

# Choroba nowotworowa a nadciśnienie tętnicze — czy istnieją wzajemne zależności?

## Neoplasm and arterial hypertension — do any correlations exist?

### Summary

In this paper we collected the results of the recent investigations concerning the main connections between arterial hypertension and cancer. Lately there has been a great interest concerning frequent occurrence of hypertension as a result of antineoplastic medication with angiogenesis inhibitors. Pathogenetic mechanism leading to blood pressure elevation may be connected with vascular rarefaction, reduced nitric oxide synthesis and vascular constriction.

The next problem is a role of hypertension as a cancer promoting factor. Many researchers observed correlation between hypertension and cancer risk. The others did not prove this finding.

The third question is whether antihypertensive therapy could be a risk factor of cancer.

The majority of investigations denies this association between antihypertensive drugs and an increased cancer risk, nevertheless diuretics probably may increase cancer risk, while ACE-inhibitors seem to have a small protective effect.

**key words:** arterial hypertension, neoplasm, angiogenesis inhibitors

*Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 4, strony 309–315.*

Wśród różnych postaci nadciśnienia tętniczego stosunkowo niewiele miejsca poświęca się występowaniu tego schorzenia w chorobach nowotworowych. W aspekcie najnowszych doniesień warto pokrótce przedstawić główne zależności łączące nadciś-

nienie tętnicze i nowotwory. Czy i w jakim stopniu leczenie przeciwnowotworowe może stymulować nadciśnienie tętnicze? Czy nadciśnienie tętnicze może powodować rozwój raka? Jaki jest wpływ terapii hipotensyjnej na ryzyko rozwoju nowotworu? — to tylko niektóre istotne dla praktyki klinicznej pytania.

### Czy leczenie przeciwnowotworowe może stymulować nadciśnienie tętnicze?

Współczesna terapia przeciwnowotworowa obejmuje stosowanie chemioterapii, przeciwciał, radioterapii i leczenia operacyjnego. Skuteczność wymienionych sposobów postępowania należy oceniać nie tylko w aspekcie czasu przeżycia pacjentów, ale także występowania działań niepożądanych wynikłych ze stosowania różnych metod terapii przeciwnowotworowej.

W ostatnich latach podkreśla się niekorzystny wpływ chemioterapeutyków i przeciwciał na układ sercowo-naczyniowy. Kliniczne następstwa tego działania obejmują niewydolność serca, niedokrwienie mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu i przewodzenia — między innymi w postaci bradyarytmii i wydłużenia odstępu QT, zakrzepicy żyłnej, niedociśnienia, a także nadciśnienia tętniczego [1].

W wielu badaniach klinicznych zauważono wysoką częstość występowania nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nowotworami leczonymi preparatami hamującymi angiogenezę. Ten sposób leczenia znalazł zastosowanie w terapii raka, ponieważ ogniska nowotworowe większe niż 1 mm<sup>3</sup> muszą wytworzyć siatkę nowego unaczynienia, które jest niezbędne do dalszego wzrostu. Czynnikiem stymulującym angiogenezę jest między innymi niedotlenienie tkankowe

Adres do korespondencji: dr med. Hanna Kara-Perz  
Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej, Zakład Biochemii Klinicznej  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
60–529 Poznań, ul. Dąbrowskiego 79/601,  
tel: (061) 854–68–51; faks: (061) 854–68–54  
e-mail: hkp@op.pl



Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428–5851

z wtórnym pobudzeniem produkcji śródbłonkowych czynników wzrostu (VEGFs, *vascular endothelial growth factors*). Wśród leków hamujących angiogenezę wymienia się więc przeciwciała monoklonalne blokujące VEGF ligandy, przeciwciała monoklonalne blokujące receptory VEGF oraz niskocząsteczkowe inhibitory wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozynowej, której aktywację powodują VEGF ligandy [2].

W jednym z badań, podczas stosowania co dwa tygodnie bewacizumabu (przeciwciała monoklonalne blokujące VEGF ligandy) w dawce 5 mg/kg w grupie 400 pacjentów z rakiem jelita grubego powikłanym przerzutami, nadciśnienie tętnicze w stopniu 1–3 wystąpiło u 23% pacjentów, przy czym u 11% osób z 3 stopniem nadciśnienia wymagało ono leczenia hipotensyjnego [3]. Podobnych obserwacji dokonali inni badacze oceniający stosowanie tego leku zarejestrowanego do terapii przeciwnowotworowej w 2004 roku w Stanach Zjednoczonych [4, 5]. Średnia częstość występowania nadciśnienia tętniczego podczas leczenia bewacizumabem wynosiła 20–30%, przy czym u około 10% osiągnęło ono stopień 3 lub — rzadziej — 4. Powikłanie to notowano częściej u osób leczonych większymi dawkami leku (10 mg/kg) i występowało nawet po kilku miesiącach od zapoczątkowania terapii.

Także podczas podawania innego leku hamującego angiogenezę — sunitinibu [6] (niskocząsteczkowy inhibitor wewnątrzkomórkowej kinazy tyrozynowej) u 5 z 27 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową rozwinęło się nadciśnienie tętnicze, przy czym dwoje z nich wymagało terapii hipotensyjnej (3 i 4 stopień nadciśnienia tętniczego). Również w tym wypadku zaobserwowany wzrost ciśnienia był zależny od dawki zastosowanego leku.

Bardzo wysoką częstość nadciśnienia tętniczego, sięgającą 61%, zanotowano podczas stosowania innego niskocząsteczkowego inhibitora kinazy tyrozynowej oznaczonego symbolem AG013736 [7]. W grupie osób z nadciśnieniem u 31% osiągnęło ono stopień 3. Zarówno częstość wystąpienia omawianego powikłania, jak i stopień zaawansowania wykazywały wyraźną korelację z dawką zastosowanego preparatu. Również wyniki wielu innych prób klinicznych potwierdzają dużą częstość obserwacji nadciśnienia tętniczego, sięgającą od kilkunastu do nawet kilkudziesięciu procent osób leczonych związkami hamującymi angiogenezę [8–10]. Wśród nich znalazł się niedawno zarejestrowany przez *Food and Drug Administration* (FDA) do leczenia zaawansowanego raka nerki inhibitor kinazy — sorafenib [11].

Oprócz oceny częstości występowania nadciśnienia tętniczego interesującym zagadnieniem pozosta-

je znalezienie przyczyn wywołujących rozwój tego powikłania u osób w trakcie stosowania leków hamujących angiogenezę. Patogenetyczne mechanizmy prowadzące do wzrostu ciśnienia mogą wiązać się z obniżeniem gęstości naczyniowej, co w dużej mierze wynika z zahamowania nowotworzenia stymulowanego VEGF. Nie jest jednak jednoznacznie określone, czy wspomniane zmiany są przyczyną czy skutkiem nadciśnienia tętniczego [12]. Warto zaznaczyć, że przypominają one zmiany obserwowane we wczesnym okresie nadciśnienia tętniczego i podczas procesu starzenia się [13–15]. Drugi mechanizm hipertensyjnego działania leków hamujących angiogenezę polega na blokowaniu VEGF. Wśród efektów stymulacji VEGF wymienia się bowiem wazodylację oraz fosforylację śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) z wtórnym zwiększeniem produkcji śródbłonkowego NO. Tak więc logicznym skutkiem stosowania omawianych leków są obniżona produkcja NO i skurcz naczyniowy [16]. Mechanizmem postulowanym, jednak nie potwierdzonym, w generowaniu nadciśnienia tętniczego jest także wzmożenie aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron [17].

Wzrost ciśnienia tętniczego zauważono także podczas stosowania w terapii raka piersi doustnych inhibitorów aromatazy (anastrozolu, eksemestanu), których działanie wiąże się z obniżeniem syntezy estrogenu — znanego czynnika stymulującego wzrost raka piersi. Częstość nadciśnienia tętniczego w badaniach klinicznych sięgała od 5 do 13% [2]. Patomechanizm wzrostu ciśnienia tętniczego powiązany z obniżeniem stężenia estrogenu, który poprzez mechanizm VEGF redukuje ciśnienie tętnicze.

Opisane przypadki nadciśnienia tętniczego notowane podczas stosowania leków hamujących angiogenezę i inhibitorów aromatazy nie są jedynymi obserwowanymi podczas chemioterapii nowotworów. Wśród innych leków należy wspomnieć antyandrogeny (nilutamid), inhibitory somatostatyny (okretynad), antymetabolity (pentostatyna) czy przeciwciała monoklonalne przeciwko antygenowi CD20 na limfocytach B (rituximab). W tych wypadkach częstość nadciśnienia tętniczego sięgała od kilku do kilkunastu procent [2].

Należy jednak pamiętać, że jednoznaczne określenie, czy stosowanie danego chemioterapeutyku prowadzi do choroby układu sercowo-naczyniowego, w tym omawianego nadciśnienia tętniczego, wymaga wnikliwej oceny. Trudności mogą wiązać się z powszechnym zastosowaniem polichemioterapii w leczeniu nowotworów, a w takiej sytuacji przypisanie objawów niepożądanych jednemu ze stosowanych leków jest szczególnie trudne. Zastrzeżenia budzi też liczebność badanych grup, bowiem w części

przypadków doniesienia o niekorzystnym wpływie chemioterapeutyków dotyczą bardzo niewielkiej liczby pacjentów. Kolejny problem może wiązać się z nieprawidłowym leczeniem lub nawet z zaniechaniem terapii schorzeń kardiologicznych, w tym nadciśnienia tętniczego, występujących u pacjentów przed rozpoznaniem choroby nowotworowej. W wielu wypadkach więc ścisła współpraca lekarzy onkologów i kardiologów jest jak najbardziej wskazana i korzystna.

W większości wypadków, gdy nadciśnienie tętnicze wywołane preparatami hamującymi angiogenezę wymagało terapii, skuteczne okazały się inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II oraz antagoniści wapnia (A-Ca<sup>2+</sup>) [3]. Z uwagi na wspomnianą już wyraźną zależność między wzrostem ciśnienia tętniczego a dawką stosowanego leku przeciwnowotworowego modyfikacja dawki tego ostatniego także prowadziła do obniżenia ciśnienia tętniczego. Postępowanie takie jest jednak polecane tylko w przypadkach, gdy mimo stosowania dwóch leków obniżających ciśnienie tętnicze w maksymalnych dawkach nadal nie udaje się uzyskać efektu hipotensyjnego lub obserwuje się retinopatię, nefropatię nadciśnieniową czy powikłania sercowo-naczyniowe [4, 17, 18]. Zaleca się również, aby nie stosować bewacizumabu u pacjentów ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

### **Czy u chorych z nadciśnieniem tętniczym częściej występują procesy nowotworowe?**

Trudno udzielić jednoznacznej odpowiedzi na powyższe pytanie. W wielu bowiem badaniach zauważono wyraźną korelację między występowaniem nadciśnienia tętniczego a ryzykiem rozwoju raka różnych narządów. Nie wszystkie jednak obserwacje epidemiologiczne wskazują na związek pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a ryzykiem zachorowania na nowotwory [19–21].

Po raz pierwszy już w 1975 roku Dyer i wsp. [22] na podstawie prospektywnych badań, które dotyczyły ponad 1200 mężczyzn rasy białej, zauważyli wyraźną zależność między ciśnieniem tętniczym skurczowym i rozkurczowym a 14-letnim ryzykiem zgonu z powodu raka płuc, jelita grubego i innych nowotworów złośliwych. Zależność obserwowano także po wykluczeniu wpływu innych czynników, takich jak wiek, stężenie cholesterolu i palenie papierosów, co przemawiało za istotną rolą podwyższonego ciśnienia tętniczego. Obserwacja ta znalazła potwierdzenie także w licznych późniejszych bada-

niach innych autorów [23–25]. W ocenie częstości występowania raka piersi w grupie ponad 9000 kobiet z nadciśnieniem tętniczym w okresie pomenopauzalnym, podczas 27-letniego czasu obserwacji zauważono wyraźnie wyższe ryzyko raka piersi u kobiet z nieleczonym podwyższonym ciśnieniem tętniczym rozkurczowym, jednak nie wykazano różnicy występowania tego nowotworu między grupą leczoną środkami hipotensyjnymi a populacją ogólną [26].

Również w toku najnowszych badań wykazano współwystępowanie nadciśnienia tętniczego ze zwiększoną częstością raka endometrium [27], raka prostaty u Amerykanów pochodzenia afrykańskiego z cechami zespołu metabolicznego [28], rakiem odbytu u kobiet [29], rakiem nerki [30], a także rakiem płuc u osób palących tytoń [31]. Prezentowane wyniki norweskiego prospektywnego badania HUNT również potwierdziły wyraźną korelację między wysokością skurczowego ciśnienia tętniczego a ryzykiem rozwoju raka nerki u kobiet [32]. Zwiększone ryzyko rozwoju nowotworu w przebiegu nadciśnienia było niezależne od otyłości, cukrzycy, a nawet palenia papierosów [33].

Patogenetyczne przyczyny opisanej zależności można powiązać z stwierdzaną w przebiegu nadciśnienia tętniczego hiperinsulinemią, która przez stymulowanie syntezy DNA i aktywację receptorów IGF-1 wzmacnia proliferację komórek [34]. Mechanizmy stymulujące proliferację mięśniówki naczyniowej czy przebudowę ściany naczyń krwionośnych przypominają obserwowane we wzroście nowotworów. Wśród innych przyczyn nasilonego nowotworzenia wymienia się nieprawidłowe wiązanie karcynogenu z DNA w limfocytach pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Przy czym liczba indukowanych karcynogenami aberracji chromosomowych w limfocytach wykazuje liniową zależność od wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego, a uszkodzenia DNA wynikają ze zwiększonej reaktywności chemicznej limfocytów na substancje rakotwórcze. Także nieprawidłowa angiogeneza obserwowana w nadciśnieniu tętniczym może stymulować rozwój nowotworów [35].

Nie wszystkie jednak dotychczasowe badania potwierdzają częstsze współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i procesu nowotworowego.

Ostatnio duże zainteresowanie wywołują rezultaty badań norweskich i amerykańskich [36, 37], w których nadciśnienie tętnicze wywołane ciążą lub stanem przedrzucawkowym, wiązało się z obniżeniem ryzyka raka piersi. Korelacja ta była nawet silniejsza u kobiet z powtarzającym się stanem przedrzucawkowym w kolejnych ciążach. Redukcja ryzyka wystąpienia raka piersi była najwyższa u kobiet w okresie pomenopauzalnym. Nie w pełni zostały

jednak wyjaśnione patogenetyczne mechanizmy opisanej zależności, wstępnie wiąże się je ze zmianami hormonalnymi w trakcie ciąży.

### Wpływ terapii hipotensyjnej na ryzyko rozwoju nowotworu

Jedna z niefarmakologicznych metod postępowania przeciwnadciśnieniowego — rekomendowana od 2005 roku w Stanach Zjednoczonych dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania raka jelita grubego u mężczyzn [38].

Wśród leków obniżających podwyższone ciśnienie tętnicze, środki moczopędne wielokrotnie stanowiły przedmiot badań oceniających wpływ ich stosowania na ryzyko rozwoju nowotworu. Jedną z pierwszych obserwacji wskazujących na możliwy udział diuretyków w rozwoju raka była ocena 160 pacjentów, u których leki te zwiększały prawdopodobieństwo rozwoju raka nerki u kobiet [39]. Podobnie w późniejszym badaniu, obejmującym 500 chorych z nowotworem i 1300 osób z grupy kontrolnej, również zauważono związek między stosowaniem diuretyków a rozwojem raka nerki u kobiet [40]. Także w badaniach z 1999 roku wykazano zależność między stosowaniem tiazydowych środków moczopędnych a częstością raka nerki u kobiet [41]. W licznych obserwacjach podkreśla się również związek między okresem podawania leków moczopędnych a ryzykiem rozwoju raka nerki [42–44]. Ten ostatni fakt został także zanotowany w *The International Renal-Cell Cancer Study* [44], dużym populacyjnym badaniu, obejmującym ponad 1700 pacjentów z rakiem nerki i 2300 osób grupy kontrolnej. W badaniu tym zauważono, że stosowanie diuretyków dłużej niż 15 lat często wiodło do występowania omawianego nowotworu. Natomiast krótsze podawanie środków moczopędnych nie zwiększało ryzyka zachorowania na raka nerki. Badania ostatnich lat skoncentrowały się także na poszukiwaniu zależności pomiędzy stosowaniem diuretyków a rakiem piersi. Opublikowane w 2006 roku wyniki badania prawie 50 000 kobiet nie wykazały związku między stosowaniem najczęstszych grup leków hipotensyjnych (środki moczopędne,  $\beta$ -adrenolityki,  $A-Ca^{2+}$ , inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensyny) a występowaniem raka piersi [45], natomiast przedstawione w tym samym roku obserwacje Largenta i wsp. wskazują na możliwy udział tej grupy leków w rozwoju nowotworu gruczołu piersiowego [46].

Wśród prawdopodobnych mechanizmów ewentualnie karcynogennego działania środków moczopędnych wskazuje się na wspólny dla raka nerki i środków moczopędnych „punkt uchwytu”. Są nim komórki cewek nerkowych będące z jednej strony miejscem powstania nowotworu nerki, a z drugiej — miejscem działania diuretyków. Ważny jest także wpływ chemiczny leków. Hydrochlorotiazyd ulega w żołądku konwersji do substancji działającej mutagenicznie.

W latach 90. ubiegłego wieku pojawiły się sugestie na temat karcynogennego działania  $A-Ca^{2+}$ . Podczas 4-letniej obserwacji 750 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zauważono wyraźnie wyższe ryzyko wystąpienia raka u osób leczonych  $A-Ca^{2+}$ , także po wykluczeniu wpływu innych oddziałujących na rozwój nowotworu czynników [47]. Podobnych danych dostarczyły również wyniki badań kierowanych przez Pahora i wsp. [48] i Fitzpatricka i wsp. [49].

Jednak późniejsze i liczniejsze obserwacje przeczą występowaniu związku między stosowaniem  $A-Ca^{2+}$  a ryzykiem rozwoju raka. Przykładem może być duńskie badanie [50], w którym wśród 18 000 pacjentów leczonych  $A-Ca^{2+}$  stwierdzono 412 przypadków raka, co nie odbiegało od średniej częstości występowania raka w danym rejonie. Także w ocenie stanu zdrowia prawie 4000 kobiet w okresie pomenopauzalnym nie wykazano związku między ryzykiem raka piersi a stosowaniem kilku grup leków hipotensyjnych, w tym  $A-Ca^{2+}$ ,  $\beta$ -adrenolityków czy inhibitorów konwertazy angiotensyny [51]. Informacje o karcynogennym działaniu  $A-Ca^{2+}$  nie znalazły także potwierdzenia w znanym badaniu *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLAHT) [52], w którym nowotwór złośliwy stwierdzono u 3,7% pacjentów leczonych amlodipiną, co stanowiło niższy odsetek niż stwierdzany w grupach leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (4%) lub diuretykiem (4,3%).

W ocenie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I) większość danych zdaje się świadczyć o neutralnym wpływie tych leków lub nawet wskazuje na ochronne działanie przeciwnowotworowe. W badaniu *The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* (HOPE) w grupie ponad 9000 pacjentów leczonych ramipilem lub placebo w ciągu 5 lat nie zanotowano różnic w umieralności z przyczyn pozasercowych [53]. Podobnie w ocenie powstałej na podstawie informacji zebranych od lekarzy ogólnych w Wielkiej Brytanii częstość ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet w wieku 30–79 lat wyniosła 156 przypadków na 100 000 rocznie. Co więcej, nie było różnicy między grupą leczoną lekami hipotensyjnymi

— między innymi kaptoprilem — a grupą, w której nie istniała potrzeba stosowania terapii hipotensyjnej [54]. Bardzo interesujących wyników dostarczyło szkockie retrospektywne badanie kohortowe, które objęło ponad 1500 pacjentów leczonych ACE-I i ponad 3500 pacjentów, u których zastosowano inne leki hipotensyjne. W grupie leczonej ACE-I zaobserwowano redukcję ryzyka raka płuc, raka piersi i narządu rodnych kobiet [55]. W innych badaniach zauważono zmniejszenie częstości występowania raka prostaty u osób leczonych kaptoprilem [56], a także nieistotną statystycznie redukcję ryzyka raka przełyku, żołądka i wątroby u pacjentów poddanych terapii ACE-I [57].

Przyczyną omawianych zależności może być obserwowane w następstwie stosowania ACE-I hamowanie angiogenezy i szybkości wzrostu nowotworów indukowanych u zwierząt doświadczalnych [58]. Kaptopril obniża również mitotyczną aktywność komórek nowotworowych przewodów gruczołów piersiowych u kobiet [58]. Podejrzewa się także wpływ hamowania układu renina–angiotensyna–aldosteron na angiogenezę [35].

Na podstawie powyżej przedstawionych wyników badań można uznać, że większość leków obniżających ciśnienie tętnicze nie wykazuje wpływu na częstość występowania nowotworów. Wydaje się, że ACE-I mają ochronne działanie, natomiast ewentualny efekt karcynogeny można wiązać ze zastosowaniem środków moczopędnych.

## Podsumowanie

Wiele badań epidemiologicznych sugeruje częstsze występowanie procesów nowotworowych u osób z nadciśnieniem tętniczym. Przypuszcza się, że za wzrost ryzyka rozwoju nowotworów odpowiedzialny jest hiperinsulinizm obecny u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym. Wydaje się jednak, że nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży ochronnie wpływa na rozwój procesów nowotworowych w późniejszych okresach życia kobiety. Wcześniejsze informacje o karcynogennym wpływie  $A-Ca^{2+}$  nie potwierdziły się, możliwe jest natomiast korzystne działanie ACE-I, zmniejszające ryzyko rozwoju nowotworów. Długotrwałe stosowanie diuretyków, przede wszystkim należących do grupy tiazydowych środków moczopędnych, może sprzyjać rozwojowi raka nerki. Terapia nowymi lekami przeciwnowotworowymi, a zwłaszcza preparatami hamującymi angiogenezę, istotnie zwiększa częstość występowania nadciśnienia tętniczego. Niektóre z tych leków powodują rozwój nadciśnienia tętniczego u prawie

połowy leczonych. Nadciśnienie indukowane wspomnianymi preparatami dobrze wpływa na ACE-I i preparaty z grupy  $A-Ca^{2+}$ .

## Streszczenie

W pracy, na podstawie wyników najnowszych badań, przedstawiono główne zależności łączące nadciśnienie tętnicze i procesy nowotworowe. Ostatnio duże zainteresowanie budzi fakt częstego występowania nadciśnienia tętniczego w przebiegu stosowania leków hamujących angiogenezę — jednej z metod terapii nowotworów. Patogenetyczne mechanizmy prowadzące do wzrostu ciśnienia mogą wiązać się z obniżeniem gęstości naczyń krwionośnych, zmniejszoną produkcją tlenu azotu i skurczem naczyń.

Kolejnym problemem poruszonym w artykule jest wpływ nadciśnienia tętniczego na rozwój raka. W wielu badaniach zauważono wyraźną korelację między występowaniem tego schorzenia a ryzykiem rozwoju raka różnych narządów. Nie znalazło to jednak potwierdzenia w ocenie innych badaczy.

Trzecim zagadnieniem omawianym w pracy było określenie ryzyka rozwoju nowotworu podczas stosowania terapii hipotensyjnej. Wyniki większości badań przeczą występowaniu zależności między stosowaniem leków obniżających ciśnienie tętnicze a rozwojem nowotworu, wydaje się, że jedynie inhibitory konwertazy angiotensyny mają ochronny wpływ, podczas gdy ewentualny efekt karcynogeny można wiązać z podawaniem środków moczopędnych.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, nowotwory, leki hamujące angiogenezę

*Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 4, pages 309–315.*

## Piśmiennictwo

1. Yech E.T. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Ann. Rev. Med.* 2006; 57: 485–498.
2. Jain M., Townsend R. Chemotherapy agents and hypertension: a focus on angiogenesis blockade. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 320–328.
3. Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novony W. i wsp. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
4. Kabbavar F.F., Schulz J., McCleod M. i wsp. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first-line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11 (abstract). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22 (14S): 3516.
5. Chen H.X., Mooney M., Boron M. i wsp. Phase II multicenter trial of bevacizumab plus fluorouracil and leucovorin in patients with advanced refractory colorectal cancer: an NCI

- treatment referral center trial TRC-0301. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3354–3360.
6. Favire S., Delbaldo C., Vera K. i wsp. Safety, pharmacokinetic and antitumor activity of SU11248, a novel oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 23–35.
  7. Rugo H.S., Herbst R.S., 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: 5474–5483.
  8. Holden S.N., Eckhardt S.G., Basser R. i wsp. Clinical evaluation of ZD6474, an orally active inhibitor of VEGF and EGF receptor signaling, in patients with solid, malignant tumors. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1391–1397.
  9. Veronese M.L., Mosenkis A., Flaherty K.T. i wsp. Mechanism of hypertension associated with BAY43-9006. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1363–1369.
  10. Hecht J.R., Trarbach J., Jaeger E. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study in patients with metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum receiving first-line chemotherapy with oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin and PTK787/ZK 222584 or placebo (CONFIRM-1) (abstract). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2005; 23: LBA3.
  11. Wood L.S., Manchen B. Sorafenib: a promising new targeted therapy for renal cell carcinoma. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2007; 11 (5): 649–656.
  12. Sane D., Anton L., Brosnihan B. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004; 7: 193–201.
  13. Inai T., Mancuso M., Hashizume H. i wsp. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am. J. Pathol.* 2004; 165: 35–52.
  14. Sullivan J.M., Prewitt R.L., Josephs J.A. Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension* 1983; 5: 844–851.
  15. Edelberg J.M., Reed M.J. Aging in angiogenesis. *Front. Biosci.* 2003; 8: 1199–1209.
  16. Wickman G., Hallin M., Salansky K.A. i wsp. Further characterization of the potent VEGF/PDGF receptor tyrosine kinase inhibitor AG-013736 in preclinical tumor models for its antiangiogenesis and antitumor activity (abstract). *Proc. Am. Cancer. Res.* 2003; 44: 865–866.
  17. Yang J.C., Howarth L., Sherry L.M. i wsp. A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 427–434.
  18. Gordon M.S., Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005; 69 (supl. 3): 25–33.
  19. Sturmer T., Buring J.E., Lee I.M. i wsp. Metabolic abnormalities and risk of colorectal cancer in the physicians' health study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15 (12): 2391–2397.
  20. Lipworth L., Tarone R.E., McLaughlin J.K. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2006; 176 (6 Pt 1): 2353–2358.
  21. Manjer J., Kaaks R., Riboli E. i wsp. Risk of breast cancer in relation to anthropometry, blood pressure, blood lipids and glucose metabolism: a prospective study within the Malmo Preventive Project. *Eur. J. Cancer Prev.* 2001; 10 (1): 33–42.
  22. Dyer A.R., Stamler J., Berkson D.M. i wsp. High blood-pressure: a risk factory for cancer mortality? *Lancet* 1975; I (7915): 1051–1056.
  23. Buck C., Donner A. Cancer incidence in hypertensives. *Cancer* 1987; 59 (7): 1386–1390.
  24. Khaw K.T., Barret-Connor E. Systolic blood pressure and cancer mortality in an elderly population. *Am. J. Epidemiol.* 1984; 120 (4): 550–558.
  25. Wannamethee G., Shaper A.G. Blood pressure and cancer in middle-aged British men. *Int. J. Epidemiol.* 1996; 25 (1): 22–31.
  26. Lingren A., Pukkala E., Tuomilehto J. i wsp. Incidence of breast cancer among postmenopausal, hypertensive women. *Int. J. Cancer* 2007; 121 (3): 641–644.
  27. Furberg A.S., Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in Norwegian cohort. *Int. J. Cancer* 2003; 104 (6): 669–676.
  28. Beebe-Dimmer J.L., Dunn R.L., Sarma A.V. i wsp. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer* 2007; 109 (5): 875–881.
  29. Watanabe Y., Ozasa K., Ito Y. i wsp. Medical history of circulatory diseases and colorectal cancer death in the JACC Study. *J. Epidemiol.* 2005; 15 supl. 2: 168–172.
  30. McLaughlin J.K., Lipworth L., Tarone R.E. Epidemiologic aspects of renal cell carcinoma. *Semin. Oncol.* 2006; 33 (5): 527–533.
  31. Lee S.Y., Kim M.T., Jee S.H. i wsp. Does hypertension increase mortality risk from lung cancer? A prospective cohort study on smoking, hypertension and lung cancer risk among Korean men. *J. Hypertens.* 2002; 20 (4): 617–622.
  32. Vatter L.J., Trichopoulos D., Holmen J. i wsp. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br. J. Cancer* 2007; 29 (1): 112–114.
  33. Armstrong B., Stevens N., Doll R. Retrospective study of the association between use of rauwolfia derivatives and breast cancer in English women. *Lancet* 1974; II (7882): 672–675.
  34. Sinagra D., Amato C., Scarpitta A.M. i wsp. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2002; 6 (2–3): 55–59.
  35. Belgore F., Blann A.D., Li-Saw-Hee F.L. i wsp. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble receptor Flt-1 in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87 (6): 805–807.
  36. Vatter L.J., Forman M.R., Nilsen T.I. i wsp. The negative association between pre-eclampsia and breast cancer risk may depend on the offspring's gender. *Br. J. Cancer* 2007; 96 (9): 1436–1438.
  37. Terry M.B., Perrin M., Salafia C.M. i wsp. Preeclampsia, pregnancy-related hypertension, and breast cancer risk. *Am. J. Epidemiol.* 2007; 165 (9): 1007–1014.
  38. Dixon L.B., Subar A.F., Peters U. i wsp. Adherence to the USDA Food Guide, DASH Eating Plan, and Mediterranean Dietary Pattern reduces risk of colorectal adenoma. *J. Nutr.* 2007; 137 (11): 2443–2450.
  39. Yu M.C., Mack T.M., Hanisch R. i wsp. Cigarette smoking, obesity, diuretic use, and coffee consumption as risk factors for renal cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986; 77 (2): 351–356.
  40. Kreiger N., Marrett L.D., Dodds L. i wsp. Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control* 1993; 4 (2): 102–110.
  41. Belgore F., Lip G.Y.H., McCollum C.N. i wsp. Vascular endothelial growth factors (VEGF) and soluble VEGF receptor (sFlt-1) levels in coronary artery disease and peripheral artery disease. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 1999; 10: 536.

42. Weinmann S., Glass A.G., Weiss N.S. i wsp. Use of diuretics and other antihypertensive medications in relation to the risk of renal cell cancer. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 140 (9): 792–804.
43. Mellemegaard A., Niwa S., Mehl E.S. i wsp. Risk factors for renal cell carcinoma in Denmark: role of medication and medical history. *Int. J. Epidemiol.* 1994; 23 (5): 923–930.
44. McLaughlin J.K., Chow W.H., Mandel J.S. i wsp. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other antihypertensive medications and hypertension. *Int. J. Cancer* 1995; 63 (2): 216–221.
45. Fryzek J.P., Poulsen A.H., Lipworth L. i wsp. A cohort study of antihypertensive medication use and breast cancer among Danish women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2006; 97 (3): 231–236.
46. Largent J.A., McEligot A.J., Ziogas A. i wsp. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *J. Hum. Hypertens.* 2006; 20 (10): 727–732.
47. Pahor M., Guralnik J.M., Salive M.E. i wsp. Do calcium channel blockers increase the risk of cancer? *Am. J. Hypertens.* 1996; 9 (7): 695–699.
48. Pahor M., Guralnik J.M., Ferrucci L. i wsp. Calcium-channel blockade and incidence of cancer in aged populations. *Lancet.* 1996; 348 (9026): 493–497.
49. Fitzpatrick A.L., Daling J.R., Fuberg C.D. i wsp. Use of calcium channel blockers and breast carcinoma risk in postmenopausal women. *Cancer* 1997; 80 (8): 1438–1447.
50. Olsen J.H., Toft Sorensen H.T., Friis S. i wsp. Cancer risk in users of calcium channel blockers. *Hypertension* 1997; 29 (5): 1091–1094.
51. Meier C.R., Derby L.E., Jick S.S. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, and breast cancer. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (3): 349–353.
52. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997.
53. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. i wsp. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (3): 145–153.
54. Gonzalez-Perez A., Ronquist G., Garcia-Rodriguez L.A. Breast cancer incidence and use of antihypertensive medication in women. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2004; 13 (8): 581–585.
55. Lever A.F., Hole D.J., Gillis C.R. i wsp. Do inhibitors of angiotensin I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* 1998; 352 (9123): 179–184.
56. Ronquist G., Rodriguez L.A., Ruigomez A. i wsp. Association between captopril, other antihypertensive drugs and risk of prostate cancer. *Prostate* 2004; 58 (1): 50–56.
57. Friis S., Sorensen H.T., Mellemekjær L. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of cancer: a population-based cohort study in Denmark. *Cancer* 2001; 92 (9): 2462–2470.
58. Bouck N., Campbell S. Anti-cancer dividends from captopril and other inhibitors of angiogenesis. *J. Nephrol.* 1998; 11 (1): 3–4.