

Nadciśnienie tętnicze indukowane inhibitorami angiogenezy

Arterial hypertension induced by angiogenesis inhibitors

Wstęp

W 1971 Folkman, wychodząc z obserwacji, że każdy nowotwór lity jest związany z neowaskularyzacją, zaproponował hamowanie angiogenezy jako punkt zaczepienia farmakoterapii nowotworów [1]. W tej chwili jest już na rynku, bądź na różnym etapie badań klinicznych, kilkanaście takich leków hamujących angiogenezę wskazanych w różnych nowotworach litych. Działają one poprzez hamowanie szlaków zależnych od naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Jego działanie proangiogenne zachodzi głównie przez receptor VEGF-2, który pobudza szlaki promujące przeżywanie, proliferację i migrację komórek śródbłonka nowotworzonych naczyń [2]. Co ważne, śródbłonek innych naczyń jest dużo bardziej niezależny od działania VEGF [3]. Pierwszym inhibitorem angiogenezy, który uzyskał szerokie zastosowanie w onkologii jest bewacizumab. Jest to przeciwciało monoklonalne neutralizujące VEGF, co nie pozwala na jego związanie z receptorem. Następnie w ciągu ostatniej dekady powstała cała lista drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych związanych z receptorami VEGF (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), które blokują transdukcję sygnału z receptora do wnętrza komórki. Sześć z nich jest zarejestrowanych w Europie (tab. I). Najnowszy lek, niezarejestrowany jeszcze w Europie, to ramucirumab — przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi VEGF-2, blokujące jego

miejsce wiązania ligandu. Został zatwierdzony przez amerykańską agencję ds. leków i żywności (FDA, *Federal Drug Administration*) w kwietniu 2014 roku w leczeniu raka żołądka opornego na standardową chemioterapię. Cały czas, oprócz badań klinicznych nad nowymi cząsteczkami, prowadzone są badania nad zastosowaniem dotychczasowych leków w nowych wskazaniach. Listę zarejestrowanych dotychczas wskazań przedstawia tabela I.

Epidemiologia

Leki hamujące angiogenezę prowadzą do nadciśnienia tętniczego średnio u 19–25% pacjentów [2], przy czym dla bewacizumabu jest to 28% pacjentów, sunitynibu 16–56% pacjentów [4, 5], dla sorafenibu 17–29% [6, 7], wandetanibu 24,2% [8], pazopanibu 36% [9], regorafenibu 44,4% [10], a axitinibu od 29 do nawet 84% pacjentów [11–12]. Ramucirumab, przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi VEGFR-2, wywołał nadciśnienie tętnicze u 15% pacjentów, przy czym były to osoby, które wcześniej zakończyły terapię sunitynibem lub sorafenibem z powodu braku odpowiedzi na leczenie lub jego złej tolerancji [13]. Trzeba zwrócić w tym miejscu uwagę, że nadciśnienie tętnicze indukowane lekami stosowanymi w systemowej terapii nowotworów jest rozpoznawane nie według ogólnych kryteriów, ale według wykazu stworzonego przez Narodowy Instytut Raka (NCI, *National Cancer Institute*). W 2009 roku została opublikowana nowa, czwarta wersja tych wytycznych, a wiele dotyczących inhibitorów angiogenezy było dokumentowanych według wersji 3.0. To powoduje pewne trudności w porównywaniu działania różnych leków na ciśnienie tętnicze, bo kryteria rozpoznawania i stopniowania nadciśnienia tętniczego zmieniły się zauważalnie. Nowe kryteria są bardziej restrykcyjne, to znaczy łatwiej u pacjenta

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Andrzej Tykarski
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań
tel.: (061) 854-91-82, faks: (061) 854-90-86
e-mail: tykarski@o2.pl

 Copyright © 2014 Via Medica, ISSN 1428-5851

Tabela I. Zarejestrowane w Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) inhibitory angiogenezy i wskazania do ich stosowania**Table I.** Angiogenesis inhibitors approved by European Medicines Agency (EMA) and their therapeutic indications

Lek	Wskazania
Bewacyzumab	Rak jelita grubego, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca, rak nerkowokomórkowy, rak jajnika
Sunitynib	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, <i>gastrointestinal stromal tumour</i>), rak nerkowokomórkowy, Nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET, <i>pancreatic neuroendocrine tumours</i>)
Sorafenib	Rak wątrobowokomórkowy, rak nerkowokomórkowy, zróżnicowany rak tarczycy
Pazopanib	Rak nerkowokomórkowy, mięsaki tkanek miękkich
Aksytynib	Rak nerkowokomórkowy
Regorafenib	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, rak jelita grubego
Wandetanib	Rak rdzeniasty tarczycy

Tabela II. Porównanie kryteriów dla nadciśnienia tętniczego jako działania niepożądanego terapii onkologicznej według CTCAE v. 3.0 i 4.0 [14, 15]**Table II.** Criteria of arterial hypertension diagnosed as adverse effect of oncological therapy according to CTCAE v. 3.0 and 4.0 [14,15]

	Stopień 1.	2.	3.	4.	5.
Nadciśnienie tętnicze wg CTCAE v.3.0	Bezobjawowe, przemijające (< 24 h) ze wzrostem DBP > 20 mm Hg lub > 150/100 mm Hg, jeżeli wcześniej wartości były prawidłowe — terapia niepotrzebna	Nawracające lub utrwalone (≥ 24 s) lub objawowe ze wzrostem DBP > 20 mm Hg lub > 150/100 mm Hg, jeżeli wcześniej wartości prawidłowe — monoterapia może być wskazana	Wymagające terapii więcej niż jednym lekiem lub intensyfikacji poprzedniego sposobu leczenia	Powikłania zagrażające życiu (np. przełom nadciśnieniowy)	Śmierć
Nadciśnienie tętnicze wg CTCAE v. 4.0	Stan przednadciśnieniowy (SBP 120–139 mm Hg, DBP 80–89 mm Hg)	Nadciśnienie tętnicze 1. stopnia (SBP 140–159 mm Hg lub DBP 90–99 mm Hg) — wskazane leczenie Nawracające lub stałe (≥ 24 h); objawowy wzrost DBP > 20 mm Hg lub > 140/90 mm Hg, jeżeli wcześniej wartości prawidłowe — wskazana monoterapia	Nadciśnienie tętnicze 2. stopnia (SBP ≥ 160 mm Hg lub DBP ≥ 100 mm Hg) — wskazane leczenie więcej niż jednym lekiem lub intensyfikacja poprzedniego sposobu leczenia	Powikłania zagrażające życiu (np. nadciśnienie złośliwe, przemijający lub stały ubytek neurologiczny, przełom nadciśnieniowy) — konieczne natychmiastowe leczenie	Śmierć

rozpoznać nadciśnienie tętnicze jako działanie niepożądane, ale za to progi kolejnych stopni odpowiadają definicjom z amerykańskich i europejskich rekomendacji dotyczących rozpoznawania i leczenia nadciśnienia tętniczego. W wersji 3.0 były też kryteria różnicujące stopień nadciśnienia tętniczego według liczby przyjmowanych leków. Z punktu widzenia ogólnych wytycznych leczenia nadciśnienia tętniczego w wielu przypadkach terapia może być prowadzona jednym lekiem w większej dawce lub dwoma lekami w małych dawkach i nie różnicuje to stopnia nasilenia nadciśnienia.

Inhibitory angiogenezy u zdecydowanej większości chorych prowadzą do bezwzględnego wzrostu ciśnienia tętniczego, które nie zawsze osiąga wartości spełniające kryteria nadciśnienia tętniczego [16]. Na przykład w badaniu Maitlanda i wsp. [17] wyka-

zano istotny wzrost średniego ciśnienia tętniczego w 24-godzinnym monitorowaniu u 74% uczestników badania przyjmujących sorafenib, ale tylko u 26% rozpoznano nadciśnienie tętnicze wymagające interwencji. Średni wzrost ciśnienia skurczowego/rozkurczowego w całej grupie wyniósł 10,8/8 mm Hg po 6–10 dniach przyjmowania leku, kiedy ustala się stan równowagi stężenia sorafenibu we krwi i utrzymywało się na tym poziomie w następnych tygodniach.

Wzrost ciśnienia tętniczego indukowany inhibitorami angiogenezy następuje szybko po włączeniu leczenia. W większości przypadków następuje to w trakcie pierwszego cyklu leczenia, także u pacjentów z wcześniej współistniejącym nadciśnieniem tętniczym [18]. W wyżej cytowanym badaniu [17] wykazano, że już w pierwszej dobie po podaniu so-

rafenibu pacjentom z różnymi nowotworami, ciśnienie skurczowe wzrosło średnio o 8,3 mm Hg, a rozkurczowe o 5,3 mm Hg.

Opisano także przypadek 54-letniego chorego z nowotworem stromalnym układu pokarmowego, dotychczas bez nadciśnienia tętniczego, u którego rozwinął się przełom nadciśnieniowy (240/140 mm Hg) z encefalopatią i drgawkami kilkanaście godzin po przyjęciu pierwszej dawki regorafenibu [19].

Według niektórych autorów ryzyko nadciśnienia tętniczego indukowanego inhibitorami angiogenezy jest największe u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym [20]. Zostało to wykazane na przykład dla axitinibu w metaanalizie Qi i wsp. [21]. Z kolei Wu i wsp. w swojej metaanalizie wykazali, że ryzyko nadciśnienia w różnych nowotworach leczonych sorafenibem jest podobne bez względu na lokalizację [22]. Do podobnych wniosków doprowadziła metaanaliza badań z użyciem pazopanibu [9].

Mechanizm działania

Opisywanych jest kilka mechanizmów, w jakich inhibitory angiogenezy mają wywoływać nadciśnienie tętnicze. Najważniejszy z nich i najlepiej poznany to zmniejszenie produkcji tlenku azotu (NO), co skutkuje wazokonstrykcją i zwiększeniem oporu naczyniowego. Czynnikiem VEGF poprzez swój receptor 2 pobudza syntazę NO, a badania doświadczalne pokazują, że infuzja VEGF powoduje hipotensję [23]. Udowodniono, że zablokowanie tego receptora obniża ekspresję syntazy NO i wywiera podobny wpływ na ciśnienie tętnicze, jak zastosowanie estru metylo-N-nitro-L-argininy (L-NAME), bezpośredniego inhibitora produkcji NO [24]. Do wzrostu oporu naczyniowego prowadzi także zwiększone stężenie endoteliny-1. W jednym badaniu stwierdzono dwukrotny wzrost jej stężenia w trakcie terapii sunitynibem [25]. Uważa się, że wzrost stężenia tego wazokonstryktora następuje głównie w odpowiedzi na spadek stężenia NO [26]. Także w trakcie leczenia regorafenibem potwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia endoteliny-1 i spadek stężenia NO, które były odwracalne w ciągu kilku dni po wstrzymaniu dawkowania [27].

Kolejnym opisywanym mechanizmem jest raryfikacja, czyli zmniejszenie gęstości naczyń. Raryfikacja badana w kapilaroskopii wału okołopaznokciowego i błony śluzowej warg rzeczywiście zachodzi u pacjentów leczonych tymi lekami. Została udowodniona, choć w niewielkich grupach chorych, w przypadku bewacizumabu [28] czy sunitynibu [29]. Natomiast kwestionowana jest możliwość wpływu tego zjawiska na występowanie nadciśnienia tętniczego. Najpraw-

dopodobniej istnieje ona jako skutek, a nie przyczyna indukowanego tu nadciśnienia tętniczego [26]. Jednym z dowodów na taki stan rzeczy jest fakt, że odwracalność tego zjawiska następuje nie tylko po zaprzestaniu leczenia antyangiogennej [28], ale też po uzyskaniu kontroli ciśnienia tętniczego poprzez intensyfikację leczenia hipotensyjnego [30]. Poza tym raryfikacja to proces długotrwały, natomiast wzrost ciśnienia tętniczego następuje nawet w pierwszym dniu podawania inhibitorów angiogenezy.

Nadciśnienie tętnicze jako biomarker skuteczności leczenia

W ostatnich kilku latach pojawiły się prace pokazujące, że wystąpienie nadciśnienia tętniczego w trakcie terapii antyangiogennej może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na to leczenie.

Rini i wsp. [31] dokonali metaanalizy 3 badań, w których stosowano sunitynib u 544 pacjentów z rozsiałym rakiem nerki. Pacjenci, których maksymalne skurczowe ciśnienie tętnicze (SBPmax, *maximum systolic blood pressure*) osiągnęło wartość ≥ 140 mm Hg w jakimkolwiek momencie badania (81%) mieli znacząco lepsze wyniki od pacjentów, których SBPmax nie osiągnęło 140 mm Hg, czyli czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, *progression free survival*) 12,5 v. 2,5 miesiąca ($p < 0,001$), a całkowite przeżycie (OS, *Overall Survival*) 30,9 v. 7,2 miesiąca ($p < 0,001$). Podobne wyniki wykazano u pacjentów z ciśnieniem rozkurczowym (DBPmax, *maximum diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg względem tych z DBPmax < 90 mm Hg: PFS 13,4 v. 5,3 miesiąca ($p < 0,001$), OS 32,2 v. 14,9 miesiąca ($p < 0,001$). Co ważne, powyższe wyniki nie zależały od podejmowanej po wykryciu nadciśnienia reakcji: podjęciu farmakoterapii hipotensyjnej, zmniejszeniu dawki sunitynibu lub obu jednocześnie.

Szmit i wsp. [32] badali pacjentów z rozsiałym rakiem nerki poddanych wcześniejszej nefrektomii, którzy zostali poddani leczeniu sorafenibem. U 52% pacjentów wystąpiło nadciśnienie tętnicze już w pierwszym miesiącu terapii i było ono związane z dłuższym PFS — mediana 11,13 v. 5,5 miesiąca ($p < 0,000001$). Zaraz po wykryciu nadciśnienia pacjentom włączano skuteczne leczenie hipotensyjne. Wykazano także dłuższy PFS u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym współistniejącym przed podaniem sorafenibu — mediana 8,02 v. 5,72 miesiąca ($p = 0,02$).

Ta sama grupa opublikowała wyniki badania [33], w którym pacjentom z rozsiałym rakiem nerki podawano sunitynib. U 49% pacjentów wystąpiło nadciśnienie tętnicze związane z sunitynibem i mieli oni

istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji choroby i czas przeżycia ($p < 0,00001$) w porównaniu z pacjentami bez nadciśnienia. Najdłuższe czasy do progresji choroby i przeżycia mieli ci chorzy, których terapia hipotensyjna wymagała kombinacji co najmniej 3 leków hipotensyjnych. Bono i wsp. [34] także podawali sunitynib pacjentom z rakiem nerki i wykazali, że wystąpienie nadciśnienia tętniczego korelowało z dłuższym czasem przeżycia oraz dłuższym czasem do progresji choroby ($p = 0,003$).

Österlund i wsp. [35] badali chorych z rozsia-
nym rakiem jelita grubego leczonych klasyczną chemioterapią w połączeniu z bewacizumabem. U 56% pacjentów rozwinęło nadciśnienie tętnicze (mediana 168/97 mm Hg). W tej grupie pacjentów wyższy był ogólny wskaźnik odpowiedzi (30% *v.* 20% w grupie pacjentów z prawidłowymi wartościami ciśnienia, $p = 0,025$), dłuższy PFS (10,5 *v.* 5,3 mies., $p < 0,008$) i dłuższy czas przeżycia (25,8 *v.* 11,7 mies., $p < 0,001$).

Kolejnym nowotworem, w którym nadciśnienie tętnicze może być czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie bewacizumabem jest rozsia-
ny rak piersi. W badaniu Gampenrieder i wsp. [36] analizowano chore leczone chemioterapią z dodatkiem bewacizumabu. Pacjentki, u których rozwinęło się nadciśnienie tętnicze w trakcie leczenia osiągnęły dłuższy czas do progresji (PFS 13,7 *v.* 6,6 mies., $p < 0,001$). W tej grupie 2-letnie przeżycia wyniosły 78% (*v.* 30%, $p < 0,001$).

Z kolei w metaanalizie 5 badań II fazy Rini i wsp. [37] wykazali, że pacjenci leczeni axitinibem z powodu nowotworów litych w różnych lokalizacjach, którzy po włączeniu leczenia mieli DBP wyższe lub równe 90 mm Hg mieli istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji (mediana PFS 10,2 *v.* 7,1 mies.) oraz czas całkowitego przeżycia (mediana OS 25,8 *v.* 14,9 mies.) niż ci, u których ciśnienie tętnicze nie wzrosło do tych wartości.

Pojawiły się też prace sugerujące, że także inne rodzaje toksyczności mogą być predyktorami lepszej odpowiedzi. Fiore i wsp. wykazali, że pacjenci z rakiem nerki leczeni sunitynibem lub sorafenibem, u których rozwinęła się toksyczność w stopniu 3. lub 4. według CTCAE 3.0 dotycząca układu pokarmowego, serca, skóry lub astenia, mieli istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia (36 *v.* 12 mies.) [38]. Podobne wyniki uzyskali Lamarca i wsp. w odniesieniu do raka wątrobowokomórkowego leczonego sorafenibem [39].

Poszukiwanie takich wczesnych predyktorów odpowiedzi na leczenie jest bardzo pomocne, pozwala bowiem wśród chorych znaleźć tych, którzy odniosą korzyść z danej terapii.

Postępowanie

W przeszłości pomijano znaczenie leczenia nadciśnienia tętniczego indukowanego terapią onkologiczną ze względu na złą prognozę co do długości przeżycia. Udowodniono jednak, że leczenie współistniejących chorób i kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego ma podobny wpływ na przeżycie pacjentów z nowotworami złośliwymi, jak stan zaawansowania choroby podstawowej [40]. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze jest jednym ze wskazań do przerwania terapii inhibitorami angiogenezy, stąd dobra kontrola ciśnienia tętniczego warunkuje utrzymanie leczenia systemowego i w ten sposób zmniejsza ryzyko niepowodzenia leczenia onkologicznego. Brakuje oficjalnych wytycznych dotyczących leczenia nadciśnienia tętniczego wywołanego terapią systemową nowotworów. Próbę stworzenia takich standardów podjął NCI. W opublikowanych w 2010 roku rekomendacjach [41] przedstawiono pięć głównych kroków do dobrego prowadzenia pacjentów leczonych inhibitorami VEGF:

- u każdego należy najpierw ocenić ogólne ryzyko sercowo-naczyniowe. Ma to pomóc opracować plan monitorowania i leczenia danego pacjenta;

- należy rozpoznać i włączyć adekwatne leczenie nadciśnienia tętniczego występującego przed włączeniem terapii anty-VEGF;

- kładzie się nacisk na monitorowanie ciśnienia tętniczego w trakcie terapii anty-VEGF. Pomiaru gabine-
towe powinny być wykonywane nie rzadziej niż raz w tygodniu w trakcie pierwszego cyklu, a potem co najmniej co 2–3 tygodnie. Zaleca się prowadzenie przez pacjentów monitorowania ciśnienia tętniczego w domu;

- celem terapii hipotensyjnej jest ciśnienie tętnicze niższe niż 140/90 mm Hg. Cele szczegółowe u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka, jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek powinny być takie, jak w aktualnych ogólnych wytycznych dotyczących postępowania w nadciśnieniu tętniczym.

- terapię hipotensyjną należy włączać niezwłocznie i w sposób zdecydowany dążyć do założonego celu. W razie niepowodzenia należy pacjenta kierować do hipertensjologa.

Terapia hipotensyjna powinna być dobierana według ogólnych wytycznych i dostosowana do szczególnych wskazań i przeciwwskazań u danego pacjenta. W badaniach z powodzeniem stosowano i udowodniono przydatność wszystkich pięciu głównych grup leków hipotensyjnych (antagoniści wapnia, beta-adrenolityki, inhibitory konwertazy angiotensyny, leki blokujące receptor angiotensyny, diuretyki) w leczeniu nadciśnienia tętniczego wywołanego inhibito-

rami angiogenezy [42]. Najczęściej podkreśla się preferencję dla inhibitorów konwertazy angiotensyny, ze względu na ich działanie nefroprotecyjne, ponieważ obserwuje się występowanie białkomoczu podczas terapii inhibitorami angiogenezy [43]. W przypadku stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej, nie powinno się stosować niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem), które hamują izoformę CYP3A4 cytochromu P-450, co może spowodować zwiększenie stężenia leku i zwiększenie jego toksyczności [44]. Nie powinno się też stosować nifedipiny, ponieważ zwiększa stężenie VEGF we krwi, co może zaburzać efekt antyangiogeny terapii [45].

Piśmiennictwo

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N. Engl. J. Med.* 1971; 285: 1182–1186.
2. Baira S., Choueiri T., Moslehi J. Cardiovascular complications associated with novel angiogenesis inhibitors. *Trends Cardiovasc. Med.* 2013; 23: 104–113.
3. Longo R., Sarmiento R., Fanelli M. i wsp. Anti-angiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis* 2004; 5: 237–56.
4. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. i wsp. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 16–24.
5. Tomita Y., Shinohara N., Yuasa T. i wsp. Overall survival and updated results from a phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2010; 40: 1166–1172.
6. Escudier B., Eisen T., Stadler W.M. i wsp. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 3312–3318.
7. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931–1939.
8. Qi WX, Shen Z., Lin F. i wsp. Incidence and risk of hypertension with vandetanib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 75: 919–930.
9. Qi W.X., Lin F., Sun Y.J. i wsp. Incidence and risk of hypertension with pazopanib in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013; 71: 431–439.
10. Wang Z., Xu J., Nie W. i wsp. Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2014; 70: 225–231.
11. Rini B.I., Wilding G., Hudes G. i wsp. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 4462–4468.
12. Tomita Y., Uemura H., Fujimoto H. i wsp. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 2592–2602.
13. Tesařová P., Tesař V. Proteinuria and hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signalling pathway — incidence, mechanisms and management. *Folia Biologica* 2013; 59: 15–25.
14. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS 31 marca 2003. Opublikowano: 9 sierpnia 2006.
15. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, NCI, NIH, DHHS. Opublikowano: 28 maja 2009.
16. Lankhorsta S., Kappers M., van Esch J. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition, evolving role of endothelin-1. *J. Hypertens.* 2013; 31: 444–454.
17. Maitland M., Kasza K., Karrison T. i wsp. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin. Can. Res.* 2009; 15: 6250–6257.
18. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 596–604.
19. Yilmaz B., Kemal Y., Teker F., Kut E., Demirag G., Yucel I. Single dose regorafenib-induced hypertensive crisis. *Exp. Oncol.* 2014; 36: 134–135.
20. Hayman S., Leung N., Grande J., Garovic V. VEGF inhibition, hypertension, and renal toxicity. *Curr. Oncol. Rep.* 2012; 14: 285–294.
21. Qi W.X., He A.N., Shen Z., Yao Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 76: 348–357.
22. Wu S., Chen J.J., Kudelka A., Lu J., Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 117–123.
23. Horowitz J.R., Rivard A., van der Zee R. i wsp. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor produces nitric oxide dependent hypotension. Evidence for a maintenance role in quiescent adult endothelium. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 2793–2800.
24. Facemire C.S., Nixon A.B., Griffiths R., Hurwitz H., Coffman T.M. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 2009; 54: 652–658.
25. Kappers M.H., van Esch J.H.M., Sluiter W. i wsp. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010; 56: 675–681.
26. Lankhorsta S., Kappers M., van Esch J. Mechanism of hypertension and proteinuria during angiogenesis inhibition, evolving role of endothelin-1. *J. Hypertens.* 2013; 31: 444–454.
27. de Jesus-Gonzalez N., Robinson E., Penchev R. i wsp. Regorafenib induces rapid and reversible changes in plasma nitric oxide and endothelin-1. *Am. J. Hypertens.* 2012; 25: 1118–1123.
28. Steeghs N., Rabelink T.J., op 't Roodt J. i wsp. Reversibility of capillary density after discontinuation of bevacizumab treatment. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 1100–1105.
29. van der Veldt A.A., de Boer M.P., Boven E. i wsp. Reduction in skin microvascular density and changes in vessel morphology in patients treated with sunitinib. *Anticancer Drugs* 2010; 21: 439–446.
30. Debbabi H., Uzan L., Mourad J. i wsp. Increased skin capillary density in treated essential hypertensive patients. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 477–483.
31. Rini B., Cohen D., Lu D. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 763–773.

32. Szmit S., Zaborowska M., Waśko-Grabowska A. i wsp. Cardiovascular comorbidities for prediction of progression-free survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35: 468–476.
33. Szmit S., Langiewicz P., Żołnierek J. Hypertension as a predictive factor for survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib after progression on cytokines. *Kidney Blood Press Res.* 2012; 35: 18–25.
34. Bono P., Rautiola J., Utriainen T., Joensuu H. Hypertension as predictor of sunitinib treatment outcome in metastatic renal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2011; 50: 569–573.
35. Österlund P., Soveri L., Isoniemi H. i wsp. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *Br. J. Can.* 2011; 104: 599–604.
36. Gampenrieder S.P., Romeder F., Muß C. i wsp. Hypertension as a predictive marker for bevacizumab in metastatic breast cancer: results from a retrospective matched-pair analysis. *Anticancer Res.* 2014; 34: 227–233.
37. Rini B., Schiller J., Fruehauf J. i wsp. Diastolic blood pressure as a biomarker of axitinib efficacy in solid tumors. *Clin. Can. Res.* 2011; 17: 3841–3849.
38. Fiore F., Rigal O., Menager C., Michel P., Pfister C. Severe clinical toxicities are correlated with survival in patients with advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib and sorafenib. *Br. J. Cancer* 2011; 105: 1811–1813.
39. Lamarca A., Feliu J., Barriuso J. Severe toxicity caused by sorafenib in hepatocellular carcinoma match the data from renal cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 2012; 106: 1246.
40. Piccirillo J.F., Tierney R.M., Costas L., Grove L., Spitznagel Jr E.L. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291: 2441–2447.
41. Maitland M.L., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 596–604.
42. de Jesus-Gonzalez N., Robinson E., Moslehi J., Humphreys B.D. Management of antiangiogenic therapy-induced hypertension. *Hypertension* 2012; 60: 607–615.
43. Dincer M., Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 2278–2279.
44. Nazer B., Humphreys B., Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system focus on hypertension. *Circulation* 2011; 124: 1687–1691.
45. Izzedine H., Ederhy S., Goldwasser F. i wsp. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 807–815.