29. BÖLÜM

KANSER TEDAVİSİ İLİŞKİLİ HİPERTANSİYON VE TEDAVİSİ

Burçin ÇAKAN DEMİREL[1]

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar(KVH) ve kanser arasındaki yakın ilişki nedeniyle kardiyo-onkoloji son yıllarda önemi artan bir alan olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Kanser dışı mortalitenin en sık nedenini KVH lar (%11.3) oluşturmakla birlikte hipertansiyon en sık görülen (%34-%38) KVH komorbiditesi olarak öne çıkmaktadır (2)

Tüm kanser tiplerinin göz önünde bulundurulduğu retrospektif bir çalışmada, kanser hastalarında yeni başlangıçlı hipertansiyon insidansı %32.16 olarak tespit edilmiş olup, kanser tanısı konulduktan ortalama 96 gün sonra ortaya çıktığı gözlenmiştir(3). Bununla birlikte, kanser öyksüsü olan hastalar normal popülasyona göre hipertansiyon açısından artmış risk taşımaktadır (4).

Kanser hastalarında hipertansiyon tanı öncesinde var olabilmekle birlikte,kanser tedavisinde kullanılan ajanlar kanser ilişkili hipertansiyon gelişiminde başroldedir. Literatürde geleneksel kemoterapötik ilaçlar veya hedefe yönelik moleküler ajanlar gibi birçok farklı ilaç grubun hipertansiyon ile ilişkisi tanımlanmıştır. Bu ilaç gruplarının hipertansif yan etkilerinin bilinmesi ve tedavinin modalitesinin düzenlenmesi, hastanın kanser ve KVH ile ilişkili morbidite ve mortalitesi açısından önem taşımaktadır.

SİTOTOKSİK AJANLAR

Antrasiklin Grubu İlaçlar

Antrasiklinler (Doxorubisin, daunorubisin, epirubisin ve idarubisin) solid organ tümörleri ve hematolojik malignitelerde kullanılan ve yüksek kardiyotoksik risk taşıyan ajanlardır. Kardiyotoksik etkileri doz bağımlı olarak akut ve kronik dönemde ortaya çıkmaktadır. Topoizomeraz 2-β inhbisyonu ile hücre ölüm yolağının

[1] Uzm. Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji BD, cakan.burcin@gmail.com

Benzer şekilde, anti-VEGF tedavisi alan hastlarda profilaktik antihipertansif kullanımı ile ilgili yararlı sonuçlar bildirilmesine karşın yeterli veri bulunmamaktadır (28,56).

Antrasiklin tedavisi alan hastalarda ise nefrotoksik etkilerin önlenmesi, kardiyoprotektif etki sağlanması ve hipertansiyon kontrolü için ACE inhibitörleri , ARB nin kullanımı veya ikinci jenerasyon beta-blokerlerin (carvedilol, nebivolol, bisoprolol) kullanımı önerilmektedir (6,8).

Abirateron ilişkili hipertansiyon tedavisinde ise günde 5mg prednizon tedavisi yerine günde iki kez 5 mg prednizon tedavisi önerilmekle birlikte daha az hipertansif yan etki ile ilişkili bulunmuştur. Yanı sıra bir beta bloker olan metoprololün yıkılımını azaltması nedeniyle bu ilacın kullanımında doz ayalarlaması yapılması gerektiği önerilmektedir (34,57).

Bununla birlikte mineralokortikoid reseptörleri üzerine antagonistik etkisi nedeniyle eplerenon kullanımı önerilmektedir. Buna karşın androjen reseptör agonisti etkisi nedeniyle spironolaktone kullanımına dikkat edilmelidir (34).

SONUÇ

Kanser tedavisi ilişkili hipertansiyon, hastaların morbidite ve mortalitesi üzerine önemli etkileri olan ve sık karşılaşılan bir klinik durumdur. Özellikle kardiyak risk faktörleri ile birlikteki hastalarda hipertansiyon etiyolojisinde yer alan ajanların kullanımına dikkat edilmeldir. Tedavi öncesinde ve sonrasında yakın kan basıncı takibi, tedavi ilişkili hipertansiyonun ortaya konulması açısından oldukça önemlidir. Tedavide öncelikli olarak ACE inhibitörleri, ARBler ve dihidropridin kalsiyum kanal blokerleri önerilmekle birlikte günümüzde kanser tedavisi ile ilişkili hipertansiyon yönetimi hakkında altın standart bir tedavi protokolü bildirilmemiştir. Kullanılan ajanların etki mekanizması, kanser tipi, hastaların kardiyak risk faktörleri ve eşlik eden kronik hastalıkları göz önünde bulundurularak tedavinin düzenlenmesi önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Herrmann J. From trends to transformation: where cardio-oncology is to make a difference. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3898-3900. doi:10.1093/eurheartj/ehz781
2. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM,et al. A population-based study of cardiovascular diseasemortality risk in US cancer patients. Eur Heart J 2019;doi:10.1093/eurheartj/ehz766.
3. Fraeman KH, Nordstrom BL, Luo W et al.. Incidence of new-onset hypertension in cancer patients: a retrospective cohort study. *Int J Hypertens*. 2013;2013:379252. doi:10.1155/2013/379252

4. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ,et al. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):238-251. doi:10.1016/j.jaccao.2019.11.009
5. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention *Heart* 2018;**104:**971-977.
6. Sobczuk P, Czerwińska M, Kleibert M,et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Heart Fail Rev*.
7. Kotwinski, Paul et al. "Body Surface Area and Baseline Blood Pressure Predict Subclinical Anthracycline Cardiotoxicity in Women Treated for Early Breast Cancer." *PloS one* vol. 11,12 e0165262. 2 Dec. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0165262
8. Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. *Int J Cardiol*. 2019;281:133-139. doi:10.1016/j.ijcard.2019.01.082
9. Szmit S., Jurczak W., Zaucha J. M., et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *Journal of the American Society of Hypertension.* 2014;8(11):791–799. doi: 10.1016/j.jash.2014.08.009.
10. Vassilakopoulou M, Mountzios G, Papamechael C, et al. Paclitaxel chemotherapy and vascular toxicity as assessed by flow-mediated and nitrate-mediated vasodilatation. *Vascul Pharmacol*. 2010;53(3-4):115-121. doi:10.1016/j.vph.2010.05.002
11. Chung R, Tyebally S, Chen D, et al. Hypertensive Cardiotoxicity in Cancer Treatment-Systematic Analysis of Adjunct, Conventional Chemotherapy, and Novel Therapies-Epidemiology, Incidence, and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2020;9(10):3346. Published 2020 Oct 18.
12. Dahlberg, S.E.; Sandler, A.B.; Brahmer, J., et al. Clinical course of advanced nonsmall- cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J. Clin. Oncol.* **2010**, *28*, 949–954, doi:10.1200/jco.2009.25.4482.
13. Milan A, Puglisi E, Ferrari L,et al. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer*. 2014;134(10):2269-2277. doi:10.1002/ijc.28334
14. Campia U. Vascular effects of cancer treatments. *Vasc Med*. 2020;25(3):226-234. doi:10.1177/1358863X20914978
15. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T,et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552-2565. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1095
16. Bjerring A ,Fosså S , Haugnes H et al(2020). The cardiac impact of cisplatin-based chemotherapy in survivors of testicular cancer: a 30-year follow-up. European heart journal cardiovascular Imaging. 10.1093/ehjci/jeaa289
17. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. Circulation. 2016;133(13):1272-1289. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347
18. Sagstuen H, Aass N, Fossa SD et al. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 2005;23:4980–90.
19. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. J Clin Oncol. 2000;18(8):1725-1732. doi:10.1200/JCO.2000.18.8.1725
20. Santoni M, Conti A, Massari F, et al. Targeted therapy for solid tumors and risk of hypertension: a meta-analysis of 68077 patients from 93 phase III studies. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(12):917-927. doi:10.1080/14779072.2019.1704626

21. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W,et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56(4):675-681. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690
22. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3470-3476. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-5050
23. Bendtsen MAF, Grimm D, Bauer J, et al. Hypertension Caused by Lenvatinib and Everolimus in the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1736. Published 2017 Aug 10. doi:10.3390/ijms18081736
24. Li QF, Dai AG. Hypoxia-inducible factor-1 alpha regulates the role of vascular endothelial growth factor on pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Chin Med J (Engl)*. 2004;117(7):1023-1028.
25. Nanduri J, Peng YJ, Yuan G,et al. Hypoxia-inducible factors and hypertension: lessons from sleep apnea syndrome. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(5):473-480. doi:10.1007/s00109-015-1274-2
26. Sánchez-Fructuoso AI, Ruiz JC, Pérez-Flores I,et al. Comparative analysis of adverse events requiring suspension of mTOR inhibitors: everolimus versus sirolimus. Transplant Proc 2010;42:3050–2.
27. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. Pharmacol Ther. 2018;182:152-160. doi:10.1016/j.pharmthera.2017.08.012
28. Caletti S, Paini A, Coschignano MA, et al. Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(8):68. Published 2018 Jun 29. doi:10.1007/s11906-018-0871-1
29. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. Nat Rev Cardiol. 2020;17(8):503-522. doi:10.1038/s41569-020-0347-2
30. Ranpura V, Pulipati B, Chu D et al.. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. Am J Hypertens. 2010;23(5):460-468. doi:10.1038/ajh.2010.25 Santoni M, Conti A, Massari F, et al. Targeted therapy for solid tumors and risk of hypertension: a meta-analysis of 68077 patients from 93 phase III studies. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2019;17(12):917-927. doi:10.1080/14779072.2019.1704626
31. Kasi PM, Tawbi HA, Oddis CV et al. Clinical review: Serious adverse events associated with the use of rituximab - a critical care perspective. Crit Care. 2012;16(4):231. Published 2012 Aug 31. doi:10.1186/cc11304
32. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006;54(9):2793-2806. doi:10.1002/art.22025
33. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(7):859-870. doi:10.1016/S1470-2045(15)00050-9
34. Fahey OG, Piccolo JK, Bergsbaken JJ,et al. E. Hypertension and QT interval prolongation associated with targeted systemic cancer therapies. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(8):1987-1996. doi:10.1177/1078155220958462
35. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy [published correction appears in N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):584]. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-148. doi:10.1056/NEJMoa1209096
36. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. Cardiol Rev. 2018;26(3):122-129. doi:10.1097/CRD.0000000000000183

37. Gavazzoni M, Vizzardi E, Gorga E, et al. Mechanism of cardiovascular toxicity by proteasome inhibitors: New paradigm derived from clinical and pre-clinical evidence. Eur J Pharmacol. 2018;828:80-88. doi:10.1016/j.ejphar.2018.03.022
38. Govers R, de Bree P, Rabelink TJ. Involvement of the proteasome in activation of endothelial nitric oxide synthase. Life Sci 2003; 73(17): 2225-36.
39. Chen-Scarabelli C, Corsetti G, Pasini E, et al. Spasmogenic effects of the proteasome inhibitor carfilzomib on coronary resistance, vascular tone and reactivity. EBioMedicine 2017; 21: 206-12
40. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-152. doi:10.1056/NEJMoa1411321
41. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370(9605):2103-2111. doi:10.1016/S0140-6736(07)61904-7
42. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3584-3590. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293
43. Bringhen S, Milan A, Ferri C, et al. Cardiovascular adverse events in modern myeloma therapy - Incidence and risks. A review from the European Myeloma Network (EMN) and Italian Society of Arterial Hypertension (SIIA). *Haematologica*. 2018;103(9):1422-1432. doi:10.3324/haematol.2018.191288
44. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-1634.
45. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;374(17):1621-1634.
46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019 Feb 1;40(5):475]. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
47. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-1357. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
48. Costa LJ, Varella PC, Del Giglio A. White coat effect in breast cancer patients undergoing chemotherapy. Eur J Cancer Care (Engl). 2003;12(4):372-373. doi:10.1046/j.1365-2354.2003.00416.x
49. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (2017) 27/02/2020 tarihinde https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf adresinden ulaşılmıştır.
50. Raschi E, De Ponti F. Cardiovascular toxicity of anticancer-targeted therapy: emerging issues in the era of cardio-oncology [published correction appears in Intern Emerg Med. 2013 Oct;8(7)641]. *Intern Emerg Med*. 2012;7(2):113-131. doi:10.1007/s11739-011-0744-y
51. Yeh ETH, Ewer MS, Moslehi J, et al. Mechanisms and clinical course of cardiovascular toxicity of cancer treatment I. Oncology. *Semin Oncol*. 2019;46(6):397-402. doi:10.1053/j.seminoncol.2019.10.006
52. Bamias A, Manios E, Karadimou A, et al. The use of 24-h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) during the first cycle of sunitinib improves the diagnostic accuracy and management of hypertension in patients with advanced renal cancer. Eur J Cancer. 2011;47(11):1660-1668.

53. Hurtado-de-Mendoza D, Loaiza-Bonilla A, Bonilla-Reyes PA, et al. Cardio-Oncology: Cancer Therapy-related Cardiovascular Complications in a Molecular Targeted Era: New Concepts and Perspectives. Cureus. 2017;9(5):e1258. Published 2017 May 18. doi:10.7759/cureus.1258
54. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, et al. Hypertension in patients with cancer. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104(3):246-252. doi:10.5935/abc.20150011
55. Kruzliak P, Kovacova G, Pechanova O. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of angiogenesis-inhibitor-induced hypertension. Angiogenesis. 2013;16(2):289-295. doi:10.1007/s10456-012-9327-4
56. Langenberg MH, van Herpen CM, De Bono J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of Cediranib in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2009;27(36):6152-6159. doi:10.1200/JCO.2009.22.2273
57. Sundar S and Dickinson PD. Spironolactone, a possible selective androgen receptor modulator, should be used with caution in patients with metastatic carcinoma of the prostate. BMJ Case Rep 2012; 2012: 1–4.