9.
BÖLÜM

ONKOLOJİK TEDAVİYE BAĞLI ARTERİYEL HİPERTANSİYON

Fatma CAN [1]

GİRİŞ

Kanser hastaları ve tedavi sonrası kür sağlanmış hastalarda (yüksektir. Kardiyovasküler riskin oldukça yüksek olması, kanser tanısı alan hastaların takiplerinde hipertansiyon insidansının yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Onkolojik tedavide kullanılan ajanlar hipertansiyon gelişiminde ve şiddetlenmesinde bağımsız bir risk faktörüdür. Artmış kardiyovasküler risk nedeni ile kanser hastalarında hipertansiyon tanısı ve tedavisi morbidite açısından önemlidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir retrospektif çalışma analizinde yeni ortaya çıkan hipertansiyon insidansı solid organ malignitesi olan erişkinlerin 25.090'nında görülmüştür. İlk kanser tanısı konulduktan ortalama 96 gün içerisinde hastalarda hipertansiyon gelişmiştir.[1-2]

PATOFİZYOLOJİ

Anti-vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF) terapisi ve tirozinkinaz inhibitörleri(TKI):

Onkolojik hastalarda hipertansiyon gelişiminde bu iki ajanın ilişkisi çok iyi tanımlanmıştır. Anti-VEGF tedavisi alan hastaların yarısından fazlasında hipertansiyon geliştiği rapor edilmiştir. Onkolojide; tümör dokusunda gerçekleşen patolojik anjiyogenez 1970'lerden günümüze üzerinde durulan bir konu olmuştur.[3]Anjiyogenik moleküller içinde en önemlisi ve antianjiyogenik tedavide üzerinde en çok çalışılanı VEGF'dir. Anti-vasküler endotelyal büyüme faktör glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları bulunmaktadır

[1] Uzm. Dr., SBÜ. Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, drftmcan@yahoo.com.tr

kullanırlar. Çoğu kemoterapötik ajan da bu yolak üzerinden etki ettiğinden, birlikte kullanılmaları kemoterapötik toksisite riskini arttırabilir.

Aktif kanser tedavisi altındaki bazı hastalarda çoklu antihipertansif medikal tedaviye rağmen kan basıncı kontrolü bazen sağlanamaz. Bu hastalarda kemoterapi dozunun azaltılması ya da kemoterapiye ara verilmesi düşünülebilinir. Yine bu hastaların NSAİİ, eritropoetin stimüle edici ajanlar ve yüksek doz kortikosteroid gibi kan basıncı kontrolünün bozulmasına sebep olacak tedavi alıp almadığı sorgulanmalıdır.

Hastalarda ağrı ve kan basıncı arasında ağrının ciddiyetine bağlı olarak değişebilen kompleks bir ilişki mevcuttur. Bazı kanıtlar kronik ağrının hipertansiyon riski ile ilişkili olabileceğini göstermiştir[49] Kanserli hastalarda antihipertansif tedaviye başlamadan önce ya da doz titrasyonu öncesinde ağrı kontrolü ve medikal tedavisinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Kronik ağrı yeterli derecede kontrol altına alınamazsa, özellikle ciddi persistan kan basıncı yüksekliği olan hastalarda, antihipertansif tedavinin kardiyavasküler faydası olabilir, fakat bununla ilgili veriler azdır.

KAYNAKLAR

1. Rini BI, Wilding G, Hudes G, et al. Phase II study of axitinib in sorafenib refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2009;27:444-448.
1. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesisinhibitor-treatedpatients. AnnOncol 2009;20: 807–15.
2. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W, Landis SH, Shantakumar S. Incidence of new-onsethypertension in cancerpatients: a retrospectivecohortstudy. Int J Hypertens 2013;2013:379252.
3. Folkman J. Tumorangiogenesis: Therapeuticimplications. N Eng J Med. 1971; 285(21):1182-6
4. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecularandbiologicalproperties of thevascularendothelialgrowthfactorfamily of proteins. EndocrRev. 1992;13(1):18-32
5. Hood JD, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. VEGF upregulatesecNOSmessage, protein, and NO production in humanendothelialcells. Am J Physiol 1998;274:H1054–8.
6. Madeddu P. Therapeuticangiogenesisandvasculogenesisfortissueregeneration. ExpPhysiol 2005;90:315–26.
7. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, et al. Mechanisms of VEGF (vascularendothelialgrowthfactor) inhibitor-associatedhypertensionandvasculardisease. Hypertension 2018;71:e1–8
8. Lankhorst S, Danser AH, van den Meiracker AH. Endothelin-1 andantiangiogenesis. Am J PhysiolRegulIntegrCompPhysiol 2016;310:R230–4.
9. Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, et al. All anti-vascularendothelialgrowthfactordrugs can induce 'pre-eclampsia-likesyndrome': a RARestudy. Nephrol Dial Transplant 2014;29:325–32.
10. Totzeck M, Mincu RI, Mrotzek S, Schadendorf D, Rassaf T. Cardiovasculardiseases in patientsreceivingsmallmoleculeswithantivascularendothelialgrowthfactoractivity: a meta-analysis of approximately 29,000 cancerpatients. Eur J PrevCardiol 2018;25:482–94
11. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovasculartoxicity of angiogenesisinhibitors in treatment of malignancy: a systematicreviewandmetaanalysis. CancerTreatRev 2017;53:120–7.

12. Corrie PG. Cytotoxic chemotherapy: clinicalaspects. Medicine 2008;36(1):24-28.
13. Talcott JA, Herman TS. Acute ischemicvascularevents and cisplatin. AnnInternMed 1987;107:121–2.
14. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamidecardiotoxicity in bone marrowtransplantation: a prospectiveevaluation of newdosingregimens. J ClinOncol 1991;9:1215–23.
15. Al-Hashmi S, Boels PJ, Zadjali F, et al. Busulphan-cyclophosphamidecauseendothelialinjury, remodeling of resistancearteriesandenhancedexpression of endothelialnitricoxidesynthase. PLoSOne 2012;7:e30897.
16. Ben VenueLaboratories. BusulfexTM: (BusulfanInjection) [package insert]. RevisedFebruary 10, 1999. U.S. FoodandDrug Administration website. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/ drugsatfda_docs/label/1999/20954lbl.pdf. AccessedJuly 15, 2019.
17. Socie G, Clift RA, Blaise D, et al. Busulfanpluscyclophosphamidecomparedwith total-body irradiationpluscyclophosphamidebeforemarrowtransplantationformyeloidleukemia: long-termfollow-up of 4 randomizedstudies. Blood 2001; 98:3569–74.
18. Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomizedstudy of bendamustinecomparedwithchlorambucil in previouslyuntreatedpatientswithchroniclymphocyticleukemia. J ClinOncol 2009;27:4378–84.
19. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC, United KingdomChildren'sCancerStudyGroup. Risk factorsfornephrotoxicityafterifosfamidetreatment in children: a UKCCSG LateEffectsGroupstudy. Br J Cancer 2000;82:1636–45.
20. McMahon KR, Harel-Sterling M, Pizzi M, Huynh L, Hessey E, Zappitelli M. Long-termrenalfollow-up of childrentreatedwithcisplatin, carboplatin, orifosfamide: a pilot study. Pediatr Nephrol 2018;33:2311–20.
21. Dursun B, He Z, Somerset H, Oh DJ, Faubel S, Edelstein CL. Caspasesandcalpainareindependentmediators of cisplatin-inducedendothelialcellnecrosis. Am J PhysiolRenalPhysiol 2006; 291:F578–87.
22. McLucas E, Gallagher H, Rochev Y, Carroll WM, Gorelov A, Smith TJ. Global gene expressionanalysis of theeffects of vinblastine on endothelialcells, whenelutedfrom a thermo-responsivepolymer. J Biomed Mater Res A 2006;79:246–53.
23. Stoter G, Koopman A, Vendrik CP, et al. Tenyearsurvivalandlatesequelae in testicularcancerpatientstreatedwithcisplatin, vinblastine, andbleomycin. J ClinOncol 1989;7:1099–104.
24. vanHell AJ, Haimovitz-Friedman A, Fuks Z, Tap WD, Kolesnick R. Gemcitabinekillsproliferatingendothelialcellsexclusivelyviaacidsphingomyelinaseactivation. Cell Signal 2017;34: 86–91.
25. Shah C, Bishnoi R, Jain A, et al. Cardiotoxicityassociatedwithcarfilzomib: systematicreviewand meta-analysis. LeukLymphoma 2018;59:2557–69.
26. Yui JC, Van Keer J, Weiss BM, et al. Proteasome inhibitor associatedthromboticmicroangiopathy. Am J Hematol 2016;91:E348–52.
27. Fakhouri F, La Batide Alanore A, Rerolle JP, Guery B, Raynaud A, Plouin PF. Presentation andrevascularizationoutcomes in patientswithradiation-inducedrenalarterystenosis. Am J KidneyDis 2001;38:302–9.
28. Sharabi Y, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Baroreflexfailure as a latesequela of neckirradiation. Hypertension 2003;42:110–6.
29. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietinordarbepoetinforpatientswithcancer. Cochrane Database SystRev 2012;1 2: CD003407.
30. Hoskova L, Malek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiologicalmechanisms of calcineurininhibitor-inducednephrotoxicityandarterialhypertension. PhysiolRes 2017;66:167–80.
31. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, et al. Blood pressureassessment in adults in clinicalpracticeandclinic-basedresearch: JACC scientificexpert panel. J AmCollCardiol 2019;73:317–35.

32. Kallioinen N, Hill A, Horswill MS, Ward HE, Watson MO. Sources of inaccuracy in themeasurement of adultpatients' restingbloodpressure in clinicalsettings: a systematicreview. J Hypertens 2017;35:421–41.
33. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, et al. Measurement of bloodpressure in humans: a scientificstatementfromtheAmericanHeartAssociation. Hypertension 2019;73:e35–66. 71.
33. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascularreventsandmortality in White coathypertension: a systematicreviewand meta-analysis. AnnInternMed 2019;170:853–62.
34. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Coccina F, et al. Prognosticvalue of maskeduncontrolledhypertension. Hypertension 2018;72: 862–9.
35. Bamias A, Manios E, Karadimou A, et al. Theuse of 24-h ambulatorybloodpressuremonitoring (ABPM) duringthefirstcycle of sunitinibimprovesthediagnosticaccuracyandmanagement of hypertension in patientswithadvancedrenalcancer. Eur J Cancer 2011;47:1660–8.
36. Zamorano JL, Lancellotti P, RodriguezMunoz D, et al. 2016 ESC positionpaper on cancertreatmentsandcardiovasculartoxicitydevelopedundertheauspices of the ESC CommitteeforPracticeGuidelines: theTask Force forcancertreatmentsandcardiovasculartoxicity of theEuropeanSociety of Cardiology (ESC). EurHeart J 2016;37:2768–801.
37. Kronish IM, Kent S, Moise N, et al. Barrierstoconductingambulatoryandhomebloodpressuremonitoringduringhypertensionscreening in the United States. J AmSocHypertens 2017;11: 573–80.
38. AmericanHeartAssociationandAmericanMedicalAssociation. Tools &Downloads. Revised-July 25, 2019. Target:BPwebsite. Available at: AccessedJuly 28, 2019.
39. Wright JT Jr,Williamson JD, Whelton PK, et al., SPRINT ResearchGroup. A randomizedtrial of intensiveversusstandardblood-pressurecontrol. N Engl J Med 2015;373:2103–16.
40. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al., ACCORD StudyGroup. Effects of intensivebloodpressurecontrol in type 2 diabetesmellitus. N Engl J Med 2010;362:1575–85.
41. Agarwal M, Thareja N, Benjamin M, Akhondi A, Mitchell GD. Tyrosinekinaseinhibitor-inducedhypertension. CurrOncolRep 2018;20:65.
42. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focusedupdate of the 2013 ACCF/ AHA guidelineforthemanagement of heartfailure: a report of theAmericanCollege of Cardiology/AmericanHeartAssociationTask Force on ClinicalPracticeGuidelinesandtheHeartFailureSociety of America. Circulation 2017;136:e137–61.
43. Li XY, Sun JF, Hu SQ. The renin-angiotensinsystemblockers as adjunctivetherapyforcancer: a meta-analysis of survivaloutcome. EurRevMedPharmacolSci 2017;21:1375–83.
44. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, et al. Clinicalevents in high-risk hypertensivepatientsrandomlyassignedtocalciumchannelblockerversusangiotensin-convertingenzymeinhibitor in theantihypertensiveandlipid-loweringtreatmenttopreventheartattacktrial. Hypertension 2006;48:374–84.
45. Wright JT Jr.,Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensiveblackandnonblackpatientstreatedwithchlorthalidone, amlodipine, andlisinopril. JAMA 2005;293:1595–608.
46. Doerfler RM, Diamantidis CJ, Wagner LA, et al. Usabilitytesting of a sick-dayprotocol in CKD. Clin J AmSocNephrol 2019;14:583–5.
47. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistanthypertension: detection, evaluation, andmanagement: a scientificstatementfromtheAmericanHeartAssociation. Hypertension 2018; 72:e53–90.
48. Sacco M, Meschi M, Regolisti G, et al. Therelationshipbetweenbloodpressureandpain. J ClinHypertens (Greenwich) 2013;15:600–5.