

Propranolol ve kanser

Propranolol and cancer

Zehra Pınar Cengiz¹, Oytun Erbaş²

¹Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

²Demirođlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

ÖZ

Propranolol hipertansiyondan benign infantil hemanjiyom tedavisine kadar klinik etkiler gösteren ve günümüzde daha agresif vasküler sarkomlar ve diğer kanserler için kullanılan bir beta adrenerjik reseptör inhibitörüdür. Spesifik olmayan beta adrenerjik bloklayıcı bir ilaç olan propranolol, katekolaminlerin reseptörlere bağlanmasını ve kanser hücrelerinin çoğalmasını önler. Bu nedenle, onkolojide önemli bir geri dönüşüm adaydır. Propranololün anti-tümör aktivitesi, farklı kanser türlerinde tedavi ve profilaksi amacıyla kullanılabilir. Bu derlemede, propranol'ün hemanjiyom, meme, pankreas ve prostat kanserleri üzerindeki profilaktik etkileri tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Kanser, beta bloker, profilaksi, propranolol.

ABSTRACT

Propranolol is a beta adrenergic receptor inhibitor showing clinical effects from treatment of hypertension to benign infantile hemangioma and used today for more aggressive vascular sarcomas and other cancers. Propranolol, a non-specific beta adrenergic blocking drug, inhibits the binding of catecholamines to receptors and proliferation of cancer cells. Thus, it is an important candidate for recycling in oncology. The anti-tumor activity of propranolol can be used for treatment and prophylaxis in different types of cancer. In this review, we discussed the prophylactic effects of propranolol on hemangioma, breast, pancreas, and prostate cancers.

Keywords: Cancer, beta blocker, prophylaxis, propranolol.

Propranolol, beta (β)-blokerlerin prototipidir ve β -1 ve β -2 reseptörleri bloke eder. 1960'ların başında James W. Black tarafından geliştirilen bu ilaç çok çeşitli tıbbi endikasyonlar için kullanılmaktadır.^[1] Non-selektif bir β -bloker ajan olup ilk kez 2008 yılında Léauté-Labrèze ve ark.,^[2] tarafından kütanöz hemanjiomu olan hastaların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Etkisini hemanjiom içinde vazokonstrüksiyona neden olarak ve tümör kanlanmasını belirgin azaltarak göstermektedir. Diğer bir muhtemel etkisi de vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve

temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi anjiogenetik faktörlerin azaltılması ve kapiller endotel hücrelerin apoptozunu artırmasıdır. Propranolol genelde yan etki açısından güvenli bir ilaç olmakla beraber, uzun süreli kullanımda kardiyak performansta azalmaya ve erken kardiyak yetmezliğe neden olabilmektedir.

Negatif inotrop ve kronotrop etkileri olan propranolol kardiyak debiyi azaltarak kan basıncını düşürür. Doğrudan sinoauriküler ve atriyoventriküler aktiviteyi baskılar. Ortaya çıkan bradikardi genellikle ilaç dozunun artırılmasına

engel olur. β -1 reseptörlerin blokajına bağlı olarak kardiyak debi, kalbin işini ve oksijen kullanımını azaltır; bu etkiler özellikle anjina tedavisinde yararlıdır. Beta-blokerler supraventiküler aritmileri durdurmakta etkili, ancak genel olarak ventriküler aritmilere karşı etkisizdirler.^[3]

Propranolol glokomda göz içi basıncını etkin şekilde düşürür. Bu etkiyi siliyer cisimden aköz hümör salgısını azaltarak oluşturur. Gözün yakın görüş için odaklama yeteneğini bozmaz, gözbebeği büyüklüğünü değiştirmez.^[3]

Aynı zamanda propranolol migren ve baş ağrısı ataklarının sayısını azaltmakta da etkilidir. Etki mekanizmasının beyin damarlarında katekolaminlerin yaptığı vazodilatasyonun bloke edilmesi olduğu düşünölmektedir.^[3]

Sood ve ark.nın^[4] çalışmalarında, beta adrenerjik reseptör sinyallemesi ve tümör stroması arasındaki ilişki araştırılmıştır. Over, kolon ve meme kanserlerinden elde edilen veriler kullanılarak stres sinyallemesinin, tümörlerde ve pro-metastatik kanserle ilişkili fibroblastlar ile ilişkili fenotipik değişiklikler ve tümörlerde artmış kollajen birikimi sağlandığı gösterilmiştir. Bu etkiler propranolol tedavisi ile ortadan kaldırılmıştır.^[4]

Propranolol ve Hemanjiom

İnfantil hemanjiom (İH) bebeklik döneminin en sık görölen anormal anjiyogenez ile oluşun ve zaman içinde spontan regresyona uğrayan benign tümördür.^[5-7]

İnfantil hemanjiom vücudun her hangi bir bölgesinde gelişebilmesine rağmen sıklıkla baş boyun bölgesinde görölmektedir. Özellikle kulak çevresi, burun ucu, dudak çevresi, subglottik ve trakeal lezyonlar obstrüksiyonlara neden olurken, periorbital bölgede olanlar optik sinir basısına, görme sorunlarına ve göz kapağı hareketlerinde kısıtlılığa yol açabilmektedir. Ayrıca bazı lezyon tiplerinde masif kanama ve enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmekte ve küçölme sonrası nedbe dokusu kalabilmektedir.^[8,9]

İnfantil hemanjiom, damar endotelinin proliferatif hamartomu olup, etyopatogenezinde glukoz transporter 1 (GLUT 1) reseptörleri, artmış damarsal büyüme faktörleri ve fetal hayattaki koryon villus hücrelerinin uygunsuz dağılımı gibi faktörler sorumlu tutulmuştur. İnfantil hemanjiomlar çoğalan şişkin endotel hücrelerinden

oluşur.^[10,11] Endotel hücreleri proliferatif nükleer antijen, ürokinaz, von Willebrand faktör ve VEGF eksprese eder.^[12-14]

Vasküler endotelial büyüme faktörü, anjiogenezis ve vaskülarizasyonda rol oynayan başlıca faktördür. Glukoz transporter 1, infantil hemanjiom için faydalı ve spesifik bir belirteçtir. Glukoz transporter 1, glukoz taşıyıcı protein olup hemanjiomların tüm fazlarında eksprese edildiği gösterilirken diğer vasküler tümör ve malformasyonlarda tespit edilmemiştir. Hem anjiogenezisin hem de vaskülarizasyonun infantil hemanjiom gelişmesinde rolü olduğu düşünölmektedir. Anjiogenezis önceden var olan damarların ve bağ dokusunun incelenmesi, damar yapısının büyüme ve gelişimi, hızlı endotel hücre göçü ve lümenleşmeyi tanımlarken; vaskülogenezis damar kök ve öncül hücrelerinden yeni damarların oluşması olarak tanımlanmaktadır^[14,15]

Hemanjiom hayatın ilk beş ayında hızlı bir büyümenin ardından plato dönemine girer. Takiplerinde ilk 5-7 yaşta %70'inin ciddi oranda gerilediği görölr. Hızlı büyüme döneminde immatür endotel hücrelerinde proliferasyon ve düzensiz damarlanma artışı gerçekleşmektedir.^[6,7,16] Zamanla damarlanmada azalma ve olgun endotel hücrelerde artış ile spontan olarak küçölme olur ve yerini fibroblastlar ile yaş ve bağ dokusu hücrelerine bırakır.^[16]

İnfantil hemanjiom tedavisinde kortikosteroid, propranolol, interferon alfa, siklofosamid ve vinkristin gibi kemoterapotik ilaçların yanında lokal olarak da lazer tedavisi, intralezyonel steroid, intralezyonel propranolol ve cerrahi çıkartma gibi yöntemler kullanılmaktadır.^[8,9,14]

İnfantil hemanjiom için ilk basamak tedavi olan propranolol, İH'de hiperaktive edilen VEGF yolunun aktivasyonunu azaltarak anjiyogenezini inhibe eder.^[17]

Propranolol diğer medikal ve cerrahi tedavi yöntemlere kıyasla hipoglisemi, bradikardi, hipotansiyon gibi kısmen tolere edilebilir ve daha az sayıda yan etkileri nedeni ile infantil hemanjiomun tedavisinde tercih edilmeye başlanmıştır. Ayrıca tedaviye hızlı yanıt alınması da önemli bir avantajıdır.

Wrobel ve Le Gal^[18] yapmış oldukları bir çalışmada propranolol ile tedavinin, insan melanom hücreleri ile transplante edilmiş

immün yetmezlikli farelerde tümör gelişimini yavaşlattığını bildirmişlerdir.

Ribonükleik asit (RNA) mikrodizileri, kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve histokimya analizleri propranololün tümör anjiyogenezinde, hücre ölümlerinde veya proliferasyonunda rol oynayan farklı genlerin ekspresyonunu düzenlediğini göstermiştir.^[18]

Nöroblastom hücreleri nakledilen farelerde propranololün VEGF, metalloproteinase-2 ve metalloproteinase-9 düzeylerini düşürdüğü ve bu sayede anjiyogenesi ve tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir.^[19]

Hemanjiom dokusundan alınan CD 133 işaretli hemanjiom kök hücre kültüründe propranololün VEGF ve bFGF mRNA sentezini baskıladığı bildirilmiştir.^[20]

Hemanjiom kaynaklı endotel hücrelerinde, hem β -1 hem de β -2 adrenoreseptör sentezlenmektedir. Beta agonist uyarı, VEGF ve ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) inhibitörlerince baskılanabilmektedir. Bu verilere dayanılarak propranololün temel etki mekanizmasının mitoz bölünmenin hücre içi tetiği olan ERK fosforilizasyonunu engellemek olduğu düşünülmektedir.^[20]

PROPRANOLOL VE ANJİOSARKOM

Anjiyosarkom nadir görülen malign vasküler bir tümördür, tanı koymak ve tedavi etmek zordur.^[21] Kan damarlarından türetilen ve düzensiz kan dolgulu boşlukları kaplayan hızlı proliferasyon ve yaygın olarak infiltrate olan anaplastik hücreler ile karakterize edilebilir.^[22] Anjiyosarkom mezenkimal hücrelerden türetilir, metastaz genellikle karaciğer, akciğer, kemik ve lenf düğümlerinde görülür.^[23]

Propranolol seçici olmayan bir β -blokerdir ve anjiyosarkom tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını etkileyerek anjiyosarkomun büyümesini inhibe edebilir ve böylece ameliyatı geciktirmek için ümit verici bir tedavi olarak kabul edilir.^[23,24]

Hepatit C virüsü enfeksiyonu ile β -blokerleri ile tedavi edilen sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinoma (HCC) insidansında azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, propranolol tedavisi ile diğer tümörlerin daha düşük insidansı arasında bir ilişki tarif edilmiştir.

PROPRANOLOL VE MEME KANSERİ

Son çalışmalar beta-bloker ile meme kanseri nüks ve metastazları arasında yararlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Göğüs kanserinde propranololün koruyucu etkisinin varlığını gösteren retrospektif veriler mevcuttur. 2001 ve 2006 yılları arasında İrlanda'da evre I-IV meme kanseri tanısı konulan kadınlarda yapılan bir analizde Barron ve ark.^[25] eşleştirilmiş kontrollere kıyasla propranolol alan kadınların lokal invaziv (T₄) veya metastatik (N₂/N₃/M₁) insidansının azaldığını bildirmişlerdir.

Meme kanseri, beyne metastaz yapabilen yaygın bir primer tümör çeşididir.^[26] Nörotransmitterler, beyin metastatik hücrelerinin artan metastatik potansiyelinde rol oynarlar.^[26] Perioperatif β -blokajın, hayvan modellerinde ortaya konulan kanser nüks ve metastazlarının azaltılmasında rol oynayabileceği öne sürülmüştür.^[26]

Propranolol, norepinefrin kaynaklı invazyonu ve kanser hücrelerinin göçünü inhibe eder.^[27] Pantziarka ve ark.nın^[1,7] yapmış oldukları çalışmada cerrahi rezeksiyon sonrasında ve neo adjuvan tedavide propranololü etkin bir şekilde kullanmışlardır.

Choy ve ark.,^[28] evre II meme kanseri hastalarında beta bloker kullanımının ameliyat sonrası nüks veya uzak metastaz riskini anlamlı derecede azalttığını gösteren retrospektif verileri değerlendirmişler. Yazarlar *in vitro* analizlerde, primer ve beyin metastatik üçlü negatif kanser hücrelerinin, beta2-adrenerjik reseptörlerin yüksek ekspresyonunu gösterdiğini bulmuş ve bunların beyne metastazı teşvik ettiğini göstermişlerdir. *In vivo* deneyler, propranolol ile önceden işleme tabi tutulmuş hücrelerle enjekte edilen farelerin, kontrol farelerinden daha az beyin metastazına sahip olduğunu göstermiştir.^[28] M2-adrenerjik etkilerini araştırmak için, yerleşik MDA-MB-231 (231) birincil TN (triple-negative) meme kanseri hücrelerini ve onun beyin-trofik türevini, MDA-MB-231Br'yi (231Br), *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda kullanmışlardır.^[28] Elde ettikleri sonuçlar β 2-adrenerjik reseptör tedavisinin beyin metastatik hücrelerini etkilediğini kanıtlamıştır.^[28] Ek olarak, TN meme-beyin metastatik hücrelerinin β 2-adrenerjik reseptör aktivasyonununun *in vitro* proliferasyon, migrasyon ve invazyonu artırdığını

göstermiştir. Bu etkiler propranolol tarafından bloke edilmiştir. Propranolol ayrıca *in vivo* olarak beyin metastazlarının oluşumunu azaltmıştır. Bulguları meme kanseri metastazları ve β -adrenerjik aktivasyon ve inhibisyonu arasında karmaşık bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[28]

Powe ve ark.^[29] yapmış oldukları çalışmada, beta-bloker, propranololün norepinefrin kaynaklı meme kanseri hücre göçünü inhibe edebileceğini göstermişlerdir. Hipertansiyon için beta bloker kullanan meme kanseri hastalarında metastazın azaldığını ve klinik sonucun arttığını bildirmişlerdir. Üç hasta alt grubu 466 ardışık kadın hastanın (ortanca yaş 57; dağılım 28-71) ameliyat edilebilir meme kanseri ve takip süresi (>10 yıl) ile kaydedilmiştir. İki alt grup, kanser teşhisi öncesinde sırasıyla beta-blokerler veya başka antihipertansiflerle tedavi edilen 43 ve 49 hipertansif hastayı kapsamaktadır. Hipertansif olmayan 374 hasta ile bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Metastaz gelişimi, hastalısız dönem ve tümör nüks riski gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.^[29] Beta-bloker ile tedavi edilen hastalarda metastaz gelişmesinde tümör nüksünde ve hastalık süresinin uzamasında anlamlı bir azalma görülmüştür.^[29]

On yıl sonra %57 oranında azalmış metastaz riski ve meme kanseri mortalitesinde %71 azalma olmuştur. Bu sonucu kanıtlayan çalışma, beta-bloker tedavisinin, meme kanseri hastalarında uzak metastazları, kanser nüksünü ve kansere özgü mortaliteyi önemli ölçüde azalttığını göstermiş ve beta bloker tedavisi için yeni bir profilaksi olduğunu düşündürmüştür.^[29]

Rico ve ark.,^[30] propranololün hücre canlılığını ve göçünü meme kanseri hücre çizgilerinin bir panelinde azalttığını ve etkinin, metformin ile birleştirildiğinde arttığını göstermişlerdir. Ayrıca, kombinasyon, üçlü negatif meme kanserinin iki bağışıklık sistemi uyumlu modelinde tümör büyümesini azaltmış, böylece hayatta kalmayı iyileştirmiştir. Tedavi ayrıca, propranololün akciğerlerdeki kolonileşmeyi ve metastatik büyümeyi azalttığını göstermiştir.^[30] Kemiklere yayılan metastatik meme kanserinde özellikle kaygı duyulmaktadır ve burada propranololün bazı etkilere sahip olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Campbell ve ark.,^[31] sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun, kemik iliği stroması üzerindeki

nörohormonal etkilerle, göğüs kanseri hücrelerinin kemiğe kolonizasyonunu destekleyip desteklemediğini araştırmışlardır.^[31,32] Yazarlar *in vivo*, propranololün, tümör taşıyan farelerde bu pro-metastatik süreci ortadan kaldırdığını göstermişlerdir.

PROPRANOLOL VE PANKREAS

Pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC), kanser ölümlerinin önde gelen nedenleri arasındadır ve mevcut tedaviye yanıt vermez. Sigara ve alkol kaynaklı pankreatit, PDAC için risk faktörleri arasındadır. Daha önce Al-Wadei ve ark.^[33] beta-adrenerjik reseptörlerin (beta-ARs) siklik adenosin monofosfat (cAMP)'a bağı sinyalleme ile *in vitro* insan PDAC hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü aktive ettiğini bildirmişlerdir. Nikotin türevi nitrozamin 4- (metilnitrozamino) -1- (3-piridil) -1-butanon (NNK), hamsterlerde alfa7 nikotinik asetilkolin reseptörlerine (alfa7 nAChR) bağlandığında noradrenalin/adrenalinin salınmasını ek olarak uyarırlar. Beta-bloker propranololün, NNK tarafından etanol ile indüklenen pankreatitli hamsterlerde indüklenen PDAC gelişimini önlediği hipotezini test etmişlerdir. Bu hayvan modelinde propranololün güçlü kanser önleyici etkileri olduğunu bulmuşlardır. Lazer yakalama mikroskopu ile incelenen pankreatik kanal hücrelerinin ve PDAC hücrelerinin Western lekeleri, p-CREB, p-ERK1/2'nin önemli indüksiyonları ve PDAC hücrelerinde epidermal büyüme faktörü ve VEGF'deki artışla ilişkili alfa7 nAChR'nin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir.^[33]

Propranololün, cAMP'ye bağı hücre içi sinyalleme, epidermal büyüme faktörünün cAMP'ye bağı salımını ve vasküler endotelial büyüme faktörünün PKA'ya bağımlı salımını bloke ederek PDAC'nin gelişimini engelleyebildiğini ve ilaveten cAMP aracılı alt birimini inhibe ederek alfa7 nAChR'nin aşağı regülasyonunu engellediğini göstermişlerdir.

Artan cAMP sinyallemesinin, PDAC'nin gelişimini ve ilerlemesini yönlendiren önemli bir faktör olduğu ve cAMP oluşumunun inhibisyonunun, PDAC'nin önlenmesi ve adjuvan tedavisi için umut verici yeni bir hedef olduğu sonucuna vardılar.^[33]

PROPRANOLOL VE PROSTAT KANSERİ

Propranolol, prostat kanseri hücrelerini glikoz metabolizmasının inhibisyonuna duyarlı hale getirir ve kanserin ilerlemesini önler.^[34] Propranolol'ün otofajinin geç fazını bloke ettiği bilinmektedir.

Brohée ve ark.nın^[34] sıçanlar üzerinde yapmış oldukları araştırmada otofaji akışının güçlendirilmesi durumunda, kanser hücrelerinin propranolole özellikle duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bir glikoliz inhibitörü olan 2-deoksiglikoz (2-DG), özellikle sağkalım yanlısı otofajinin indüksiyonuna bağlı olarak monoterapide sınırlı etkiye sahip bir anti-tümör ajandır. Glikoliz inhibitörü 2DG ile kombinasyon halinde propranolol ile kanser hücrelerinin tedavisinin, otofaj blokajına bağlı olarak büyük bir otofagozom birikimine neden olur.^[34]

Propranolol + 2DG tedavisi prostat kanseri hücre proliferasyonunu etkili bir şekilde önler, hücre apoptozunu indükler, mitokondriyal morfolojiyi değiştirir, mitokondriyal biyoenerjetikleri inhibe eder ve *in vitro* endoplazmik retikulum (ER) stresini kötüleştirir ve aynı zamanda tümör büyümesini *in vivo* olarak bastırır.^[34] Düşük glikoz, kanser hücrelerini propranolole duyarlı hale getirir.

Pc3 (androjen bağımsız prostat kanseri hücre hattı) prostat kanseri hücreleri, tümör fenotipi için gerekli olan bazal bir otofaji akışına sahiptir. Propranolol ile tedavi edildiğinde PC3 hücreleri yüksek miktarda otofaji işaretçileri p62 ve LC3-II biriktirir. Floresan rekombinant etiketli LC3 eksprese eden hücrelerin kullanımı, propranolol'ün otofaji klirensini önlediğini ve bunun da yüksek oranda erken otofagozomlarla sonuçlandığını göstermiştir.

Sonuç

Propranolol hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, anksiyete, tremor ve migren tedavisinde kullanılan bir β -adrenerjik reseptör blokeridir. Son yıllarda tıp alanında yapılan çalışmaların önemli bir bölümü onkoloji alanında yoğunlaşmış ve propranololün hücre çoğalmalarını inhibe ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Araştırmacılar çoğunlukla propranolol'ün özellikle proanjyogenik faktörlerin ekspresyonu üzerindeki etkilerine odaklanmaktadır. Propranolol'ün fareler üzerindeki denemelerde

tümör büyümesini azalttığı tahrip edici yan etkileri ortadan kaldırdığını gözlemlemişlerdir. Erişkinlerde ayrıca cilt, kolon ve meme kanserlerinde tedavinin etkinliğini artıran bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

Birçok çalışma, insanlarda infantil hemanjiyomların tedavisindeki etkinliğini de göstermiştir. Hemanjiyom tedavisinde propranololün yan etkilerinin diğer tedavi seçeneklerine göre daha az olması, ucuz olması ve hızlı yanıt alınması nedeni ile sistemik tedavi gereken hastalarda ilk seçeneklerden biri olarak kullanılmaktadır. Retrospektif analizler ışığında propranolol kullanan hastalarda kanser riskinin azaldığı görülmüştür. İnsan verileri de dahil olmak üzere yeni ortaya çıkan kanıtlar, özellikle meme kanseri ile ilgili çok sayıda etki mekanizmasının olduğunu göstermektedir.

Bu yazıda özetlenen son çalışmalar, meme kanserinde bir anti-metastatik ajan olarak propranolol kullanılabilirliğini destekler niteliktedir. Neo-adjüvan dönemde veya perioperatif tedavi olarak özellikle etkili olabilir. Bununla birlikte, propranololün varsayılan anti-kanser mekanizmalarının çoğu, dokuya özgü değildir. Propranololün, anjiyosarkom, melanom ve von Hippel-Lindau hastalığında retinal hemanjiyoblastomlar da dahil olmak üzere bir dizi başka kanserde yararlı olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Sonuç olarak, erken evre meme kanseri olan hastalarda seçici olmayan β -bloker kullanımı, tümör proliferasyonunun azalmasına neden olabilir. Sempatik sinir sistemi sinyallerini inhibe eden bir kardiyovasküler ilaç olan propranololün tüm bu etkileri göz önüne alındığında kanser profilaksisinde kullanılabilirliğini söyleyebiliriz.

Çıkar çakışması beyanı

Yazar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmiştir.

Finansman

Yazar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

1. Pantziarka P, Bryan BA, Crispino S, Dickerson EB. Propranolol and breast cancer-a work in progress. *Ecancermedalscience* 2018;12:82.

2. Léauté-Labrère C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
3. Finkel R, Clark MA, Cubeddu LX, editors. Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
4. Sood AK, Bhatti R, Kamat AA, Landen CN, Han L, Thaker PH, et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006;12:369-75.
5. Dilek M, Bekdaş M, Bilir Göksüğü S, Demirciođlu F, Karataş Z, Erkoçođlu M ve ark. İnfantil hemanjiom ve oral propranolol tedavisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2015;49:148-51.
6. De Giorgi V, Grazzini M, Benemei S, Marchionni N, Botteri E, Pennacchioli E, et al. Propranolol for Off-label Treatment of Patients With Melanoma: Results From a Cohort Study. *JAMA Oncol* 2018;4:172908.
7. Pantziarka P, Bouche G, Meheus L, Sukhatme V, Sukhatme VP, Vikas P. The Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) Project. *Ecancermedalscience* 2014;8:442.
8. Karaca İ, Türk E, Meşe T, Demirağ B, Faytoncu Ş. The use of propranolol as first-line treatment of infantile hemangioma: Case presentation. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Derg* 2014;4:65-8.
9. Torun YA, Ergül AB, Dursun İ. Propranolol infantil hemanjiomda birinci basamak tedavisi olarak kullanılabilir mi. *Dicle Medical Journal* 2011;38:95-7.
10. Kozanoglu I, Yandim MK, Cincin ZB, Ozdogu H, Cakmakoglu B, Baran Y. New indication for therapeutic potential of an old well-known drug (propranolol) for multiple myeloma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:327-35.
11. Mendiratta V, Jabeen M. Infantile hemangioma: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76:469-75.
12. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics* 2009;124:423-31.
13. Dođramacı AÇ, Bails S. Hemangiomas of in-fancy. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;18:160-5.
14. Bautch VL. VEGF-directed blood vessel patterning: from cells to organism. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006452.
15. Chen TS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* 2013;131:99-108.
16. Albiñana V, Escribano RMJ, Soler I, Padiá LR, Recio-Poveda L, Villar Gómez de Las Heras K, et al. Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal haemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:122.
17. Zhu L, Xie J, Liu Z, Huang Z, Huang M, Yin H, et al. Pigment epithelium-derived factor/vascular endothelial growth factor ratio plays a crucial role in the spontaneous regression of infant hemangioma and in the therapeutic effect of propranolol. *Cancer Sci* 2018;109:1981-994.
18. Wrobel LJ, Le Gal FA. Inhibition of human melanoma growth by a non-cardioselective β -blocker. *J Invest Dermatol* 2015;135:525-31.
19. Xu T, Xiao X, Zheng S, Zheng J, Zhu H, Ji Y, et al. Antiangiogenic effect of propranolol on the growth of the neuroblastoma xenografts in nude mice. *J Pediatr Surg* 2013;48:2460-5.
20. Zhang L, Mai HM, Zheng J, Zheng JW, Wang YA, Qin ZP, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol* 2013;7:48-55.
21. Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, Baker LH, Cohen DS, Morris JS, et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer* 2003;98:1716-26.
22. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010;11:983-91.
23. Sher SJ, Mujtaba MA, Yaqub MS, Taber TE, Mishler DP, Sharfuddin AA. Early Fatal Cutaneous Lower Extremity Angiosarcoma Associated with Deep Venous Thrombosis in a Renal Transplant Recipient. *Exp Clin Transplant* 2017;15:463-6.
24. Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, Dickerson EB, Bryan BA. Growth Attenuation of Cutaneous Angiosarcoma With Propranolol-Mediated β -Blockade. *JAMA Dermatol* 2015;151:1226-9.
25. Barron TI, Connolly RM, Sharp L, Bennett K, Visvanathan K. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011;29:2635-44.
26. Herrera I, Pascual S, Zapater P, Carnicer F, Bellot P, María Palazón J. The use of β -blockers is associated with a lower risk of developing hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1194-7.
27. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y, Levi B, Avraham R, Raz A, et al. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2042-52.
28. Choy C, Raytis JL, Smith DD, Duenas M, Neman J, Jandial R, et al. Inhibition of β 2-adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β -blockade. *Oncol Rep* 2016;35:3135-42.
29. Powe DG, Voss MJ, Zänker KS, Habashy HO, Green AR, Ellis IO, et al. Beta-blocker drug therapy reduces secondary cancer formation in breast cancer and improves cancer specific survival. *Oncotarget* 2010;1:628-38.
30. Rico M, Baglioni M, Bondarenko M, Laluce NC, Rozados V, André N, et al. Metformin and

- propranolol combination prevents cancer progression and metastasis in different breast cancer models. *Oncotarget* 2017;8:2874-89.
31. Campbell JP, Karolak MR, Ma Y, Perrien DS, Masood-Campbell SK, Penner NL, et al. Stimulation of host bone marrow stromal cells by sympathetic nerves promotes breast cancer bone metastasis in mice. *PLoS Biol* 2012;10:1001363.
 32. Elefteriou F. Chronic stress, sympathetic activation and skeletal metastasis of breast cancer cells. *Bonekey Rep* 2015;4:693.
 33. Al-Wadei HA, Al-Wadei MH, Schuller HM. Prevention of pancreatic cancer by the beta-blocker propranolol. *Anticancer Drugs* 2009;20:477-82.
 34. Brohée L, Peulen O, Nusgens B, Castronovo V, Thiry M, Colige AC, et al. Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Sci Rep* 2018;8:7050.