы в крови (таблицы 5 и 6). Лечащие врачи должны принимать во внимание как саму возможность таких изменений, так и связанный с ней риск возникновения множества осложнений. Терапия ИМРМ может быть продолжительной, и потому может потребоваться более тщательное наблюдение за повышением концентрации глюкозы в крови. Коррекцию гипергликемии рекомендуется проводить путем изменения пищевого поведения, также может потребоваться увеличение дозировки пероральных гипогликемических препаратов или начало терапии инсулином.

Заключение

Совершенствование таргетной противоопухолевой терапии и недавнее значительное снижение расходов на некоторые виды лечения привело к тому, что стоимость терапии препаратами этой группы упала с \$5000 до ~ \$175 в месяц [52]. Лечащие врачи все чаще будут сталкиваться с пациентами, принимающими препараты этой группы и имеющими большую продолжительность жизни, в связи с чем возросшее число «обычных» ПЭ такой терапии может стать проблемой. В целом, наиболее часто выявляемым НЯ является АГ, в связи с чем врачи должны проводить более тщательное наблюдение за состоянием пациентов и использовать для их

Таблица 7

Основные пункты планов наблюдения и лечения, которые могут быть использованы лечащими врачами в качестве рекомендаций для более эффективной борьбы с НЯ со стороны сердца, возникающими при приеме ИТК

Клиническое наблюдение	Сунитиниб	Сорафениб	Пазопаниб
ХСН/низкая ФВ ЛЖ	– исходное определение ФВ при наличии факторов риска развития ХСН – наблюдение с целью выявления клинических признаков и симптомов ХСН	– исходное определение ФВ при наличии факторов риска развития ХСН – наблюдение с целью выявления клинических признаков и симптомов ХСН	– исходное определение ФВ при наличии факторов риска развития ХСН или ее наличии в анамнезе – наблюдение с целью выявления клинических признаков и симптомов ХСН
Удлинение интервала QT	– исходное определение ЭКГ и уровня электролитов плазмы, а также периодическое повторение этих исследований с учетом симптоматики	– практически не наблюдается	– исходное определение ЭКГ и уровня электролитов плазмы, а также периодическое повторение этих исследований с учетом симптоматики
АГ	– при необходимости лечение с применением стандартной антигипертензивной терапии – уменьшение дозировки препарата или приостановка курса терапии, если это клинически оправдано – строгий контроль с еженедельными явками – отмена препарата при развитии гипертонического криза или стойком сохранении тяжелой формы АГ, несмотря на антигипертензивную терапию и уменьшение дозы препарата	– при необходимости лечение с применением стандартной антигипертензивной терапии – уменьшение дозировки препарата или приостановка курса терапии, если это клинически оправдано – строгий контроль с еженедельными явками – отмена препарата при развитии гипертонического криза или стойком сохранении тяжелой формы АГ, несмотря на антигипертензивную терапию и уменьшение дозы препарата	– при необходимости лечение с применением стандартной антигипертензивной терапии – уменьшение дозировки препарата или приостановка курса терапии, если это клинически оправдано – строгий контроль с еженедельными явками – отмена препарата при развитии гипертонического криза или стойком сохранении тяжелой формы АГ, несмотря на антигипертензивную терапию и уменьшение дозы препарата

лечения более агрессивные схемы антигипертензивной терапии (таблица 7). При условии более тщательного контроля другие ПЭ, такие как повышенный риск кровотечения, анемия и тромбоз, могут быть выявлены, и скорректированы в максимально ранние сроки, что положительно скажется на состоянии здоровья таких пациентов.

Конфликт интересов: не заявлен.

Литература

1. Travis LB, Yahalom J. Cancer Survivorship. Preface. Hematol Oncol Clin North Am. 2008;22(2):xi-xii.
2. Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene. 2000;19(49):5548-5557.
3. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. Oncologist. 2012;17(8):1108.
4. FDA approval summary: Sorafenib. 2011 [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021923s011lbl.pdf.
5. FDA approval summary: Pazopanib. 2012 [Internet]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s-010S-012lbl.pdf.
6. Gentzler RD, Altman JK, Plataniotis LC. An overview of the mTOR pathway as a target in cancer therapy. Expert Opin Ther Targets. 2012;16(5):481-9.
7. Dunlop EA, Tee AR. Mammalian target of rapamycin complex 1: signalling inputs, substrates and feedback mechanisms. Cell Signal. 2009;21(6):827-35.
8. Trotti A, Colevas AD, Setzer A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol. 2003;13(3):176-181.
9. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9544):1329-1338.
10. Demetri GD, Garrett CR, Schoffski P, et al. Complete longitudinal analyses of the randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib in patients with gastrointestinal stromal tumor following imatinib failure. Clin Cancer Res. 2012;18(11):3170.
11. Barrios CH, Hernandez-Barajas D, Brown MP, et al. Phase II trial of continuous once-daily dosing of sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. Cancer. 2012;118(5):1252.
12. Kroiss M, Quinkler M, Johanssen S, et al. Sunitinib in refractory adrenocortical carcinoma: a phase II, single-arm, open-label trial. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):3495.
13. Nowak AK, Millward MJ, Creaney J, et al. A phase II study of intermittent sunitinib malate as second-line therapy in

- progressive malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2012;7(9):1449.
14. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1562.
 15. Koerberle D, Montemurro M, Samaras P, et al. Continuous Sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist.* 2010;15(3):285.
 16. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2012;17(8):1108.
 17. Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):921.
 18. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res.* 2010;16(21):5260.
 19. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3154.
 20. Lee JL, Ahn JH, Lim HY, et al. Multicenter phase II study of sunitinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2012;23(8):2108.
 21. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, et al. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(12):1371.
 22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584.
 23. Negrier S, Gravis G, Perol D, et al. Temsirolimus and bevacizumab, or sunitinib, or interferon alfa and bevacizumab for patients with advanced renal cell carcinoma (TORAVA): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):673.
 24. Robert NJ, Saleh MN, Paul D, et al. Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial. *Clin Breast Cancer.* 2011;11(2):82-92.
 25. Tariq Mahmood S, Agresta S, Vigil CE, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *International journal of cancer. Int J Cancer.* 2011;129(8):1963.
 26. Tsuji Y, Satoh T, Tsuji A, et al. First-line sunitinib plus FOLFIRI in Japanese patients with unresectable/metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Cancer Sci.* 2012;103(8):1502.
 27. Yoo C, Kim JE, Lee JL, et al. The efficacy and safety of sunitinib in Korean patients with advanced renal cell carcinoma: high incidence of toxicity leads to frequent dose reduction. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(10):980.
 28. Zhu AX, Duda DG, Ancukiewicz M, et al. Exploratory analysis of early toxicity of sunitinib in advanced hepatocellular carcinoma patients: kinetics and potential biomarker value. *Clin Cancer Res.* 2011;17(4):918.
 29. Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):3027.
 30. Pan E, Yu D, Yue B, et al. A prospective phase II single-institution trial of sunitinib for recurrent malignant glioma. *J Neurooncol.* 2012;110(1):111.
 31. Saylor PJ, Mahmood U, Kunawudhi A, et al. Multitargeted tyrosine kinase inhibition produces discordant changes between ^{99m}Tc-MDP bone scans and other disease biomarkers: analysis of a phase II study of sunitinib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2012;53(11):1670.
 32. Scagliotti GV, Krzakowski M, Szczesna A, et al. Sunitinib plus erlotinib versus placebo plus erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2070.
 33. Spigel DR, Greco FA, Rubin MS, et al. Phase II study of maintenance sunitinib following irinotecan and carboplatin as first-line treatment for patients with extensive-stage small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2012;77(2):359.
 34. Tong CC, Ko EC, Sung MW, et al. Phase II trial of concurrent sunitinib and image-guided radiotherapy for oligometastases. *PLoS One.* 2012;7(6):e36979.
 35. Yi JH, Lee J, Lee J, et al. Randomised phase II trial of docetaxel and sunitinib in patients with metastatic gastric cancer who were previously treated with fluoropyrimidine and platinum. *Br J Cancer.* 2012;106(9):1469.
 36. Zurita AJ, George DJ, Shore ND, et al. Sunitinib in combination with docetaxel and prednisone in chemotherapy-naive patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer: a phase 1/2 clinical trial. *Ann Oncol.* 2012;23(3):688.
 37. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;379(9829):1879.
 38. Cella D, Pickard AS, Duh MS, et al. Health-related quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma receiving

- pazopanib or placebo in a randomised phase III trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):311.
39. Hutson TE, Davis ID, Machiels JP, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):475.
40. Powles T, Sarwar N, Jones R, et al. An indirect comparison of the toxicity of sunitinib and pazopanib in metastatic clear cell renal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(17):3171.
41. Rexer H. First-line therapy of advanced or metastasized renal cell cancer: open randomized phase III sequence study to examine the effectiveness and tolerance of sorafenib followed by pazopanib versus pazopanib followed by sorafenib in the first-line treatment of patients with advanced or metastasized renal cell cancer (SWITCH-2 - AN 33/11). *Urologe A*. 2012;51(5):724. German.
42. 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(6):1061.
43. Altorki N, Lane ME, Bauer T, et al. Phase II proof-of-concept study of pazopanib monotherapy in treatment-naive patients with stage I/II resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3131.
44. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3179.
45. Steijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3126.
46. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012 May 19;379(9829):1879.
47. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins HI, et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro Oncol*. 2010;12(8):855.
48. Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, et al. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2432.
49. Scagliotti G, Novello S, von Pawel J, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1835.
50. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(29):4714.
51. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:520.
52. UPDATE 1-Bayer loses landmark Indian drug case over Nexavar [Internet]. Available from: <http://www.reuters.com/article/2012/03/12/natco-pharma-bayer-nexavar-idUSL5E8EC88S20120312>.