פרק 28
יתר לחץ דם ומחלות ממאירות

ד"ר נביל אבו-עמאר

ד"ר אביטל אנג'ל קורמן

מבוא

יתר לחץ דם (יל"ד) שכיח יותר בקרב חולי סרטן בהשוואה לאוכלוסייה הכללית, הן בגלל גורמי סיכון משותפים (גיל, השמנה, סוכרת, עישון, דלקת כרונית), והן בשל השפעות ישירות של המחלה והטיפול האונקולוגי על כלי הדם והכליות (1-3). יל"ד מהווה את מחלת הרקע השכיחה ביותר בקרב חולי סרטן ושכיחותו מגיעה עד 38% (4).

ליתר לחץ דם בקרב חולי סרטן יש משמעות קלינית גדולה מאחר ולחץ דם לא מאוזן עלול לגרום להגבלת מינון של טיפול אנטי-סרטני חיוני, לגרום לעיכובים/הפסקות במהלך הטיפול, ולהעלות סיכון לאירועים קרדיו-וסקולריים ולתמותה (5).

פתופיזיולוגיה של יתר לחץ דם בחולי סרטן

יתר לחץ דם בקרב חולי סרטן יכול להופיע בשל מספר סיבות:

1. אפקט ישיר של הגידול עצמו במספר סוגי סרטן **Paraneoplastic Hypertension** (כתוצאה למשל מהפרשת הורמונים למיניהם).
2. גידולים נוירואנדוקרינים מפרישי הורמונים.
3. אפקט ישיר של הטיפולים האנטי סרטניים **Cancer therapy-related hypertension** לרבות תרומה עקיפה של הטיפולים עקב רעילות לכליות - **Nephrotoxicity**.
4. טיפולים אדג'ובנטים בחולי סרטן.
5. ירידה ברזרבה הכלייתית והתפתחות **מחלת כליות כרונית** (CKD).

1. יתר לחץ דם פאראנאופלסטי (Paraneoplastic Hypertension)

יתר לחץ דם עשוי להופיע כתסמונת פאראנאופלסטית במספר ממאירויות, לרבות **קרצינומה הפטוצלולרית** (HCC), **קרצינואיד וסרטן כליה מסוג** (RCC) renal cell carcinoma.

ב- HCC למשל, יל"ד פאראנאופלסטי מיוחס לייצור עודף של **רנין**, **אנגיוטנסינוגן** או **אנגיוטנסין** על ידי תאי הגידול (6). יתר לחץ דם פאראנאופלסטי כתוצאה מהפרשה מוגברת של **קטכולאמינים** תואר בדיווחי מקרה של גידולי קרצינואיד (7).

בקרב חולים עם **RCC** יל"ד פאראנאופלסטי מופיע בכ-**2%** מהחולים כתוצאה מהפרשת פפטידים ואזואקטיביים, במיוחד **endothelin-1** (8). נוכחות תסמונת פאראנאופלסטית ב- RCC נחשבת לסמן למחלה אגרסיבית יותר ולפרוגנוזה גרועה יותר.

2. גידולים נוירואנדוקרינים מפרישי הורמונים (ראה פירוט בפרק 16):

פאוכרומוציטומה ופאראגנגליומה

פאוכרומוציטומה ופאראגנגליומה הן גידולים נוירואנדוקריניים שמקורם בתאי כרומאפין: בפאוכרומוציטומה - במדולת האדרנל, ובפאראגנגליומה - בגנגליונים אוטונומיים מחוץ לבלוטת האדרנל (9). מדובר בגידולים נדירים, וכ- 10% מהם ממאירים.

יתר לחץ דם בפאוכרומוציטומה/פאראגנגליומה נגרם עקב הפרשת־יתר של קטכולאמינים (נוראדרנלין, אדרנלין ודופמין), ויכול להיות מלווה בתסמינים כגון כאבי ראש, פלפיטציות והזעה. עם זאת, בעת האבחנה תסמינים אדרנרגיים אלה קיימים רק במחצית מהמטופלים. הפרשת־יתר של דופמין, המתבטאת ברמות גבוהות בפלזמה ובשתן של דיהידרוקסיפנילאלנין ודופמין, נקשרה למהלך אגרסיבי יותר ולפרוגנוזה גרועה יותר (10). הטיפול כולל כריתה כירורגית, כימותרפיה משלימה ו/או רדיותרפיה.

קרצינומה אדרנוקורטיקלית (Adrenocortical Carcinoma)

קרצינומה אדרנוקורטיקלית היא גידול נדיר מאוד, עם היארעות של 0.5-2 מקרים למיליון שנות־אדם. ברוב המקרים המחלה מתבטאת כתסמונת קושינג, עקב הפרשת־יתר של גלוקוקורטיקואידים ו/או אנדרוגנים (11,12). התייצגות עם היפראלדוסטרוניזם אינה שכיחה ותוארה בעיקר בדיווחי מקרה בודדים (13), אולם חלק ניכר מהמטופלים יסבול מיל"ד כחלק מההתייצגות הקלינית.

הטיפול כולל כריתה כירורגית, מיטוטאן (Mitotane), וכן כימותרפיה ו/או רדיותרפיה.

3. יתר לחץ משנית לטיפול האונקולוגי (Cancer therapy-related hypertension)

יתר לחץ דם הקשור לטיפול אונקולוגי - הוא ההיבט הנחקר ביותר בתחום ה- onco-hypertension.

מספר קבוצות של תרופות אונקולוגיות נקשרו להתפתחות יתר לחץ דם (ראה גם פרק 18):

השכיחים ביותר הם מעכבי גורם הגדילה של האנדותל הווסקולרי - vascular endothelial growth factor, הידועים גם כמעכבי מסלול של VEGF (VEGF signaling pathway inhibitors; VSPIs). למעשה, הופעה חדשה או החמרה של יתר לחץ דם מופיעה כמעט ב- 80% מהמטופלים המקבלים VSPIs (14,15). ההשפעה ההיפרטנסיבית של מעכבי מסלול VEGF מיוחסת, ככל הנראה, לשילוב של מנגנונים:

ירידה בייצור תחמוצת החנקן (NO) ופגיעה בואזודילטציה, הפרעה באיתות של endothelin-1 ושל פרוסטציקלין, דלדול כלי דם קטנים (microvessel rarefaction), עלייה בנוקשות כלי הדם, וכן השפעות כלייתיות הכוללות פגיעה בהומאוסטזיס הרנו־וסקולרי, ירידה בהפרשת נתרן, עלייה בחדירות הפודוציטים (שגורמת גם להופעת פרוטאינוריה), ובהמשך התפתחות endotheliosis גלומרולרית ונזק כלייתי (14).

מגוון רחב של טיפולים אונקולוגיים נוספים גם גורמים ליתר לחץ דם:

- תרופות כימותרפיות, ביניהן טיפולים מבוססי פלטינום, אנלוגים של נוקלאוזידים ו- alkylating agents (5)
- **מעכבי פרוטאוזום** לטיפול במיאלומה נפוצה (16)
- **מעכבי** (BTK) Bruton's tyrosine kinase ללוקמיה לימפוציטית כרונית (17)
- **מעכבי** BRAF/MEK למלנומה ולסרטן קולורקטלי (18)
- **מעכבי** (RET) **קינאז** לסרטן בלוטת התריס ולסרטן ריאה (19)
- **מעכבי** PARP לסרטן השחלה (20)
- **מעכבי** PI3K ל- CLL ולסרטן השד (21)

למרות שמנגנוני ההשפעה הפרו-היפרטנסיבית של תרופות שונות אלה עדיין נחקרים ומתבהרים, מרביתן מעכבות מסלולי איתות תוך-תאיים משותפים המביאים להפרעה בתפקוד האנדותל ולהפרעה בוויסות NO. כימותרפיה מסורתית עלולה גם לגרום **לנפרוטוקסיות ישירה**, אשר לאורך זמן עשויה לתרום להתפתחות יתר לחץ דם (22).

בנוסף, **מעכבי פרוטאוזום, למשל bortezomib, carfilzomib, ixazomib וכן gemcitabine** יכולים לגרום ליל"ד באופן עקיף כתוצאה מהתפתחות של - **TMA :thrombotic microangiopathy** (23,24).

קרינה (רדיותרפיה) יכולה גם היא לגרום להתפתחות יל"ד במנגנונים שונים, כתלות באזור אליו הייתה מכוונת.

הקרנות לאזור הבטן והאגן יכולות לגרום להיצרות העורק הכלייתי (25,26) ו/או פגיעה בתפקוד האנדותל של כלי הדם הכלייתיים ו/או התפתחות TMA. בנוסף עלולה להתפתח radiation nephropathy וכן יל"ד ממאיר.

הקרנות לאזור הראש והצוואר עלולות לפגוע בתפקוד הברו-רצפטורים וכתוצאה מכך קושי בטיפול ביל"ד לבילי או יצירת hypertensive crisis (27).

4. טיפולים אדג'ובנטים:

מטופלים רבים עם מחלת סרטן מקבלים טיפולים נלווים העלולים לגרום להתפתחות יל"ד או להחמיר יתר לחץ דם קיים. טיפולים אלו כוללים תרופות מעוררות אריתרופואזיס (28), תרופות נוגדות דלקת שאינן סטרואידליות (NSAIDS) (29) וקורטיקוסטרואידים (30). בנוסף, calcineurin inhibitors (CNI's) הניתנים לעתים קרובות לאחר השתלת תאי גזע המטופואטיים לצורך מניעה או טיפול במחלת שתל-נגד-מאכסן, עלולים לגרום להופעת יתר לחץ דם חדש או להחמרת יתר לחץ דם קיים (31).

טיפולים אנטי סרטניים שגורמים ליתר לחץ דם:

שכיחות והמנגנון ליתר לחץ דם	סוג הסרטן	תרופות שגורמות ליתר לחץ דם	קבוצת טיפול תרופתי
שכיחות : 20-90% Vascular resistance Nitric oxide production Natriuresis	Renal, hepatocellular, thyroid, gastrointestinal stromal (GIST)	Bevacizumab Ramucirumab Sunitinib Lenvatinib Axitinib Sorafenib Nilotinib Pazopanib Dasatinib Regorafenib Cabozantinib Ponatinib Tivozanib Vandetanib	Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway inhibitors (VSPIs)
שכיחות 70%	Chronic lymphocytic leukaemia (CLL), Mantle cell lymphoma	Brutinib Acalabrutinib	Bruton's tyrosine kinase inhibitors (TKIs)
שכיחות 10-30%	Multiple myeloma	Carfilzomib Bortezomib	Proteasome inhibitors

קבוצת טיפול תרופתי	תרופות שגורמות ליתר לחץ דם	סוג הסרטן	שכיחות והמנגנון ליתר לחץ דם
Alkylating agents	Cyclophosphamide Ifosfamide Busulfan Gemcitabine	Hematologic and solid organ malignancies	שכיחות ~ 36% Vascular endothelial injury Nephrotoxicity vascular endothelial injury Thrombotic microangiopathy Vascular endothelial injury
Calcineurin inhibitors (CNIs)	Tacrolimus Cyclosporin	After stem cell transplantation	שכיחות 30-60% Systemic and renal vasoconstriction
Serine/threonine-protein kinase B-Raf/mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase (BRAF/MEK) inhibitors	Vemurafenib Dabrafenib Encorafenib Trametinib Binimetinib Cobimetinib	Melanoma, colorectal	שכיחות ~ 19%
Rearranged during transfection (RET) kinase inhibitors	Selpercatinib Pralsetinib	Thyroid, Non-small cell lung cancer	שכיחות 21-43%
Poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors	Niraparib Olaparib	Breast, Ovarian	שכיחות ~ 19%
Androgen receptor blockers	Enzalutamide	Metastatic prostate cancer	שכיחות ~ 5%
Androgen synthesis inhibitors	Abiraterone Leuprolide	Metastatic prostate cancerProstate cancer	שכיחות 7-15%
Aromatase inhibitors	Anastrazole Letrozole	Breast	שכיחות 8-13%
mTOR inhibitors	mTOR inhibitors	Renal cell cancer, breast, pancreatic neuroendocrine tumor (PNET)	שכיחות 10-15%
	Radiation	Abdominal radiation	Renal artery stenosis Thrombotic microangiopathy Vascular endothelial injury
		Head and neck radiation	Baroreflex failure

5. אי ספיקת כליות כרונית- CKD

הקשר בין יתר לחץ דם לבין מחלת כליות כרונית (CKD) הוא דו-כיווני. יתר לחץ דם מהווה גורם סיכון להתפתחות CKD. לחלופין, CKD גורם ליל"ד והחמרה ביל"ד קיים באמצעות מספר מנגנונים, לרבות פגיעה בהפרשת נתרן בשתן (natriuresis), הפעלת יתר של מערכת רנין-אנגיוטנסין (RAAS), הגברת פעילות סימפתטית, ופגיעה אנדותליאלית בכלי הדם (32).

מטופלים עם מחלות סרטן מציגים שיעורים גבוהים של מחלת כליות כרונית, (CKD) משנית לרעילות הקשורה בטיפול, הכוללת נפרוטוקסיות של כימותרפיה (כגון ifosfamide, cisplatin) (33,34), אנטי - VEGF (35) אימונותרפיה ורדיותרפיה בטנית (25), אובדן מסת נפרונים לאחר נפרקטומיה (36), וכן נפרוטוקסיות ישירה של הסרטן עצמו עקב פאראפרוטאינים או קריוגלובולינים (37).

טיפול תרופתי - עקרונות פרקטיים

עד היום לא בוצעו מחקרים מבוקרים על מנת להגדיר יעדים ייחודיים לאוכלוסיית מטופלים עם סרטן, ולכן הגישה היא לרוב על פי הנחיות יל"ד באוכלוסייה הכללית, תוך התאמה לנתונים האישיים (גיל, שברירות, תופעות לוואי, סיכון קרדיו-וסקולארי, רמת התפקוד הכלייתי רציפות טיפול אונקולוגי וכדומה) (38).

הגדרה של לחץ דם לפי קריטריונים לקביעת רעילות טיפולי סרטן -Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V.6

דרגה 1 - ל"ד בטווח התקין < 140/90 ממ"כ

דרגה 2 - ל"ד סיסטולי 140-159 ממ"כ, ו/או דיאסטולי 90-99 ממ"כ

דרגה 3 - ל"ד סיסטולי 160-179 ממ"כ ו/או ל"ד דיאסטולי 100-109 ממ"כ או ל"ד סיסטולי > 140 ממ"כ בנוסף לעלייה של ל"ד סיסטולי ביותר מ- 20 ממ"כ או עלייה של מעל 15 ממ"כ ב- MAP ביחס לערכי הבסיס.

דרגה 4 - ל"ד סיסטולי > 180 ממ"כ ו/או דיאסטולי > 110 ממ"כ, **או** עליית לחץ דם אקוטית הגורמת לפגיעה באברי מטרה.

דרגה 5 - מוות

בפרקטיקה, מקובל לשאוף לפחות ל- 140/90 ממ"כ ברוב המטופלים, ולשקול יעד נמוך יותר אם נסבל וללא תופעות לוואי (בייחוד בסיכון קרדיו-וסקולרי גבוה) (27,38) - אך יש להדגיש שהראיות הספציפיות לחולי סרטן מוגבלות.

הטיפול ברוב המקרים דומה לטיפול ביתר לחץ דם "רגיל", אך עם כמה דגשים: (38)

- **ACE-I/ARB** - בחירה שכיחה במיוחד כשיש CKD/אלבומינוריה/סוכרת, ולעתים בחולי טיפול אנטי-אנגיוגני בשל יתרונות כלייתיים
- **חוסמי תעלות סידן מסוג דיהידרופירידין** (כגון אמלודיפין) - יעילים כתוספת שכיחה.
- **משתנים** - כשיש עומס נוזלים, אך בזהירות בחולים עם נטייה להתייבשות (שלשולים, הקאות, ירידה בצריכה) או AKI .
- **חוסמי בטא** - במיוחד כשיש אינדיקציה נלווית כגון CAD, הפרעות קצב ואי ספיקת לב.
- **טיפול בלחץ דם משנית לטיפולים הורמונליים כגון Abiraterone** - מומלץ לדכא Mineralocorticoid excess על ידי **אמלוריד או אפלרנון** ופרדניזון בכדי לדכא ACTH ו- Mineralocorticoid precursor

אינטראקציות תרופתיות חשובות

בחלק מה- TKI יש אינטראקציות דרך CYP3A4, ולכן יש להיזהר במיוחד עם **חוסמי סידן לא-דיהידרופירידינים** (כגון ורפמיל/דילטיאזם) ולערב רוקחות/קרדיואונקולוגיה לפי הצורך (38).

References:

1. Alhuneafat L, Guha A, Blaes A, Konety SH. Cancer and Cardiovascular Disease: Shared Risk Factors, Mechanisms, and Clinical Implications: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. Aug 2025;7(5):453-469. doi:10.1016/j.jaccao.2025.07.001
2. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation. Mar 15 2016;133(11):1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
3. van Dorst DCH, Dobbin SJH, Neves KB, et al. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients. Circ Res. Apr 2 2021;128(7):1040-1061. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318051
4. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL, Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA. May 26 2004;291(20):2441-7. doi:10.1001/jama.291.20.2441
5. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, et al. Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. Mar 2023;80(3):e46-e57. doi:10.1161/HYP.0000000000000224
6. Arai H, Saitoh S, Matsumoto T, et al. Hypertension as a paraneoplastic syndrome in hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol. Aug 1999;34(4):530-4. doi:10.1007/s005350050309
7. van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, Links TP, Willemse PH, Kema IP, de Vries EG. Complications of midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. Neuroendocrinology. 2004;80 Suppl 1:28-32. doi:10.1159/000080737
8. Takahashi K, Totsune K, Kitamuro T, Sone M, Murakami O, Shibahara S. Three vasoactive peptides, endothelin-1, adrenomedullin and urotensin-II, in human tumour cell lines of different origin: expression and effects on proliferation. Clin Sci (Lond). Aug 2002;103 Suppl 48:35S-38S. doi:10.1042/CS103S035S
9. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. Jun 2014;99(6):1915-42. doi:10.1210/jc.2014-1498
10. Hamidi O, Young WF, Jr., Iniguez-Ariza NM, et al. Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. J Clin Endocrinol Metab. Sep 1 2017;102(9):3296-3305. doi:10.1210/jc.2017-00992
11. Mussig K, Wehrmann M, Horger M, Maser-Gluth C, Haring HU, Overkamp D. Adrenocortical carcinoma producing 11-deoxycorticosterone: a rare cause of mineralocorticoid hypertension. J Endocrinol Invest. Jan 2005;28(1):61-5. doi:10.1007/BF03345531
12. Huang CJ, Wang TH, Lo YH, et al. Adrenocortical carcinoma initially presenting with hypokalemia and hypertension mimicking hyperaldosteronism: a case report. BMC Res Notes. Oct 8 2013;6:405. doi:10.1186/1756-0500-6-405
13. Veron Esquivel D, Batiz F, Farias Vega A, Carrillo Gonzalez PA. Adrenocortical carcinoma, an unusual cause of secondary hypertension. BMJ Case Rep. Dec 7 2016;2016doi:10.1136/bcr-2016-217918
14. Camarda N, Travers R, Yang VK, London C, Jaffe IZ. VEGF Receptor Inhibitor-Induced Hypertension: Emerging Mechanisms and Clinical Implications. Curr Oncol Rep. Apr 2022;24(4):463-474. doi:10.1007/s11912-022-01224-0
15. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. J Am Soc Hypertens. Jun 2018;12(6):409-425. doi:10.1016/j.jash.2018.03.008

16. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, et al. Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors: Underlying Mechanisms and Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. Feb 2023;5(1):1-21. doi:10.1016/j.jaccao.2022.12.005

17. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. Blood. Nov 28 2019;134(22):1919-1928. doi:10.1182/blood.2019000840

18. Glen C, Tan YY, Waterston A, et al. Mechanistic and Clinical Overview Cardiovascular Toxicity of BRAF and MEK Inhibitors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. Mar 2022;4(1):1-18. doi:10.1016/j.jaccao.2022.01.096

19. Gainor JF, Curigliano G, Kim DW, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol. Jul 2021;22(7):959-969. doi:10.1016/S1470-2045(21)00247-3

20. Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial(☆). Ann Oncol. Apr 2021;32(4):512-521. doi:10.1016/j.annonc.2020.12.018

21. Greenwell IB, Ip A, Cohen JB. PI3K Inhibitors: Understanding Toxicity Mechanisms and Management. Oncology (Williston Park). Nov 15 2017;31(11):821-8.

22. Pandey S, Kalaria A, Jhaveri KD, Herrmann SM, Kim AS. Management of hypertension in patients with cancer: challenges and considerations. Clin Kidney J. Dec 2023;16(12):2336-2348. doi:10.1093/ckj/sfad195

23. Hobeika L, Self SE, Velez JC. Renal thrombotic microangiopathy and podocytopathy associated with the use of carfilzomib in a patient with multiple myeloma. BMC Nephrol. Sep 30 2014;15:156. doi:10.1186/1471-2369-15-156

24. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Launay-Vacher V, et al. Gemcitabine-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review. Nephrol Dial Transplant. Nov 2006;21(11):3038-45. doi:10.1093/ndt/gfl507

25. Izzedine H, Cluzel P, Deray G. Renal radiation-induced arterial stenosis. Kidney Int. Jun 2007;71(11):1188. doi:10.1038/sj.ki.5002137

26. Patel K, Gang S, Hegde U, Konnur A, Patel H. Radiation-Induced Renal Artery Stenosis. Indian J Nephrol. Mar-Apr 2025;35(2):296-298. doi:10.25259/ijn_485_23

27. Gudsoorkar P, Ruf R, Adnani H, Safdar K, Sparks MA. Onco-hypertension: An Emerging Specialty. Adv Chronic Kidney Dis. Sep 2021;28(5):477-489 e1. doi:10.1053/j.ackd.2021.09.011

28. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. Dec 12 2012;12:CD003407. doi:10.1002/14651858.CD003407.pub5

29. Fournier JP, Sommet A, Bourrel R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol. Nov 2012;68(11):1533-40. doi:10.1007/s00228-012-1283-9

30. Goodwin JE, Geller DS. Glucocorticoid-induced hypertension. Pediatr Nephrol. Jul 2012;27(7):1059-66. doi:10.1007/s00467-011-1928-4

31. Hoskova L, Malek I, Kopkan L, Kautzner J. Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension. Physiol Res. May 4 2017;66(2):167-180. doi:10.33549/physiolres.933332

32. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. Am J Kidney Dis. Jul 2019;74(1):120-131. doi:10.1053/j.ajkd.2018.12.044

33. Lee YK, Shin DM. Renal salt wasting in patients treated with high-dose cisplatin, etoposide, and mitomycin in patients with advanced non-small cell lung cancer. Korean J Intern Med. Jul 1992;7(2):118-21. doi:10.3904/kjim.1992.7.2.118

34. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. Ann Intern Med. Jan 1988;108(1):21-5. doi:10.7326/0003-4819-108-1-21

35. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. J Am Soc Nephrol. Aug 2010;21(8):1381-9. doi:10.1681/ASN.2010020167

36. Capitanio U, Larcher A, Cianflone F, et al. Hypertension and Cardiovascular Morbidity Following Surgery for Kidney Cancer. Eur Urol Oncol. Apr 2020;3(2):209-215. doi:10.1016/j.euo.2019.02.006

37. Kooijmans EC, Bokenkamp A, Tjahjadi NS, et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. Cochrane Database Syst Rev. Mar 11 2019;3:CD008944. doi:10.1002/14651858.CD008944.pub3

38. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. JACC CardioOncol. Dec 2019;1(2):238-251. doi:10.1016/j.jaccao.2019.11.009