

## Артериальная гипертензия и рак почки: некоторые аспекты проблемы

1 - федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону; 2- федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Kit O.I., Aboyan I.A., Osokin R.A., Zhenilo V.M., Komarova E.F., Maksimov A.Yu.

## Arterial hypertension and kidney cancer: some aspects of the problem

### Резюме

В течение последних нескольких десятилетий ряд исследований показали корреляции между артериальной гипертензией (АГ) и риском развития злокачественных новообразований. Проведенный литературный обзор выявил некоторые ассоциации между факторами, участвующими в патогенезе АГ, и злокачественным ростом в почках. Отмечено влияние компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на патологический неоангиогенез, пролиферацию и апоптоз. Лечение пациентов ингибиторами РААС снижает прогрессирование и повышает выживаемость пациентов первичным и метастатическим раком почки. Это позволяет предполагать патогенетическую значимость звеньев РААС для развития и течения рака почки. В связи с этим, обсуждается вопрос о возможности клинического использования ИАПФ и/или БРА у онкологических пациентов, в том числе не имеющих артериальной гипертензии, что открывает перспективы изучения потенциально новых их применений в современной фармакотерапии не только гипертонии, но и злокачественных заболеваний.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, рак почки, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибиторы РААС

### Summary

Over the last few decades, a number of studies have shown correlations between arterial hypertension (AH) and the risk of development of malignant neoplasms. A literature review has revealed some associations between the factors involved in AH pathogenesis and malignant growth in kidneys. The effect of the components of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) on pathological neoangiogenesis, proliferation and apoptosis has been noted. Treatment of patients with RAAS inhibitors reduces the cancer progression and improves the survival of patients with primary and metastatic kidney cancer. It allows us to assume the pathogenetic significance of the RAAS links for the kidney cancer development and progression. In this regard, the possibility of clinical use of ACE inhibitors and/or ARBs for cancer patients, including those without arterial hypertension, is being discussed, which opens the prospect of studying their potentially new applications in modern pharmacotherapy not only of hypertension but also of malignant diseases.

**Key words:** arterial hypertension, kidney cancer, renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS inhibitors

На сегодняшний день существуют доказательства взаимосвязи артериальной гипертензии (АГ) с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, абдоминальным ожирением, метаболическим синдромом [1,2,3]. В течение последних нескольких десятилетий ряд исследований показали корреляции между артериальной гипертензией и риском развития злокачественных новообразований [4,5,6]. Является ли это простым совпадением из-за высокой встречаемости обеих патологий или все-таки существуют факторы, обуславливающие их взаимосвязь. Мы попытались прояснить возникший вопрос в данном обзоре.

АГ является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний у онкологических больных [7]. Liang Z. и соавторы [5] провели систематический обзор и мета-анализ всех доступных опубликованных исследований и выявили значительное увеличение риска развития рака предстательной железы у лиц с гипертонией. Анализ 19 исследований случай-контроль и 6 когортных исследований указывал на повышенный риск развития рака эндометрия среди пациентов с гипертонией [6]. В настоящее время известно, что наличие артериальной гипертензии, наряду с возрастом старше 65 лет, полом, типом и сложностью операции, играют существенную

роль в развитии почечной дисфункции, повышении риска сердечно-сосудистых осложнений, ухудшению показателей выживаемости у больных, оперированных по поводу рака почки [8-11]. Кроме того, у таких больных высок риск интраоперационной гемодинамической нестабильности, обуславливающий снижение перфузии почечной паренхимы. Все это связано с ситуацией уже существующей онкологической патологии и ее лечением. Однако, в литературе встречаются данные, свидетельствующие, что гипертония предрасполагает к развитию рака почек, а также что применение гипотензивных средств ассоциировано с выживаемостью больных раком почки [12-15].

В большинстве исследований сообщается об ассоциации рака почки с долговременной гипертонией, и когортные исследования показывают наличие дозозависимости возрастающих рисков с повышением уровня артериального давления [4,16,17]. Однако корреляционная связь гипертонии и рака почек остается вопросом малоизученным. Зарубежными исследователями были проанализированы работы в базах данных до 2016 года, посвященных оценке связи между давлением крови и раком почки. В мета-анализ были включены 18 проспективных исследований с 8097 случаями рака почки от 3 628 479 участников [15]. Результаты исследования показали, что гипертония была связана с повышенным риском развития рака почки на 67%. Несмотря на значительную неоднородность публикаций, благодаря статистическим методам было подтверждено, что каждое увеличение на 10 мм рт. ст. САД и ДАД было связано с увеличением риска рака почек на 10 и 22%.

В когортном исследовании [18] было показано, что риск развития рака почки увеличивался с повышением артериального давления и снижался с уменьшением артериального давления с течением времени. Так, после первых пяти лет последующего наблюдения риск развития рака почек по-прежнему был выше у мужчин с повышенным кровяным давлением. На шестой год, риск увеличился с увеличением артериального давления и уменьшался с его снижением. Это позволило предполагать, что эффективный контроль артериального давления может снизить риск развития рака почек.

Биологические механизмы, лежащие в основе ассоциации между гипертонией и раком почек, неясны. Часть исследований объясняют это вкладом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которой в патогенезе АГ отводится одна из ведущих ролей. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) известна более века как каскад, имеющий физиологическую роль поддержания артериального давления, баланса воды и электролитов, роста клеток и стабильности сердечно-сосудистого микроокружения. Основными компонентами РААС являются ренин, ангиотензиноген (ренин-субстрат), ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ), ангиотензин I (Ang I), ангиотензин II (Ang II) и альдостерон. Важно отметить, что Ang II выполняет основную функцию именно в почках, регулируя содержание жидкости в организме и кровяного давления путем изменения внутрипочечной гемодинамики и клубочковой фильтрации [19,20]. При

этом известна различная роль компонентов РААС в таких тканях как мозг, жировая ткань, желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистая система [21,22].

В настоящее время растут свидетельства того, что РААС может влиять на ангиогенез ткани, клеточную пролиферацию, апоптоз и воспаление. Поскольку эти процессы являются непосредственными участниками туморогенеза в целом, то любой орган может потенциально быть подвержен модифицирующему влиянию компонентов РААС. Так показано, что ангиотензин участвует в развитии и инвазии некоторых видов рака, включая молочные железы, яичники и поджелудочную железу [23-26]. Являясь мощным митогеном, ангиотензин II способствует клеточному росту и пролиферации через трансформирующий фактор роста, эпидермальный фактор роста и тирозинкиназу [27]. Ангиотензин II также регулирует апоптотические механизмы и ангиогенез через усиление экспрессии васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) [28] и синтеза ДНК [29]. В качестве фактора роста и главного эффекторного фактора в РААС ангиотензин II может стимулировать неоваскуляризацию опухоли [30].

Исследованиями последних лет показана корреляция опухолевого роста, метастазов и прогрессирования со сверхэкспрессией ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) и рецептора ангиотензина II типа 1 (AT1-R) - ключевых факторов в путях РААС [31,32]. Известно, что рецептор AT 1 экспрессируется во многих злокачественных новообразованиях, а при его блокаде ингибируется ангиогенез в экспериментальных моделях опухолей и проявляется противоопухолевая активность [33].

В настоящее время считают, что более важными для туморогенеза являются паракринные механизмы локально-образуемых компонентов РААС, а не их циркулирующих в системном кровотоке аналогов. РААС выделяет необходимые компоненты для локального образования Ang II, что было обнаружено в нескольких органах, включая почки [34]. Это *in situ* образование увеличивает уровни Ang II для функций самих почек.

Ang II не является единственным активным пептидом РААС, теперь известны физиологические свойства пептидов, полученных из Ang II, которые имеют и противоположный Ang II эффект, индуцируя антипролиферативный эффект через рецептор Mas [35,36].

Недавно несколько исследований показали, что лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) может влиять на прогрессирование рака и выживание за счет других механизмов, помимо антигипертензивных [12, 13]. Противоопухолевые механизмы действия ингибиторов РААС имеют биологическое обоснование. ИАПФ функционируют, чтобы уменьшить продукцию ангиотензина II для подавления РААС [37]. БРА, в свою очередь, могут избирательно блокировать действие рецепторов ангиотензина II типа I, чтобы ингибировать рост опухоли, метастазы и связанный с опухолью ангиогенез [38,39].

Имеются значительные свидетельства того, что ин-

гибиторы РААС могут индуцировать цитостатическое действие на культуры нескольких линий опухолевых клеток, а также задерживать рост различных типов опухолей у экспериментальных животных [40,41]. Было обнаружено, что эти препараты подавляют опосредованную сигнальную трансдукцию факторами роста через антагонизм АТ1-R [42] и ингибируют пролиферацию раковых клеток посредством активации рецептора [43]. Кроме того, исследования клеточной линии почечно-клеточной карциномы человека показали, что экспрессия рецептора ангиотензина II сильно коррелирует с агрессивностью опухолей [44]. В связи с этим в нескольких ретроспективных исследованиях изучалась связь между ингибиторами РААС и прогрессией рака и выживаемостью. Мета-анализ, сравнивающий использование ИАПФ и БРА у 4964 пациентов раком, показал, что это привело к значительному улучшению бессобытийной и общей выживаемости, а также к снижению риска рецидива и смертности от рака на 40 и 25 % соответственно [45]. Такая закономерность была показана для колоректального рака, рака поджелудочной железы и предстательной железы. В подобном исследовании с использованием мета-анализа 55-и исследований также было показано, что ингибиторы РААС могут улучшить выживаемость больных раком и зависят от типа рака и типов ингибиторов РААС [46].

Недавние данные свидетельствуют о том, что использование ингибиторов ангиотензиновой системы связано с улучшением выживаемости при метастатической карциноме почек [14]. Основываясь на результатах исследования, авторы считают целесообразным использование ИАПФ у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком не только с гипертензией, но и с нормальными показателями артериального давления, в случаях отсутствия противопоказаний для назначения ИАПФ. Позитивное влияние ИАПФ и БРА на течение онкозаболеваний позволяет подтвердить патогенетическую значимость компонентов РААС в их развитии.

Кроме того, существует синергетическое взаимодействие между ингибиторами РААС и таргетными препаратами, направленными на ингибирование VEGF. В модели мышиноного ксенотрансплантата почечно-клеточного рака комбинация сунитиниба и телмисартана по сравнению с монотерапией сунитинибом показала усиление блокировки пути VEGF на опухоль почки, что привело к уменьшению неоангиогенеза и увеличению некроза [47]. Клинические исследования также свидетельствуют об улучшенных исходах у пациентов раком почки, в том числе и метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), при использовании VEGF-таргетной терапии в сочетании с ингибиторами РААС [48]. В связи с этим, терапевтический индекс VEGF-таргетных терапий рака почки может быть улучшен с помощью ингибиторов РААС, что приводит к увеличению длительности лечения, большей интенсивности дозы, к повышению эффективности лечения и выживаемости пациентов. Keizman D. и соавторами [49] сравнили пациентов с гипертензией, использовавших ингибиторы РААС и неиспользовавших. В когорте из 127 пациентов с мПКР, получавших сунитиниб и обнаружили

значительную связь с бессобытийной выживаемостью, при статистически незначимом улучшении общей выживаемости. Однако результаты такого анализа оказываются противоречивыми. Так исследование 1120 пациентов с использованием направленной VEGF-терапии (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб) по ряду показаний (включая мПКР) не обнаружило существенной ассоциации между использованием ингибиторов РААС и общей выживаемости [50,51].

Таким образом, литературный анализ позволяет предполагать некоторые корреляции между факторами, участвующими в патогенезе артериальной гипертензии, и их ассоциацией со злокачественным ростом в почках. Отмечено не только влияние компонентов РААС на патологический неоангиогенез, пролиферацию и апоптоз, но и более значимая роль их локальной экспрессии для туморогенеза почечной ткани. Однако, для доказательства взаимосвязи этих заболеваний недостаточно сведений и необходимы дополнительные исследования. При этом, в проспективных исследованиях показано, что лечение пациентов ИАПФ и/или БРА, снижает прогрессирование онкологических заболеваний и повышает выживаемость пациентов первичным и метастатическим раком почки. Это позволяет предполагать патогенетическую значимость звеньев РААС для развития и течения рака почки. В связи с этим, обсуждается вопрос о возможности клинического использования ИАПФ и/или БРА у онкологических пациентов, в том числе не имеющих артериальной гипертензии, что открывает перспективы изучения потенциально новых их применений в современной фармакотерапии не только гипертензии, но и злокачественных заболеваний. ■

*Кит О.И.* - член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону; *Абоян И.А.* - д.м.н., профессор, научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону; *Осокин Р.А.* – аспирант, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону; *Женило В.М.* - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии лечебно-профилактического факультета, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону; *Комарова Е.Ф.* - д.б.н., профессор РАН, главный научный сотрудник, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону. **Максимов А.Ю.** - д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по перспективным научным разработкам, федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический

институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону. Автор, ответственный за переписку - Комарова Екатерина Федоровна, 344029, г. Ростов-на-Дону, пр-кт Сельмаш, дом 18, квартира 81, +79287777523, E-mail: katitako@gmail.com

## Литература:

1. Stocks T., Van Hemelrijck M., Manjer J., et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic syndrome and cancer project. *Hypertension*. 2012;59:802-810.
2. Wu H.Y., Huang J.W., Lin H.J. et al Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Oct 24; 347: 6008.
3. Albiges L., Hakimi A.A., Xie W. et al Body mass index and metastatic renal cell carcinoma: clinical and biological correlations. *J Clin Oncol*. 2016; 6.
4. Weikert S., et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008; 167: 438–446.
5. Liang Z., Xie B., Li J., Wang X., Wang S., Meng S., Ji A., Zhu Y., Xu X., Zheng X., Xie L. Hypertension and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016; 6: 31358.
6. Aune D., Sen A., Vatten L.J. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep*. 2017; 7:44808.
7. Williams G.R., Mackenzie A., Magnuson A. et al. Comorbidity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016; 7:249–57.
8. Кит О.И., Димитриади С.Н. Оценка клинической эффективности модифицированной методики лапароскопической резекции почки. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013; 8 (2): 300-301
9. Димитриади С.Н., Кит О.И., Медведев В.Л. Технические особенности выполнения лапароскопической резекции почки при почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2014; 10(2):16-21
10. Фролова В.Е., Максимов А.Ю., Демидова А.А., Максимова Н.А. Рак почки, сосудистые аномалии и атеросклероз почечных артерий: взаимосвязь патологии и клиническое значение. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 3:75-77
11. Qayyum T., Oades G., Horgan P., Aitchison M., Edwards J. The epidemiology and risk factors for renal cancer. *Curr Urol*. 2013 Feb; 6 (4):169-74.
12. Nakai Y., Isayama H., Sasaki T. et al. Clinical outcomes of chemotherapy for diabetic and nondiabetic patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 2013; 42:202–8.
13. Osumi H., Matsusaka S., Suenaga M. et al. Angiotensin II receptor blocker (ARB) may have a synergic effect in metastatic colorectal cancer (MCRC) patients treated with bevacizumab (BEV). *Ann Oncol* 2013; 24 (suppl. 14): 0027.
14. Derosa L., Izzedine H., Albiges L., Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Rev*. 2016 Nov 24; 10(2):298-305.
15. Hidayat K., Du X., Zou S.Y., Shi B.M. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017 Feb; 2.
16. Choi M.Y. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int*. 2005; 67:647–652.
17. Vatten L.J. et al. Blood pressure and renal cancer risk: the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer*. 2007; 97:112–114.
18. Chow W., Gridley G., Fraumeni J F., Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med* 2000;343: 1305-11.
19. McDonough A.A. Mechanisms of proximal tubule sodium transport regulation that link extracellular fluid volume and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010; 298: 851–861.
20. Navar L.G., Prieto M.C., Satou R., Kobori H. Intrarenal angiotensin II and its contribution to the genesis of chronic hypertension. *Curr Opin Pharmacol*. 2011;11:180–186.
21. Garg M., Angus P.W., Burrell L.M., Herath C., Gibson P.R., Lubel J.S. Review article: the pathophysiological roles of the renin-angiotensin system in the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:414–428.
22. Hilzendeger A.M., Morgan D.A., Brooks L., Dellsperger D., Liu X., Grobe J.L., Rahmouni K., Sigmund C.D., Mark A.L. A brain leptin-renin angiotensin system interaction in the regulation of sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 303: 197–206.
23. Lam K.Y., Leung P.S. Regulation and expression of a renin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumours. *Eur J Endocrinol*. 2002; 146:567–72;
24. Tahmasebi M., Barker S., Puddefoot J.R., Vinson G.P. Localisation of renin-angiotensin system (RAS) components in breast. *Br J Cancer*. 2006; 95: 67–74;
25. Ino K., Shibata K., Yamamoto E., Kajiyama H., Nawa A., Mabuchi Y., Yagi S., Minami S., Kikkawa F. Role of the renin-angiotensin system in gynecologic cancers. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011; 11(4): 405-11
26. Lau S.T., Leung P.S. Role of the RAS in pancreatic

- cancer. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011; 11(4): 412-20;
27. Daemen M.J., Lombardi D.M., Bosman F.T., Schwartz S.M. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991; 68:450-6.
  28. Tamarat R., Silvestre J.-S., Durie M., Levy B.I. Angiotensin II angiogenic effect in vivo involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 2002; 82:747-56
  29. Chiu T., Santiskulvong C., Rozengurt E. ANG II stimulates PKC-dependent ERK activation, DNA synthesis, and cell division in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: 1-11
  30. Greco S., Muscella A., Elia M. et al. Angiotensin II activates extracellular signal regulated kinases via protein kinase C and epidermal growth factor receptor in breast cancer cells. *J Cell Physiol* 2003; 196:370-7.
  31. Beyazit Y., Purnak T., Suvak B. et al. Increased ACE in extrahepatic cholangiocarcinoma as a clue for activated RAS in biliary neoplasms. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35:644-9.
  32. Arrieta O., Villarreal-Garza C., Vizcaino G. et al. Association between AT1 and AT2 angiotensin II receptor expression with cell proliferation and angiogenesis in operable breast cancer. *Tumour Biol* 2015; 36:5627-34.
  33. Escobar E., Rodriguez-Reyna T.S., Arrieta O, Sotelo J. Angiotensin II, cell proliferation and angiogenesis regulator: biologic and therapeutic implications in cancer. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004 Oct; 2(4):385-99.
  34. Hunyady L. et al. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Mol.Endocrinol*. 2006; 20: 953-970.
  35. Sampaio W.O., Henrique de Castro C., Santos R.A., Schiffrin E.L., Touyz R.M. Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension*. 2007; 50:1093-1098.
  36. Liu C.P., Chou C.T., Chi C.C., et al. Mechanism of  $[Ca^{2+}]_i$  rise induced by angiotensin 1-7 in MDCK renal tubular cells. *J Recept Signal Transduct Res*. 2012; 32:335-341.
  37. Roscioni S., Heerspink H., de Zeeuw D. The effect of RAAS blockade on the progression of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10:77-87.
  38. Fujita M., Hayashi I., Yamashina S. et al. Blockade of angiotensin AT1a receptor signaling reduces tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294:441-7.
  39. Neo J., Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. et al. Effect of ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in a mouse model of colorectal cancer liver metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:577-84.
  40. Kosaka T., Miyajima A., Takayama E. et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist as an angiogenic inhibitor in prostate cancer. *Prostate* 2007; 67:41-9.
  41. Uemura H., Nakaigawa N., Ishiguro H., Kubota Y. Antiproliferative efficacy of angiotensin II receptor blockers in prostate cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5:307-23.
  42. Ishiguro H., Ishiguro Y., Kubota Y., Uemura H. Regulation of prostate cancer cell growth and PSA expression by angiotensin II receptor blocker with peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand like action. *Prostate* 2007; 67:924-32.
  43. Funao K., Matsuyama M., Kawahito Y. et al. Telmisartan is a potent target for prevention and treatment in human prostate cancer. *Oncol Rep* 2008; 20:295-300
  44. Dolley-Hitze T., Jouan F., Martin B. et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic factors for renal clear-cell carcinoma? *Br J Cancer* 2010; 103:1698-705.
  45. Song T., Choi C.H., Kim M.K. et al. The effect of angiotensin system inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers) on cancer recurrence and survival: a meta-analysis. *J Eur Cancer Prev Organ ECP* 2016.
  46. Sun H., Li T.o, Zhuang R., Cai W., Zheng Y. Do renin-angiotensin system inhibitors influence the recurrence, metastasis, and survival in cancer patients? Evidence from a meta-analysis including 55 studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Mar; 96 (13): 6394.
  47. Verhoest G., Dolley-Hitze T., Jouan F. et al. Sunitinib combined with angiotensin-2 type-1 receptor antagonists induces more necrosis: a murine xenograft model of renal cell carcinoma. *Bio Med Res Int* 2014; 14: 901371.
  48. McKay R., Rodriguez G., Lin X. et al. Impact of angiotensin system inhibitors (ASI) on outcomes in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from a pooled clinical trials database. *Genitourinary Cancers Symposium*. 2014; Abs 437.
  49. Keizman D., Huang P., Eisenberger M.A. et al. Angiotensin system inhibitors and outcome of sunitinib treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: a retrospective examination. *Eur J Cancer* 2011; 47:1955-61.
  50. Hammvik O., Choueiri T.K., Turchin A. et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer* 2015; 121:311-9.
  51. Sorich M.J., Kichenadasse G., Rowland A. et al. Angiotensin system inhibitors and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a pooled secondary analysis of clinical trials. *Int J Cancer* 2016; 138:2293-9.