

# 抗血管生成药物的研究现状及心血管不良反应

胡丽婷<sup>1</sup>, 赵紫薇<sup>1</sup>, 姜馨<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

<sup>2</sup>陕西省人民医院心血管内科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月19日

## 摘要

抗血管生成药物在抗癌治疗中占有至关重要的地位, 其通过抑制内皮细胞中的血管内皮生长因子信号转导通路阻止肿瘤血管生长和分化, 使癌细胞无法获取营养从而达到抑制肿瘤的目的。然而, 随着此类药物在抗癌治疗中的广泛应用, 产生了一系列不良反应, 其中最重要的为心血管不良反应, 包括高血压、冠状动脉疾病、心律失常、心力衰竭、外周动脉疾病、瓣膜病和心包疾病等。不良反应发生率主要取决于药物类型、药物剂量、恶性肿瘤类型、心血管基础疾病和伴随疗法。

## 关键词

血管内皮生长因子, 心血管疾病, 癌症, 高血压

# The Research Status and Cardiovascular Adverse Reactions of Antiangiogenic Drugs

Liting Hu<sup>1</sup>, Ziwei Zhao<sup>1</sup>, Xin Jiang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate Work Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Sep. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 13<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 19<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Antiangiogenic drugs play a crucial role in the treatment of cancer by inhibiting vascular endothelial growth factor signal transduction pathways in endothelial cells and preventing tumor vessel growth and differentiation. So cancer cells cannot access nutrients to achieve the goal of tumor suppression. However, with the wide application of these drugs in anti-cancer therapy, a series of adverse reactions have occurred. The most important is cardiovascular disease, including hyper-

\*通讯作者。

tension, coronary artery disease, arrhythmias, heart failure, peripheral artery disease, valvular disease and pericardial disease. The incidence of the adverse reactions mainly depends on the type of drug, dosage, the type of cancer, cardiovascular diseases and concomitant therapy.

## Keywords

Vascular Endothelial Growth Factor, Cardiovascular Disease, Cancer, Hypertension

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心血管疾病和肿瘤是全世界范围内导致死亡的两大主要病因，随着癌症早期检测及抗肿瘤治疗手段的不断进展，癌症患者的远期生存率显著改善，众多癌症已然从一种致命疾病转变为一种慢性疾病[1]。

越来越多的证据证明，心血管疾病和肿瘤疾病两者之间存在密切关系。研究表明，抗癌治疗可导致多种心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)发生，包括高血压、心力衰竭、冠状动脉疾病(CAD)、外周动脉疾病(PAD)、心律失常、瓣膜病和心包疾病等，这使得 CVD 逐渐成为肿瘤人群死亡的主要原因之一[2]。随着对此类疾病重视的不断加深，进而衍生出一门新的学科——肿瘤心脏病学(Cardiooncology)。

抗癌治疗导致的心血管毒性涵盖了 CVD 的整个范围，并损害了日益增加的癌症患者的长期预后[3][4]。

在众多抗癌治疗介导的心血管毒性中，高血压的发生尤为普遍[5]。既往研究表明接受抗血管生成治疗的患者中高血压的发生率高达 70% [6]。

## 2. 血管内皮生长因子抑制剂

血管生成是癌症生长的关键步骤。VEGF 是在几乎所有人类肿瘤中表达的病理性血管生成的关键诱导剂。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族是人类健康和疾病中血管生成的最重要调节因子之一。VEGF 家族由七个成员组成：VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F 和 PLGF (胎盘生长因子)。VEGFs 结合 VEGF 受体(VEGFRs)，其主要类型为 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3 [7]。VEGFR-1 和 VEGFR-2 位于内皮细胞中，VEGFR-3 位于淋巴内皮细胞中。VEGF 家族的配体(VEGF A, B, C, D, PIGF)与受体(VEGFR-1,2,3)特异性结合，VEGFR-1 参与了血管生成；VEGFR-2 参与血管内皮细胞增殖、血管生成；VEGFR-3 参与了淋巴管生成；VEGF-E：潜在的血管新生因子，其生物活性与 VEGF-A 相似，可促进血管内皮细胞分裂增殖；胎盘生长因子：促进新生血管形成，使血管通透性增加，在实验性脉络膜新生血管中 PIGF 的表达明显增高。

肿瘤发展的过程包括无血管和有血管两个阶段。无血管阶段由邻近血管供氧和营养物质，肿瘤呈休眠状态，此时肿瘤细胞凋亡率很高，一旦肿瘤细胞发生具有抗凋亡活性表型的突变，肿瘤进入有血管阶段，肿瘤细胞分泌大量 VEGF，促进肿瘤周围组织建立起毛细血管网，在 VEGF 的作用下，血管内皮细胞分泌胶原酶和纤溶酶原降解血管基底膜，同时肿瘤内部新形成的血管基底膜也不完善，方便肿瘤细胞的迁移和侵袭。

血管生成是癌症发展过程中的一个重要环节，因为它介导肿瘤生长和转移[8]。VEGF 通路起着关键作用[9]，其药物抑制作用已被发现可改善几种恶性肿瘤的预后，如结直肠癌、乳腺癌、肺癌、肾细胞癌、

胃癌和胰腺癌[10]。目前血管内皮生长因子抑制剂主要分为三类,包括单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)和泛靶点血管生成抑制剂——重组人血管内皮抑制素。

## 2.1. 单克隆抗体

抗 VEGF 单抗可与 VEGF-A 特异性结合,阻止 VEGF 与内皮细胞表面 VEGF 受体相互作用,有效抑制血管生成并促进已有新生血管消退。贝伐珠单抗(Bevacizumab)是首个在美国批准上市的血管靶向药物,其通过抑制 VEGF 来阻止肿瘤血管生长和分化,使癌细胞无法获取营养从而达到抑制肿瘤的目的。目前全球批准上市的抗 VEGF/VEGFR 的大分子单克隆抗体药物共有 5 种,包括 3 种单克隆抗体:贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、雷尼珠单抗,以及两种融合蛋白:阿柏西普和康柏西普。贝伐珠单抗是这类药物中使用最广泛的。一项关于转移性结直肠癌一线治疗中加入贝伐珠单抗荟萃分析中,3710 名转移性结直肠癌患者被纳入无进展生存期(PFS)或总生存期(OS)的风险比(HRs)的 meta 分析。与单独化疗相比,化疗联合贝伐珠单抗显著延长了 PFS (HR = 0.66, P < 0.0001),也显著改善了 OS (HR = 0.84, P = 0.0001),证实了在化疗中加入贝伐珠单抗在 PFS 和 OS 方面的有益效果[11]。雷尼珠单抗与贝伐珠单抗类似,可直接结合 VEGF-A 抑制其活性,能直接注射到眼睛玻璃体内发挥作用。虽未应用到恶性肿瘤治疗中,但其在治疗年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变时视力改善显著。

## 2.2. 酪氨酸激酶抑制剂

酪氨酸激酶(TK, Tyrosine kinase enzymes)可分为受体酪氨酸激酶(RTK, receptor tyrosine kinases)、非受体酪氨酸激酶(NRTK, non-receptor tyrosine kinases)和一组可磷酸化丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基的双特异性激酶(DSK, dual-specificity kinases)。RTK 是跨膜受体,包括血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、胰岛素受体(InsR)家族和 ErbB 受体家族,其中包括表皮生长因子受体(EGFR)和人表皮细胞生长因子受体 2 (HER2)。

VEGFR TKI 可通过口服活性小分子阻断血管生成,是一类非特异性多靶点抗癌药物,可与三磷酸腺苷竞争性结合于酪氨酸激酶功能域,可逆或不可逆抑制酪氨酸激酶磷酸化,从而抑制酪氨酸激酶活性,阻断下游信号通路传导,抑制肿瘤细胞,同时抑制正常细胞生长、增殖和分化[12]。在近几十年中,酪氨酸激酶抑制剂的批准彻底改变了许多癌症类型的治疗模式,例如甲状腺癌、软组织肉瘤、结直肠癌、肝细胞癌、黑色素瘤、胃肠道间质瘤和非小细胞肺癌。

在正常情况下,酪氨酸激酶在细胞生长、分化和代谢中起着至关重要的作用[13]。然而,在点突变和基因融合等多种因素作用下,酪氨酸激酶在肿瘤细胞中变得失调或激活。抑制酪氨酸激酶已被证明是治疗大多数血液系统恶性肿瘤和一些实体肿瘤的重要步骤。然而,酪氨酸激酶抑制剂的脱靶作用会产生显著的毒性[13]。

由于 VEGF 在血管存活和血管可塑性中的作用,抑制 VEGF 受体的 TKI 与多种心血管毒性相关,主要表现为高血压、QT 间期延长、左心室射血分数下降和心肌梗死等,其发生率较低,主要见于索拉非尼、拉帕替尼、厄洛替尼等[14]。VEGFR TKIs 与抗 VEGF 抗体类似,因此,抑制 VEGF 会导致全身血管阻力升高。由于 VEGF 对内皮细胞存活至关重要,因此抗 VEGF 治疗会降低内皮细胞的完整性和再生能力,从而导致促凝血改变。血管壁的长期弱化和完整性降低最终会导致血栓形成和出血。VEGFR TKI 相关的其他不良事件包括:肾损伤、左心室功能障碍、脑出血和肠道出血、心脏缺血、血栓形成和皮肤反应。从心血管毒性的角度来看,VEGFR TKI 与高血压和血栓栓塞事件的关系最强。

一项关于舒尼替尼心脏毒性的研究表明,舒尼替尼作用于三个功能通路基因:PDGFR $\alpha$ 、PDGFA 及 EGFR [15]。其中,EGFR 与心肌梗死、充血性心力衰竭、肥厚型心肌病和心肌炎的发生存在潜在关联,PDGFA 与心脏纤维化和心房纤维化密切相关,PDGFR $\alpha$  与心脏纤维化、心内膜炎和器质性心脏病密切相关。

尽管酪氨酸激酶抑制剂在血液系统或实体恶性肿瘤的治疗中具有不可否认的优势，但伴随的心血管不良事件却可能危及生命。在 B 细胞恶性肿瘤患者中，酪氨酸激酶抑制剂的使用与房性和室性心律失常以及高血压有关。心血管毒性特征在几个批准的断点簇区域(BCR)-ABL TKI 中存在异质性。血管内皮生长因子 TKIs 是治疗多种实体肿瘤的中心轴，与高血压和动脉缺血事件密切相关。此外，TKIs 作为晚期非小细胞肺癌的治疗还与心力衰竭和 QT 间期延长相关。

### 2.3. 泛靶点血管生成抑制剂——重组人血管内皮抑制素

重组人血管内皮抑制素(恩度)是内源性血管生成抑制因子内皮抑素(ES)的改良蛋白。内皮抑素是由小鼠内皮细胞瘤中分离、经过蛋白改良修饰(N 端加 9 个氨基酸)而开发出的泛靶点血管内皮细胞抑制剂，几乎能完全抑制小鼠肿瘤诱导的血管生成，抗肿瘤活性作用强，不良反应较少。目前已获批恩度与长春瑞滨/顺铂联用治疗晚期非小细胞肺癌，通过抑制血管内皮细胞的迁移和提高血管内皮抑制因子的活性、抑制血管生长因子的活性，来达到抑制肿瘤生长的目的。

## 3. 心血管不良反应

### 3.1. 高血压

高血压是应用血管内皮生长因子抑制剂后最常见的心血管不良反应。血压升高可在治疗开始后的任何时间发生，大部分血管内皮生长因子抑制剂相关性高血压发生在开始抗肿瘤治疗后的数月内，呈剂量依赖性，药物剂量越大，高血压发生率越高，部分患者停止治疗后血压可恢复[16]。

抗血管内皮生长因子药物相关性高血压的病理生理学尚未完全阐明。基于体外研究、动物模型及人类参与者研究的证据表明，抗 VEGF 抗体诱导的高血压的机制与 VEGFR TKIs 基本一致：内皮功能障碍、NO 生物利用度降低、微循环受损、血管收缩剂和血管舒张剂之间的失衡以及肾损伤[17]。在动物研究和体外模型中，已发现抗 VEGF 药物可促进内皮细胞凋亡并降低其更新能力[18]。

血管内皮生长因子抑制剂相关性高血压的发病率为 11%~45%，主要取决于药物类型、恶性肿瘤类型、心血管基础疾病和伴随疗法[16]。大部分血管内皮生长因子抑制剂都会引起不同程度的血压变化，常见于贝伐珠单抗、舒尼替尼、索拉菲尼等药物。有高血压病史、肥胖(BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>)及老年( $\geq 60$  岁)患者是发生高血压的高风险人群[19]。患者在首次接受贝伐珠单抗治疗后发生高血压的比例较低，一般在治疗开始后 4~12 个月发生率较高，贝伐珠单抗致高血压一般发生在首剂给药后 4~6 周；且高血压的相对风险比增高与药物剂量呈明显相关性。一项针对 42,510 名患者的 72 项已发表试验的荟萃分析报告，与对照组相比，高血压的发病率为 25.5%，RR: 3.59 (95% CI 2.95~4.38)。在接受贝伐珠单抗治疗的 8.2% 的患者中观察到高等级(即 3 级和 4 级)高血压，RR: 5.17 (95% CI 4.19~6.39)。与接受低剂量治疗的患者相比，接受高剂量治疗的患高等级高血压的患者明显更多(RR:6.2 比 3.88) [18]。同时，高血压的发生预示着肿瘤患者生存率的提高，因此，在抗 VEGF 治疗中，高血压又被认为是评估肿瘤治疗疗效的重要临床标志。

### 3.2. 血栓栓塞

血栓栓塞是血管内皮生长因子抑制剂的另一个严重不良反应，尽管血管内皮生长因子抑制剂联合化疗治疗提高了各种癌症患者的生存率，但在一些试验中观察到血栓栓塞事件的风险增加。血栓栓塞包括动脉栓塞和静脉栓塞，动脉栓塞包括心肌缺血或梗死、脑血管意外、脑梗死、缺血性脑卒中、外周动脉血栓形成和内脏动脉血栓形成，静脉栓塞包括深静脉血栓形成、肺栓塞和肠系膜或任何其他静脉血栓形成[20]。血管内皮生长因子是血管生成的关键因子，调节血管增殖和通透性，并作为抗凋亡因子发挥作用。因此，血管内皮生长因子抑制剂可能会降低受损内皮细胞的更新能力，进而导致内皮功能障碍和内血管



内壁缺陷,以暴露内皮下胶原蛋白,从而增加血栓生成的风险[21]。因此,抗血管内皮生长因子治疗的不良反应不仅包括内皮细胞更新能力下降导致的出血倾向,还包括血栓形成事件的频率增加。一项纳入 22 项研究其中包括 20,050 例罹患不同癌症类型的患者(贝伐单抗组 10,394 例,对照组 9656 例)的荟萃分析指出:贝伐单抗组动脉和静脉不良事件的风险较高(相对危险度[RR], 1.37; 95% CI, 1.10~1.70 [P = 0.004] 和 RR, 1.29; 95% CI, 1.12~1.47 [P < 0.001]),在应用高剂量贝伐单抗方案的患者中更易发生动脉不良事件[20]。

### 3.3. 充血性心力衰竭

充血性心力衰竭(CHF)是一种罕见但严重的不良事件,与 VEGF 靶向药物的应用相关。在我国,其不良反应的发生常见于舒尼替尼。在一项纳入了 6935 名应用舒尼替尼治疗的患者荟萃分析中发现,出现所有级别 CHF 的发生率为 4.1%,高级别 CHF 发生率为 1.5% [22]。低级别事件往往没有症状,相比之下,高级别充血性心力衰竭事件具有临床意义,通常需要医疗干预。无症状心力衰竭进展为症状性心力衰竭的概率每年约为 9.7%,在没有医疗干预的情况下,3 年死亡率约为 16%。高血压是发生充血性心力衰竭的危险因素,舒尼替尼可能通过这种机制导致充血性心力衰竭。此外,另一个潜在机制是通过抑制血小板衍生的生长因子受体(PDGFR),这是一种已知的心肌细胞存活信号,PDGFR- $\beta$  信号在应激诱导的心脏血管生成中起着至关重要的作用,心肌细胞 PDGFR- $\beta$  是应激诱导的心肌细胞旁分泌血管生成能力(血管生成潜力)的重要上游调节因子,PDGFR- $\beta$  心脏特异性敲除小鼠在应激情况下会发生心室扩张和心力衰竭 [23]。

### 3.4. 心律失常

心律失常通常发生在治疗的前 6 个月,且发生率高于血栓事件,导致住院的心律失常事件其中 90% 为心房颤动,5% 为房室传导阻滞。其原因可能是在治疗的前 6 个月,特别是在第一个月,由于抗 VEGFR 治疗引起的急性血流动力学效应,例如血压升高和左心室舒张功能障碍,从而导致了心房颤动的发生[24]。此外,此类药物引起的心律失常还包括 T 波和/或 ST 段改变、心动过速、期前收缩、束支传导阻滞和房室传导阻滞等。

## 4. 结论

抗血管生成药物靶向治疗可通过阻断血管内皮生长因子有效抑制肿瘤的血管生成,从而减缓肿瘤的生长,使晚期肿瘤患者生存时间得以延长,提高癌症患者的生存率。然而,此类药物诱发的心血管不良反应也暴露在临床工作中。危及生命的心血管不良反应不容忽视,甚至可能会限制药物使用,直接影响肿瘤患者的预后。目前,仍需要对此类心血管不良反应易感人群进行针对性的随访及干预,制定特定的诊疗策略,减少此类患者出现心血管不良反应的发生率。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S., *et al.* (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Oeffinger, K.C., Mertens, A.C., Sklar, C.A., *et al.* (2006) Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **355**, 1572-1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMs060185>
- [3] Chen, D.Y., Liu, J.R., Tseng, C.N., *et al.* (2022) Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Renal Cell Carcinoma Treated with Targeted Therapies. *JACC: CardioOncology*, **4**, 223-234. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.002>
- [4] Wang, Y., Cui, C., Ren, X., *et al.* (2022) Cardiovascular Toxicity Associated with Angiogenesis Inhibitors: A Comprehensive Pharmacovigilance Analysis Based on the FDA Adverse Event Reporting System Database from 2014 to 2021. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 988013. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.988013>

- [5] Lenihan, D.J., Cardinale, D. and Cipolla, C.M. (2010) The Compelling Need for a Cardiology and Oncology Partnership and the Birth of the International CardiOncology Society. *Progress in Cardiovascular Diseases*, **53**, 88-93. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2010.06.002>
- [6] Schlumberger, M., Tahara, M., Wirth, L.J., et al. (2015) Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 621-630. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1406470>
- [7] Hoeben, A., Landuyt, B., Highley, M.S., et al. (2004) Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, **56**, 549-580. <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.3>
- [8] Folkman, J. (2002) Role of Angiogenesis in Tumor Growth and Metastasis. *Seminars in Oncology*, **29**, 15-18. [https://doi.org/10.1016/S0093-7754\(02\)70065-1](https://doi.org/10.1016/S0093-7754(02)70065-1)
- [9] Vimalraj, S. (2022) A Concise Review of VEGF, PDGF, FGF, Notch, Angiopoietin, and HGF Signalling in Tumor Angiogenesis with a Focus on Alternative Approaches and Future Directions. *International Journal of Biological Macromolecules*, **221**, 1428-1438. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.129>
- [10] Hicklin, D.J. and Ellis, L.M. (2005) Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 1011-1027. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.06.081>
- [11] Jang, H.J., Kim, B.J., Kim, J.H. and Kim, H.S. (2017) The Addition of Bevacizumab in the First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis of Randomized Trials. *Oncotarget*, **8**, 73009-73016. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20314>
- [12] Li, Y., Wang, W., Gao, R., Xu, X.M. and Zhang, Y. (2021) Genome-Wide Prioritization Reveals Novel Gene Signatures Associated with Cardiotoxic Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Oncology Letters*, **21**, Article No. 94. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12355>
- [13] Du, Z. and Lovly, C.M. (2018) Mechanisms of Receptor Tyrosine Kinase Activation in Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 58. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0782-4>
- [14] Chaar, M., Kamta, J. and Ait-Oudhia, S. (2018) Mechanisms, Monitoring, and Management of Tyrosine Kinase Inhibitors-Associated Cardiovascular Toxicities. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 6227-6237. <https://doi.org/10.2147/OTT.S170138>
- [15] Force, T., Krause, D.S. and Van Etten, R.A. (2007) Molecular Mechanisms of Cardiotoxicity of Tyrosine Kinase Inhibition. *Nature Reviews Cancer*, **7**, 332-344. <https://doi.org/10.1038/nrc2106>
- [16] Zamorano, J.L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., et al. (2016) 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, **37**, 2768-2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
- [17] Kamba, T. and McDonald, D.M. (2007) Mechanisms of Adverse Effects of Anti-VEGF Therapy for Cancer. *British Journal of Cancer*, **96**, 1788-1795. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603813>
- [18] Zhao, T., Wang, X., Xu, T., Xu, X.D. and Liu, Z.H. (2017) Bevacizumab Significantly Increases the Risks of Hypertension and Proteinuria in Cancer Patients: A Systematic Review and Comprehensive Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 51492-51506. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18190>
- [19] Hamnvik, O.P., Choueiri, T.K., Turchin, A., et al. (2015) Clinical Risk Factors for the Development of Hypertension in Patients Treated with Inhibitors of the VEGF Signaling Pathway. *Cancer*, **121**, 311-319. <https://doi.org/10.1002/cncr.28972>
- [20] Totzeck, M., Mincu, R.I. and Rassaf, T. (2017) Cardiovascular Adverse Events in Patients with Cancer Treated with Bevacizumab: A Meta-Analysis of More than 20 000 Patients. *Journal of the American Heart Association*, **6**, e006278. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006278>
- [21] Haroon, Z.A., Amin, K., Saito, W., et al. (2002) SU5416 Delays Wound Healing through Inhibition of TGF- $\beta$  1 Activation. *Cancer Biology & Therapy*, **1**, 121-126. <https://doi.org/10.4161/cbt.55>
- [22] Richards, C.J., Je, Y., Schutz, F.A., et al. (2011) Incidence and Risk of Congestive Heart Failure in Patients with Renal and Nonrenal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3450-3456. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.4309>
- [23] Chintalgattu, V., Ai, D., Langley, R.R., et al. (2010) Cardiomyocyte PDGFR- $\beta$  Signaling Is an Essential Component of the Mouse Cardiac Response to Load-Induced Stress. *The Journal of Clinical Investigation*, **120**, 472-484. <https://doi.org/10.1172/JCI39434>
- [24] Vallerio, P., Orenti, A., Tosi, F., et al. (2022) Major Adverse Cardiovascular Events Associated with VEGF-Targeted Anticancer Tyrosine Kinase Inhibitors: A Real-Life Study and Proposed Algorithm for Proactive Management. *ESMO Open*, **7**, Article ID: 100338. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100338>