

Arteryal Hipertansiyon ve Kanser Kimi, Ne Zaman, Nasıl Tedavi Edelim?

Prof.Dr. Meryem Aktoz

Son yıllarda kan basıncı yüksekliğine olan ilgi giderek artmıştır. Hipertansiyon kanser hastasında çok sık görülen bir komorbiditedir. Kanser hastasında hipertansiyonun etyolojisi kemoterapinin tipi, radyasyon tedavisi ve malignitenin kendisi ile ilişkilidir. Bunların yanısıra kardiyovasküler risk faktörleri de kemoterapi ile ilişkili vaskülopatilere katkıda bulunur. Bu yazının amacı, kanser hastasında hipertansiyon sıklığı, nedenleri ve tedavi yaklaşımını vurgulamaktır.

Kanser hastasında hipertansiyon prevalansı normal popülasyona benzer olarak yaklaşık %28'dir. Bu oran kemoterapi başladıktan sonra angiogenesis inhibitörlerinde %17-80, Alkilleyici ajanlarda %36-39 ve immünsüpresanlarda %30-80'dir.

Angiogenesis inhibitörleri, Alkilleyici ajanlar, İmmünsüpresifler (Calcineurin inhibitörleri ve Steroidler) ve baş boyun bölgesine uygulanan cerrahi veya radyoterapi bu hasta grubunda hipertansiyon nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Angiogenesis İnhibitörleri

Antiangiojenik hedefli tedaviler solid tümörlerin yönetiminde önemli ajanlardır. Hipertansiyon, angiogenesis inhibitörlerinin en önemli yan etkisidir. Bu ilaçlar "Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) antikorları Bevacizumab ve bazı tirozin kinaz inhibitörlerinden olan Sunitinib, Sorafenib ve Pazopanib'dir. VEGF inhibitörleri azalmış nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve artmış vasküler ve renal endotelin üretimi ile ilişkili endotel disfonksiyonu, artmış vasküler tonus, mikrodamarlarındaki sitesinde azalmaya neden olarak hipertansiyon yapar.

VEGF, normal olarak endotel hücrelerinde, NO regülasyonu aracılığı ile vasküler tonusun dengesinin sürdürülmesinde önemli rol oynar. Reseptör düzeyinde (Bevacizumab) veya hücre içinde bu yolağın kesilmesi (tirozin kinaz inhibitörleri) ile tümör hücrelerinin kan ihtiyacını engellenir. NO biyoyararlanımı azaldığında endotelin üretiminde artış, kapillerlerde azalma ve periferik rezistans artma ile vazokonstriksiyon ve hipertansiyon gelişir. İlaç alındıktan ilk 24 saat içinde kan basıncı yükselir ve birkaç hafta devam eder. İlaç kesildikten kısa bir süre sonra da normale döner. Mekanizma bağımlı bir toksisite olup bu yan etkinin gözlenmesi ilacın etkinliğinin bir göstergesi olarak kabul ediliyor. Tedavide seçilecek ajanlar ilacın antikanser etkilerini nötralize etmemelidir.

Şu an için bu ilaçlara bağlı hipertansiyon tedavisine yönelik spesifik bir kılavuz yok. Amerikan Ulusal Kansere Enstitüsü 2012 yılında, VEGF inhibitörlerinin kardiyovasküler toksisitesinin yönetimine dair "kardiyovasküler toksisite paneli" yayınladı. Bu panelde kemoterapi başlamadan önce ve tedavi süresince kardiyovasküler risk değerlendirilmesi (Tablo-1), öncesinde var olan hipertansiyonun belirlenmesi ve VEGF inhibitörlerini kullanmadan önce kan basıncının kontrol altına alınması gerekliliği vurgulandı. İlk siklusta daha sık olmak üzere aktif kan basıncı monitörizasyonu önerildi. Öyküsünde hipertansiyon bulunan hastalarda VEGF inhibitörlerinin kullanımı kan basıncı <140/90 mmHg durumunda önerildi. Kan basıncı hedefleri JNC kılavuzlarına göre belirlendi. End organ hasarı riskini azaltmak için agresif kan basıncı kontrolü öneriler arasındaydı.

VEGF inhibitörleri ile tedaviye başlamadan önce var olan hipertansiyon tespit edilmeli, proteinüri takip edilmeli ve proteinüri varlığında tedavide ACE inhibitörleri tercih edilmelidir [8]. Dihidropiridin türevi CCB'leri ve ACE inhibitörleri bu popülasyonda ilk önerilen ilaçlardır. Nondihidropiridin türevi CCB'leri (Verapamil ve Diltiazem) ise CYP3A4 inhibitörü olduğu için yine bir CYP3A4 inhibitörü olan Sunitinib ve Sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

2016 yılında ESC tarafından kanser tedavisi ve kardiyovasküler toksisite üzerine "Position Paper" yayınlandı. Bu makalede kanser tedavisinin kardiyovasküler komplikasyonlarının azalması ve önlenmesi için stratejiler belirlendi.

Alkilleyici Ajanlar

Siklofosfamid, İföfosfamid, Cisplatin ve Busulfan solid tümör ve lösemilerde kullanılan alkilleyici ajanlardır. Kardiyotoksik etkileri nedeniyle uzun süre takip edilmelidirler. Kalsiyum kanal blokerleri diğer antihipertansiflere göre daha etkilidir.

İmmünsüpresif Ajanlar

Calcineurin inhibitörü olan Cyclosporine A transplant hastalarında ve birçok otoimmün hastalıkta kullanılan immünsüpresif ajandır. Sempatik aktivitede artma, vazodilatör prostaglandinlerin sentezinde azalma ve RAAS aktivasyonu ile hipertansiyona neden olur. Kemik iliği transplantasyonu sonrası HT sıklığı %57 olup bu oran Methotrexate ile daha düşüktür. Cyclosporine bağlı hipertansiyon gece kan basıncı düşüklüğünün olmadığı, sirkadiyen ritmin bozulması ile karakterizedir. Tedavide CCB'leri tercih edilir. Tacrolimus diğer bir Calcineurin inhibitörüdür. Hipertansiyon insidansı %30-80 arasında olup cyclosporine göre daha azı antihipertansif tedaviye ihtiyaç duyar. ACE inhibitörleri, ARB'ler ve potasyum tutucuları endotel calcineurin inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hiperpotasemi açısından takip edilmelidirler.

Mycophenolate Mofetil (MMF), greftversus host hastalığını önlemek için kullanılan bu ajan ile hipertansiyon oranı doza bağlı olarak %28-80'dir. Tedavide ARB'lere iyi cevap verir.

Steroidler, birçok solid ve hematolojik kanserleri için kullanılan kemoterapi rejimlerinin içinde bulunur. Steroid kullanan hastalarda kan basıncı yüksekliği doza bağlıdır. Kan volümünde artış, sodyum tutulumu ve dolaşımdaki vazodilatör ajanlara karşı vaskülersensitiviteyi artırarak kan basıncını yükseltirler. Tedavide en etkin yol steroidin kesilmesidir. Sıvı ve tuz alımı kısıtlanmalıdır. Diüretikler ilk tercih olmakla birlikte ACE inhibitörleri ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri de tercih edilebilir.

Eritropoietin(Epo)

Eritropoietin malignite ile ilişkili aneminin tedavisinde etkili bir ajandır. Hipertansiyon oranı %20-30 olup kan basıncına etkisi doza bağlıdır. Epo ile ilişkili hipertansiyon tedavinin 2 hafta- 4 ayında oluşabilir.

Baş boyun bölgesine uygulanan cerrahi veya radyoterapi barorefleks yetersizliğine neden olarak hipertansiyon yapar. Bu durum labil kan basıncı ve hipertansif krize neden olabilir. Tedavisi oldukça zordur, tedavide Klonidin tercih edilebilir.

Antihipertansif ilaç seçiminde kan basıncı yüksekliğinin mekanizması, ilaç-ilaç etkileşimi ve öncesinde var olan komorbiditeler göz önünde tutulmalıdır.

Özetle, tedaviye başlamadan önce yüksek riskli hastalar belirlenmeli, tedavi sırasında ve tedavi sonrasında kan basıncı takibi ve kontrolü sağlanmalıdır. Evde kan basıncı ölçümü, takibi ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması gerekmektedir. Proteinürinin takibi yapılmalı ve hipertansiyon tedavisinde CCB ve/veya ACE inhibitörü/ARB'ler tercih edilmelidir.

Sonuç olarak, yeni kemoterapi ajanlarının gelişimi ve kanser hastalarının mortalitesinin azalması sonucunda bu hasta grubunda hipertansiyon oldukça sıktır. Özellikle VEGF inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak bu oran artacaktır. Tanı ve tedavisine yönelik spesifik bir kılavuz yoktur, mevcut kılavuzlar takip edilmelidir. Yüksek riskli hastaların belirlenmesi, takibi ve antihipertansif tedavinin gecikmeden başlanması önemlidir. Amaç endorgan hasarını en aza indirmek ve kanser tedavisinin devamlılığını sağlamak olmalıdır.

Tablo 1. Kardiyotoksite için yüksek riskli kişiler

1. Sistolik kan basıncı ≥ 160 veya diyastolik kan basıncı ≥ 100 mmHg
2. Diabetes mellitus
3. Öyküde kardiyovasküler bir hastalığın olması (İskemik stroke, serebral hemoraji, TIA, miyokard infarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, retinal hemoraji, eksüda ve papil ödemi)
4. Subklinik böbrek hastalığı (Mikroalbuminüri veya proteinüri, serum Cr erkeklerde >1.5 mg/dl, kadınlarda >1.4 mg/dl ve GFR <60 mL/dk/1.73 m²)
5. Subklinik organ hasarı (EKG veya ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisi, karotis USG'de plak veya duvar kalınlığında artış)
6. ≥ 3 kardiyovasküler risk faktörünün bulunması
 - Yaş (erkek >55 , kadın >65)
 - Sigara
 - Dislipidemi (Total kolesterol >190 mg/dl, LDL >130 mg/dl veya HDL erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <46 mg/dl, TG >150 mg/dl)
 - Açlık kan şekeri >100 mg/dl
 - Prematür kardiyovasküler hastalık için aile öyküsü
 - Abdominal obesite

Bu kriterlerden >1 'ini taşıyan hasta yüksek risk grubundadır.

Prof. Dr. Meryem AKTOZ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD