Ογκο-Υπέρταση. Η Αμφίδρομη Σχέση Καρκίνου και Αρτηριακής Υπέρτασης με Έμφαση στους Αναστολείς VEGF

ΔΗΜΗΤΡΗΣ Π. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ
Καρδιολογικό Τμήμα ΠΓΝΑ "Λαϊκό"

Λέξεις ευρετηρίου
Αρτηριακή υπέρταση, καρκίνος, αναστολείς VEGF

Επικοινωνία
Δημήτρης Π. Παπαδόπουλος-FESC
Διευθυντής ΕΣΥ Καρδιολογικό Τμήμα ΠΓΝΑ ΛΑΪΚΟ
Υπεύθυνος Τμήματος Προληπτικής Καρδιολογίας και Καρδιακής Ανεπάρκειας
E-mail: jimpapdoc@yahoo.com

Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τη συχνότερη συννοσηρότητα σε ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο αυτών οντοτήτων έχει οδηγήσει στη δημιουργία ενός εξειδικευμένου επιστημονικού πεδίου, της Ογκο-Υπέρτασης (Onco-Hypertension). Η σχέση τους είναι βαθιά και πολυεπίπεδη: η προϋπάρχουσα υπέρταση μπορεί να επηρεάσει την επιλογή της αντικαρκινικής θεραπείας, ενώ πολλές σύγχρονες αντικαρκινικές αγωγές προκαλούν de novo (νέα) εμφάνιση ή σοβαρή απορρύθμιση προϋπάρχουσας υπέρτασης.

Η σωστή διαχείριση της αρτηριακής πίεσης είναι κρίσιμη, καθώς η μη ελεγχόμενη υπέρταση αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών και μπορεί να οδηγήσει τους ογκολόγους σε πρόωρη διακοπή της σωτήριας αντικαρκινικής θεραπείας.

Κοινοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος και η υπέρταση μοιράζονται ένα ευρύ φάσμα κοινών παραγόντων κινδύνου, γεγονός που εξηγεί τη συχνή συνύπαρξή τους στον ίδιο ασθενή. Η χρόνια χαμηλού βαθμού φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες αποτελούν το κοινό υπόβαθρο που καταστρέφει το αγγειακό ενδοθήλιο και ταυτόχρονα προάγει την μεταλλαξιογένεση και την καρκινογένεση. Η παχυσαρκία, το κάπνισμα, η κακή διατροφή (πλούσια σε νάτριο και επεξεργασμένα λίπη) και η απουσία άσκησης επιβαρύνουν το καρδιαγγειακό σύστημα, ενώ παράλληλα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών. Τέλος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αντίσταση στην ινσουλίνη συνδέονται στενά με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την ανάπτυξη συγκεκριμένων όγκων.

Επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύουν επίσης ότι η ίδια η χρόνια υπέρταση μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης ορι-

σμένων καρκίνων, με πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, καθώς και τον καρκίνο του μαστού και του γαστρεντερικού συστήματος. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι άμεσο σύμπτωμα συγκεκριμένων όγκων (π.χ. φαιοχρωμοκύττωμα ή όγκοι των επινεφριδίων) που εκκρίνουν κατεχολαμίνες ή αλδοστερόνη.

Υπέρταση επαγόμενη από αντικαρκινικές θεραπείες

Η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών άλλαξε σημαντικά το τοπίο της Ογκολογίας, αλλά εισήγαγε νέες προκλήσεις για το καρδιαγγειακό σύστημα.

Αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFI)

Αποτελούν την κύρια αιτία φαρμακογενούς υπέρτασης στην Ογκολογία. Ο VEGF είναι μια πρωτεΐνη-κλειδί για την αγγειογένεση, δηλαδή τη δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων, την οποία οι όγκοι εκμεταλλεύονται για να τραφούν και να αναπτυχθούν. Οι VEGFI μπλοκάρουν αυτό το μονοπάτι διακόπτοντας τη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων σε όλο το σώμα και οδηγώντας παράλληλα σε συστηματική αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Οι κυριότερες κατηγορίες είναι: (1) τα μονοκλωνικά αντισώματα. Δεσμεύουν τον κυκλοφορούντα VEGF (π.χ. Bevacizumab, χρησιμοποιείται σε καρκίνο παχέος εντέρου, πνεύμονα, μαστού με ποσοστά υπέρτασης 20%-30%, και Ramucirumab). (2) οι αποκλειστές τυροσινικής κινάσης (TKIs). Μικρά μόρια που μπλοκάρουν τους εσωτερικούς υποδοχείς (π.χ. Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib για καρκίνο νεφρού). Φάρμακα όπως το Lenvatinib και το Axitinib παρουσιάζουν ποσοστά σοβαρής υπέρτασης που συχνά ξεπερνούν το 40%

Άλλοι αντικαρκινικοί παράγοντες και υποστηρικτικές θεραπείες

- **Αναστολείς mTOR:** Φάρμακα όπως το Everolimus μειώνουν έμμεσα την έκκριση του VEGF.
- **Κλασική χημειοθεραπεία.** Αλκυλιούντες παράγοντες (π.χ. cisplatin) προκαλούν άμεση ενδοθηλιακή βλάβη.
- **Υποστηρικτική αγωγή.** Η συχνή χρήση κορτικοστεροειδών (δεξαμεθαζόνη) προκαλεί κατακράτηση υγρών, ενώ τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) για τη διαχείριση του πόνου επιτείνουν τη νεφρική αγγειοσυστολή και αυξάνουν την αρτηριακή πίεση.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της υπέρτασης από VEGFI

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μέσω της αναστολής του VEGF οφείλεται σε ένα σύμπλεγμα αλληλένδετων μηχανισμών. Ο VEGF διεγείρει φυσιολογικά την παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου (NO), του ισχυρότερου φυσικού αγγειοδιασταλτικού του οργανισμού. Η καταστολή του VEGF οδηγεί σε άμεση, γενικευμένη αγγειοσυστολή λόγω μείωσης των επιπέδων του NO. Επιπλέον, αυξάνει την παραγωγή της ενδοθηλίνης-1, ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού παράγοντα που επιτείνει την συστολή των αγγείων. Μακροπρόθεσμα, η έλλειψη VEGF μειώνει τον συνολικό αριθμό των λειτουργικών τριχοειδών στους ιστούς, αυξάνοντας δραματικά τις περιφερικές αντιστάσεις (microvascular rarefaction). Τέλος, ο VEGF είναι κρίσιμος για τα νεφρικά σπειράματα. Η αναστολή του καταστρέφει τα ποδοκύτταρα, οδηγώντας σε σπειραματική μικροαγγειοπάθεια, κατακράτηση νατρίου και εμφάνιση πρωτεϊνουρίας.

Κλινική εικόνα και στρατηγικές παρακολούθησης

Η υπέρταση που προκαλείται από VEGFI εμφανίζεται εντυπωσιακά γρήγορα, συχνά μέσα στις πρώτες 24 έως 48 ώρες από την πρώτη δόση του φαρμάκου (ιδιαίτερα με τους αναστολείς τυροσινικής κινάσης, TKIs), ή μέσα στους πρώτους 2-3 κύκλους θεραπείας με μονοκλωνικά αντισώματα. Αν και πολλοί ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί (γεγονός που καθιστά αναγκαία την τακτική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης), η απότομη άνοδος της πίεσης συχνά προκαλεί έντονη κεφαλαλγία, κυρίως στην ινιακή χώρα, ζάλη, εμβοές, θόλωση της όρασης, αίσθημα παλμών ή εύκολη κόπωση στην ήπια σω-

Πίνακας

Στρατηγικές παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν VEGFI

Φάση Παρακολούθησης	Κύριες Ενέργειες & Στόχοι
Πριν τη Θεραπεία	• Μέτρηση της αρτηριακής πίεσης αναφοράς (baseline) • Βελτιστοποίηση της αγωγής σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση • Στόχος αρτηριακής πίεση <140/90 mmHg
Κατά τη Θεραπεία	• Καθημερινή αυτοπαρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι κατά τον πρώτο κύκλο θεραπείας • Τακτικός έλεγχος νεφρικής λειτουργίας και πρωτεϊνουρίας
Μετά τη Θεραπεία	• Άμεση παρέμβαση αν η συστολική αρτηριακή πίεση αυξηθεί κατά ≥20 mmHg • Συνέχιση της παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης, καθώς μπορεί να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα μετά τη διακοπή του αντικαρκινικού φαρμάκου οδηγώντας σε τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής που ήδη ελάμβανε

ματική δραστηριότητα. Λόγω της νεφρικής επιβάρυνσης, οι ασθενείς εμφανίζουν συχνά λεύκωμα στα ούρα και κατακράτηση υγρών, η οποία εκδηλώνεται ως οίδημα στα σφυρά ή τα βλέφαρα. Σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή με επιβαρυμένο ιστορικό, η απότομη αύξηση του μεταφορτίου μπορεί να πυροδοτήσει στηθάγχη, δύσπνοια (ένδειξη αρχόμενης καρδιακής ανεπάρκειας) ή, σε σπάνιες περιπτώσεις, υπερτασική κρίση. Η πρόληψη των επιπλοκών βασίζεται στην έγκαιρη και συστηματική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, χωρισμένη σε τρεις βασικές φάσεις: πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία **(Πίνακας)**.

Διαχείριση της υπέρτασης από VEGFI

Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης από VEGFI απαιτεί μια εξατομικευμένη, διεπιστημονική προσέγγιση (συνεργασία ογκολόγου και καρδιολόγου). Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC), πρώτης γραμμής επιλογή αποτελούν οι αΜΕΑ και οι ARBs. Εκτός από την αγγειοδιαστολή, μέσω της ρύθμισης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, προσφέρουν σημαντική νεφροπροστασία, μειώνοντας την πρωτεϊνουρία που προκαλούν οι VEGFI. Οι διυδροπυριδινικοί αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου είναι εξαιρετικά αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση της περιφερικής αγγειοσύσπασης. Αντιθέτως, αντενδείκνυνται οι μη-διυδροπυριδινικοί αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, καθώς τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν το ηπατικό ένζυμο CYP3A4, το οποίο μεταβολίζει τους περισσότερους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs). Η ταυτόχρονη χορήγησή τους αυξάνει επικίνδυνα τα επίπεδα του αντικαρκινικού φαρμάκου στο αίμα, προκαλώντας σοβαρή τοξικότητα.

Στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνονται οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, στον βαθμό που το επιτρέπει η κατάσταση του ασθενούς. Η ήπια αερόβια άσκηση (π.χ. περπάτημα) βοηθά στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, ενώ παράλληλα καταπολεμά το αίσθημα κόπωσης (cancer-related fatigue) και βελτιώνει την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Η υπέρταση ως «θετικός» προγνωστικός δείκτης

Παρά τις κλινικές προκλήσεις, πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η εμφάνιση υπέρτασης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με VEGFI αποτελεί ένδειξη ότι το φάρμακο λειτουργεί αποτελεσματικά. Καθώς ο μηχανισμός που προκαλεί την υπέρταση (αναστολή των αγγείων) είναι ο ίδιος με αυτόν που καταστρέφει το δίκτυο αιμάτωσης του όγκου, οι ασθενείς που εμφανίζουν υψηλή αρτηριακή πίεση τείνουν να έχουν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία και

μεγαλύτερη συνολική επιβίωση. Συνεπώς, στόχος των ιατρών δεν είναι η διακοπή ή η μείωση της δόσης του αντικαρκινικού φαρμάκου, αλλά η επιθετική και αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης με αντιυπερτασικά, ώστε η ογκολογική θεραπεία να ολοκληρωθεί απρόσκοπτα.

Συμπεράσματα

Η υπέρταση στον ογκολογικό ασθενή δεν αποτελεί απλώς μια παράπλευρη παρενέργεια, αλλά έναν καθοριστικό παράγοντα για την επιτυχία της αντικαρκινικής θεραπείας. Η στενή συνεργασία ογκολόγου και καρδιολόγου (Καρδιο-Ογκολογία) εξασφαλίζει ότι ο ασθενής θα λάβει τη μέγιστη δυνατή δόση της ογκολογικής του θεραπείας με τη μέγιστη δυνατή καρδιαγγειακή ασφάλεια.

Βιβλιογραφία

1. Sanidas E, Papadopoulos D, Velliou M, et al. The Role of Angiogenesis Inhibitors In Hypertension. Following "Ariadne's Thread". Am J Hypertens 2018 Aug 3;31(9): 961-969
2. Angel K, Rapoport V, Leiba A. The relationship between hypertension and cancer. The Israel Medical Association Journal (IMAJ) 2022; 24(3), 165–169
3. Kidane A, et al. Unveiling onco-hypertension as an innovative concept: mechanisms and clinical implications. Journal of Renal Injury Prevention 2024; 13(1), e32281
4. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2022; 43(41), 4229–4361
5. Copeland-Halperin RS, Liu JE, Yu AF. Cardiotoxicity of HER2-targeted therapies.Curr Opin Cardiol. 2019; Jul;34(4):451-458
6. Van Dorst, DCH, Kabadayi S, Oomen-de Hoop E, et al. Treatment and Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitor-Induced Blood Pressure Rise: A Clinical Cohort Study. J Am Heart Assoc. 2023; Jan 3;12(1):e028050