.

Hipertansiyon ve Onkoloji

Dr. Veysel Oktay

Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) 2023 Kılavuz Önerileri: Hipertansiyon ve Onkoloji

Dr. Veysel Oktay

2023 yılında ESH tarafından yayınlanan hipertansiyon kılavuzunda kanser hastalarında hipertansiyon yönetimi hakkında 2018 kılavuzuna göre kapsamlı bilgilere yer verilmiştir. Bu yazıda 2023 kılavuz önerileri detaylı olarak sunulmuştur.

1. Hipertansiyon ve Kanser İlişkisi

Hipertansiyon (HT) ve kanser ilişkisi her iki hastalık açısından birbiri ile örtüşen risk faktörleri (sağlıksız beslenme, alkol tüketimi, fiziksel inaktivite, sigara içiciliği, artmış beden kitle endeksi) ve patofizyolojik mekanizmalar (enflamasyon ve oksidatif stres) nedeniyle çift yönlü bir özelliğe sahiptir. Özellikle renal hücreli karsinom gelişimi için HT varlığı bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve evre 2 HT hastaları için bu oran 2.5 kat artmış riskle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte tüm popülasyonda bu artış oranının sadece 1.12 kat artışla ilişkili bulunması bu konu ile ilgili kafa karıştırıcı faktörlerin tam olarak dışlanıp dışlanmadığı sorusunu akla getirmiştir. Yapılan bir randomize çalışmada diyastolik kan basıncı (DKB) yüksekliğinin renal hücreli karsinomla ilişkisi bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmış fakat sistolik kan basıncı (SKB) yüksekliği ile bu ilişkinin korelasyonu tam olarak gösterilememiştir. HT ile diğer kanser türleri arasındaki ilişki daha az net olup kanıtlanmış bir ilişki mevcut değildir.

HT yüksek prevalansı nedeniyle kanser hastalarında özellikle de yaşlı grupta en sık görülen ko-morbiditedir. Kanser hastalarında dikkatli kan basıncı takibi ve HT yönetimi bu hastaların HT ilişkili komplikasyonlara (hipertansif aciller vb.) daha fazla maruz kalması ve kanser hastalarında uzun dönemde kardiyovasküler riskin artması nedeniyle önerilmektedir

1.2. Kanser Tedavisi Kaynaklı Hipertansiyon

Kanser çalışmalarındaki HT tanımlama farklılıklarından dolayı kanser hastalarında görülen HT sıklığını belirlemek kolay olmamaktadır. Kanser tedavilerinde görülen yan etkileri belirlemek için en sık kullanılan terminoloji kan basıncı sınıflamasını kılavuz önerileri doğrultusunda 4 kademede değerlendirmektedir. Bu terminolojide evre 1 HT SKB 120-139 mmHg, DKB ise 80-89 mmHg aralığı olarak tanımlanmıştır.

1.2.1. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri (VEGF) Kaynaklı Hipertansiyon

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ve destek tedavileri de novo HT'ye yol açabildiği gibi var olan HT'nin kötüleşmesine de neden olabilir. Çeşitli kanser ilaçlarının kullanımın kan basıncı yüksekliğine neden olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak bu problem son zamanlarda VEGF inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile ayrı bir önem kazanmıştır. VEGF inhibitörleri birçok kanser türünün (renal, hepatoselüler, tiroid, gastrointestinal stromal kanser) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). VEGF inhibitörleri ya intravenöz olarak uygulanan monoklonal antikorlardan (VEGF-A monoklonal antikoru, bevacizumab; VEGF-R2 monoklonal antikoru, ramucirumab; IgG1'in Fc kısmına bağlanan VEGF-R1/R2, aflibercept) ya da VEGF-R1-33 veya diğer reseptörleri hedefleyen ağızdan uygulanan küçük moleküllü reseptör tirozin kinaz inhibitörlerinden (RTKIs) oluşmaktadır. Tüm bu moleküller esas olarak tümör hücrelerinin yaşamında hayati role sahip olan hücresel sinyal yolaklarının engellenmesinden sorumludurlar. VEGF inhibitörleri preeklampsi patofizyolojisine benzer şekilde ET-1 yolağının aktivasyonu, nitrik oksit (NO) kullanımının azaltılması, kapiller mikrodolaşımın seyreltilmesi, renal tuz tutulumun arttırılması gibi patofizyolojik mekanizmalar üzerinden kan basıncında yükselmeye neden olmaktadır. Bu sebepten dolayı, preeklampsinin önlenmesinde olduğu gibi VEGF inhibitörü kullanan kanser hastalarında düşük doz asetil salisilik asit kullanımı önerilmektedir. VEGF inhibitörlerinin kan basıncı üzerine etkisi hedefe yönelik etki olarak sınıflandırılmaktadır çünkü bu etki ilacın aynı zamanda antikanser etkisinin de bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. VEGF inhibitörlerinin kullanılmasıyla gelişen kan basıncı yüksekliği genellikle ilacın başlanılmasından günler içerisinde başlamakta olup doz bağımlı ve geri döndürülebilir niteliktedir. VEGF inhibitörü kullanan hemen her hastada kan basıncı yüksekliği görülebilse de HT gelişimi i) hastadan önceden bilinen hipertansiyon varlığı ve kan basınıcının kontrol düzeyi ii) kullanılan ajanın VEGF yolağını inhibe etme potansiyeli iii) hasta bazlı farmakokinetik değişkenlik gibi etmenlere göre farklılık gösterebilmektedir. VEGF inhibitörleri arasında hipertansiyon gelişme riski en yüksek olan ajanlar potent bir RTKI olan aksitinib (13%) ve bir multikinaz inhibitörü olan lenvatinib (%43)'dir. VEGF inhibitörlerinin kullanımı hipertansiyon kaynaklı organ hasarına neden olarak sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetersizliği, kardiyak aritmi, böbrek hasarı ve arteryal-venöz tromboembolik olaylara neden olmaktadır. Oluşan kardiyak hasar ciddi kalp yetersizliğine ve kardiyak ölüme neden olabilmektedir. Renal komplikasyonlar; trombotik mikroanjiyopatiye sekonder gelişen akut böbrek hasarı ve masif proteinüriye neden olan glomerüler hasarı kapsamaktadır. Her ne kadar VEGF inhibitörlerinin kullanımı diğer kanser ilaçlarına veya plaseboya göre tüm saydığımız bu risklere daha fazla oranda neden olsa da tedavi süresince mutlak risk artışı göreceli olarak düşük kalmaktadır.

Tablo 1. Klinik pratikte sık kullanılan antikanser ajanların farmakolojik özellikleri

İlaç Sınıfı	Örnek İlaçlar	Örnek Maligniteler	Potansiyel Mekanizmalar	Hipertansiyon Sıklığı	Yorum
VEGF inhibitörleri	Aksitinib, Bevacizumab, Cabozantinib, Dasatinib, Lenvatinib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib, Ramucirumab, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Tivozanib, Vandetanib	Renal, hepatoselüler, tiroid, gastrointestinal stromal kanser	-Artmış Endothelin-1 biyoyaralanımı -Azalmış NO biyoyararlanımı -Oksidatif stres -Endotel disfonksiyonu -Mikrovasküler seyrekleşme -Azalmış lenfanjyogenezis -Böbrek hasarı	%20-%90	
Bruton TK inhibitörleri	Acalabrutinib, Ibrutinib	Kronik lenfositik lösemi, mantle hücreli lenfoma	-Isı şok proteininde azalma -Azalmış NO biyoyararlanımı	%71 Uzun dönem etkiler	
Platinyum kaynaklı ajanlar	Karboplatin, Sisplatin, Oksaliplatin	Mezotelyoma, mesane, jinekolojik, kolorektal ve akciğer kanseri	-Azalmış NO biyayararlanımı -Endotel disfonksiyonu -Böbrek hasarı	%53 Uzun dönem etkiler	
Alkilleşici ajanlar	Busulfan, Siklofosfamid, Ifosfamid	Hematolojik ve solid organ kanserleri	-Azalmış VEGF biyoyararlanımı/böbrek hasarı (Siklofosfamid)	%36 (yetişkin) %15-%58 (çocuk)	Uzun dönem glukokortikoid kullanımı nedeniyle çelişkili veriler, uzun dönem etkiler
Kalsinörin inhibitörleri	Siklosporin, Takrolimus	Kök hücre nakli sonrası	Artmış vazokonstrüksiyon (↑ Endothelin-1) Azalmış NO biyoyararlanımı Artmış sempatik aktivasyon	%30-60& Uzun dönem etkiler	
Proteozom inhibitörleri	Bortezomib, Carfilzomib	Multipl miyelom	Azalmış NO biyoyararlanımı Endotel disfonksiyonu	%10-%32	
BRAF/MEK inhibitörleri	Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Vemurafenib	Melanom, kolorektal kanserler	CD47 upregulasyonu Azalmış cGMP, Azalmış NO, Endotel disfonksiyonu	%19.5	
PARP inhibitörleri	Niraparib, Olaparib (a)	Meme, yumurtalık kanseri	Dopamin, noradrenalin ve seratonin geri alımının inhibisyonu	%19	
RET kinaz inhibitörleri	Pralsetinib, Selparcatinib, Vandetanib	Tiroid, küçük hücreli dışı akciğer kanseri	CD47 upregulasyonu Azalmış cGMP, Azalmış NO, Endotel disfonksiyonu	%21-%43	
mTOR inhibitörleri	Everolimus, Sirolimus	Renal hücreli, meme, PNET kanseri	Azalmış VEGF biyoyararlanımı	Veri yok	
Andojen sentez inhibitörleri	Abiraterone	Metastatik prostat kanseri, prostat kanseri	Biriken steroid öncülerinin mineralokortikoid aktivitesi	%26	
Androjen reseptör blokeri	Enzalutamide	Metastatik prostat kanseri	Bilinmiyor	%11	

1.2.2. Diğer Kanser İlaçları ile İlişkili Hipertansiyon

Kanser tedavisinde kullanılan ve HT'ye neden olan ajanların listesi Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu tabloda siklofosfamid gibi klasik ajanlar ile yeni geliştirilen proteozom inhibitörleri (bortezomib, carfilzomib), PARP inhibitörleri (olaparib, niraparib) ve

Bruton tirozin kinaz inhibitörleri (ibrutinib, acalabrutinib) yer almaktadır. Bruton tirozin kinaz inhibitörleri HT gelişimine ilaveten atriyum fibrilasyonu gelişimi için de risk faktörüdür. Kanser tedavisinde kullanılan ajanların hipertansiyona neden olması genellikle multifaktöriyeldir. İmmun kontrol noktası inhibitörleri'nin (ICIs) HT patogenezinde rolü hala belirsizliğini korumaktadır. Bu ajanlar özellikle VEGF inhibitörleri ile kombine kullanıldığında kardiyovasküler toksisiteyi arttırmaktadır. Abirateron asetat bir CYP 17A1 inhibitörü olup androjen sentezini azaltarak progresif metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanın kullanılması ile kortizol düzeyindeki azalmaya yanıt olarak sentezlenen ACTH seviyesinin artması kan basıncında yükselme ile sonuçlanmaktadır. ACTH salınımının neticesinde fazla miktarda üretilen 11-deoksikortikosteronun mineralokortikoid reseptörüne bağlanması hipokalemiye, sodyum ve su retansiyonuna, plazma renin ve aldesteron seviyesinde düşmeye ve hipertansiyona neden olmaktadır. Abirateron kullanılan hastalarda düşük doz prednizonun kombine edilmesi ACTH salınımının azaltılmasına ve kan basıncının kontrolüne yönelik bir yaklaşımdır. Bu hastalarda gerekli olması halinde bir mineralokortikosteroid reseptör antagonisti kullanılabilir.

1.3. Kanser Tedavisinde Kullanılan Yardımcı Ajanlar, Radyoterapi ve Cerrahi

Kanser hastalarında yardımcı ajanlar olarak kullanılan glukokortikoidler, eritropoetin ve non-steroid antienflamatuarlar HT gelişimine veya önceden var olan hipertansiyonun kötüleşmesine neden olabilirler. Boyun bölgesine uygulanan radyoterapi ve boyun cerrahisi barorefleks yetersizliğine neden olarak kan basıncında aşırı değişkenliğe, hipertansif veya hipotansif epizodlara yol açmaktadır. İlaveten abdominal olarak uygulanan RT renal arter darlığına neden olarak renovasküler kaynaklı hipertansiyona neden olabilmektedir. HT'ye ilaveten çeşitli kanser tipleri nedeniyle RT uygulanan hastalarda uzun dönemde RT'nin vasküler hasarına sekonder olarak kardiyovasküler olay gelişim riski de artmaktadır.

2. Kanser Hastalarında Hipertansiyon Yönetimi

Kanser tedavisi başlamadan önce, önceden bilinen HT'si olan hastalarda kan basıncının kontrolü ofis kan basıncı ölçümü ile doğrulanmalı, hatta ofis dışı (ambulatuar veya ev kan basıncı ölçümü) kan basıncı ölçüm yöntemleri ile desteklenmelidir. Evde kan basıncı ölçümü kanser hastalarında özellikle teşvik edilmeli ve bu ölçümle ilgili eğitim sağlanmalıdır. Önceden bilinen hipertansiyon tanısı olmayan kanser hastalarında da HT'ye yol açabilecek antikanser ilaçları başlamadan önce kan basıncı ölçümü yapılmalı ve başlangıç değerleri not edilmelidir. Kanser hastalarında kan basıncı ölçümü öncesinde ağrı kontrolü ve anksiyetenin azaltılması ayrıca önemlidir. Kanser hastalarının sahip olduğu bireysel risk faktörleri (artmış stres, depresyon, uyku bozukluğu vs.) ve yaşam tarzı alışkanlıkları (sağlıksız beslenme, artmış alkol tüketimi vs.) HT'nin kontrol altına alınmasını zorlaştırmaktadır. Kanser hastalarında hipertansiyona yönelik ilaç tedavisi yoğunlaştırılmalı ve gerekli olursa genel tavsiye stratejisine uygun olarak yapılmalıdır (Tablo 2).

Tavsiye	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Kanser tedavisi başlamadan önce hipertansiyon tanısı olsun veya olmasın her hastada ofis kan basıncı ölçümü yapılmalıdır.	I	B
Kanser hastalarında kan basıncı ölçümü öncesinde ağrı ve anksiyetenin kontrolü sağlanmalıdır.	I	C
Hipertansiyona neden olabilecek antikanser ilaçları kullanan hastalarda hem tedavi sürecinde hem de takip aşamasında ambulatuar ve ev kan basıncı ölçümü kullanılmalıdır.	I	C
Hipertansiyonu olan ve kanser tedavisi başlanacak hastalarda hipertansiyon kaynaklı organ hasarı açısından tarama yapılmalıdır.	II	C
Kardiyotoksik antikanser tedavisi alan hastalarda başlangıçta, kanser tedavisi sürecinde ve takip aşamasında ekokardiyografi uygulanmalıdır.	I	C
Aktif kanser tedavisi sonrası ve uzun dönem takipte antikanser tedavisinin kesilmesi sonrası kan basıncı değerlerinde düşme olasılığı nedeniyle antihipertansif ajanların titrasyonu veya kesilmesi açısından kan basıncı monitörizasyonu yapılmalıdır.	I	C
Kanser sonrası sağkalım sağlanan hastalarda hipertansiyon, renal komplikasyonlar ve diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından tarama yapılmalı ve bu konuda hastalar bilgilendirilmelidir.	I	C

2.1. Kanser Tedavisi Süresince Genel Kan Basıncı Düşürücü Tedavi Yönetimi

HT ilgili randomize kontrollü çalışmalarda çoğu zaman aktif kanser hastaları dışlanmaktadır. Bununla birlikte kanser araştırmalarında da kontrolsüz HT veya yüksek kan basıncı olan hastalar hariç tutulmaktadır. Bu nedenle kanser hastalarında HT tedavisi ile ilgili veriler kanıta dayalı olmaktan uzaktır. Kılavuzlar bu nedenle kanser hastalarına yönelik özel bir tavsiye getirmek yerine genel popülasyon için geçerli olan bilgilerin kanser hastaları için de uygulanabileceğini ifade etmektedir. Ciddi şekilde kanser hastalığı olanlarda antihipertansif tedavi semptomlara, ko-morbiditelere ve çoklu ilaç kullanımına göre bireyselleştirilmelidir. Genel bir görüş birliği olmasa da antikanser tedavisinin kesilmesi için sınır değerler SKB ≥ 180 mmHg, DKB değeri ise ≥ 110 mmHg'dir. Bu nedenle kanser hastalarında iki olasılık dışında (evre 3 hipertansiyon ve semptomatik kontrolsüz hipertansiyon) antikanser tedaviye başlama geciktirilmemelidir. İki olasılık varlığında ise multidisipliner bir yaklaşımla kan basıncının kontrol altına alınması ve semptomların giderilmesi öncelikle hedeflenmelidir.

2.2.Kanser hastalarında antihipertansif ilaç seçiminde dikkat edilmesi gereken bazı hususlar

-Tiyazid/tiyazid benzeri diüretikler sadece hastalarda sıvı retansiyonu olması ve gerekli olması halinde kullanılmalıdır. Bu ajanlar kemik metastazı olan hastalarda serum kalsiyum düzeylerinde artışa neden olabilmesi, hipokalemi zemininde QT uzamasına sekonder gelişebilecek kardiyak aritmileri tetikleyebildikleri, bazı kanser türlerinde uygunsuz ADH sendromu bağımlı hiponatremik durumu kötüleştirebildikleri ve hipovolemiyi ağırlaştırabildikleri için dikkatli kullanılmalıdırlar. Birçok

kanser hastalarında dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (DHP-KKB) ile renin anjiotensin sistem (RAS) blokeri kombinasyonu tercih edilecek uygun kombinasyondur.

-Beta bloker kontrendikasyonu veya intoleransı nedeniyle kalp hızı kontrolü için non-DHP- KKB kullanımı bazı kanser hastalarında tercih edilmemelidir. Bu ilaçların orta derecede CYP3A4 ve glikoprotein-P inhibitörü olması bazı kanser ilaçlarının farmakokinetiği üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Ayrıca bu grup ilaçlar kardiyotoksik antikanser ilaçların neden olduğu kalp yetersizliğini daha da kötüleştirebilir (Tablo 3).

3.VEGF İnhibitörü Kullanımına Sekonder Gelişen Hipertansiyonun Tedavisi

Kanser hastalarında de novo HT'nin tedavisi ve önlenmesinde randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen herhangi bir veri yoktur. On altı hastanın dahil edildiği küçük çapta pilot bir çalışmada günlük tuz tüketiminin 4 gram ile kısıtlanmasının VEGF inhibitörü kullanımına sekonder gelişen HT'de 50% oranında azalma sağladığı gösterilmiştir. VEGF inhibitörü ile tedavi edilen 343 hastanın dahil edildiği retrospektif başka bir çalışmada hastaların yarısında kan basıncı değerlerinde yükselme saptanmıştır. Bu hastalarda başlangıçta normotansif olmanın ve pazopanib ile tedavisi almanın kan basıncı yükselmesi için en belirgin risk faktörleri oldukları gösterilmiştir. Yine bu hastalarda KKB veya RAS blokerleri ile tedavi uygulanması SKB'da (24 mmHg ve 18 mmHg), DKB'da ise (12 mmHg vs. 11 mmHg) düşüş sağlamıştır. VEGF inhibitörü ve antihipertansif tedavi alan hastalar tedavi süresince yakından monitörize edilmelidir.

Tablo 3. Kanser Hastalarında Hipertansiyon Yönetimi

Tavsiye	Sınıf	Kanıt Düzeyi
Kanser hastalarında genel popülasyon için geçerli olan hipertansiyon tanımlaması, derecelendirmesi, hedef değerleri, yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi uygulanmalıdır.	I	C
Kontrolsüz hipertansiyonu olan ve kan basıncı değerleri sistolik ≥ 180 mmHg, diyastolik ≥ 110 mmHg hastalarda kanser tedavisi başlanmamalıdır.	III	C
Kontrolsüz hipertansiyonu olan ve SKB ≥ 180 mmHg ve/veya DKB ≥ 110 mmHg olan hastalarda kanser tedavisine bir an önce başlamak için multidisipliner yaklaşımla semptomların ve kan basıncının kontrolü için çalışılmalıdır.	I	C
Kanser hastalarında tiyazit/tiyazit benzeri diüretikler kemik metastazı olan hastalarda kalsiyum seviyesini yükseltikleri, hipokalemiye bağlı QT uzamasına sekonder kardiyak aritmileri tetikledikleri, hiponatremi ve hipovolemi riskini arttırdıkları nedeniyle ancak çok gerekli olması halinde dikkatlice kullanılmalıdır.	II	C
Kanser hastalarında non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4 ve glikoprotein-P üzerinden antikanser ilaçlarla etkileşime girebileceğinden kullanılmamalıdır.	III	C
VEGF inhibitörü kullanan kanser hastalarında gelişen hipertansiyonun tedavisinde RAS blokerleri (ACEI ARB) veya DHP-KKB kullanılabilir.	III	B
İleri düzey kanser hastalarında antihipertansif tedavi semptomlara, ko- morbiditelere ve çoklu ilaç kullanımına göre bireyselleştirilmelidir..	I	C

3.1. Kanser Sağkalımı Sonrası Hastalarda Hipertansiyonun Yönetimi ve Takibi

Kanser tedavisi sonrası hayatta kalan hastaların uzun dönem takibi önemlidir. Antikanser tedavi başlangıcı sonrasında hastalarda akut dönemde kan basıncı yüksekliği gelişse de takip eden dönemlerde kan basıncı değerlerindeki düşüş, antihipertansif ajanların doz azaltılmasına ve hatta kesilmesine bile neden olabilmektedir. İlaveten antikanser tedavisi alan hastalarda ilacın kardiyotoksik etkilerine bağlı olarak hastalarda önceden var olan hedef organ hasarında artış veya de novo hedef organ hasarı gözlemlenebilmektedir. Bu sebeplerden dolayı hastaların bireysel risk özellikleri ve fenotipleri göz önünde bulundurularak HT kaynaklı hedef organ hasarı açısından hastalar takip edilmelidir. Kanser hastalarında genel olarak uzun dönem takipte evde kan basıncı ölçümü tavsiye edilmektedir. Son olarak akılda tutulması gerek nokta kanser tedavisi süresince tansiyon açısından ciddi kötüleşme gelişen hastalarda HT'ye neden olabilecek sekonder bir nedenin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır.