

转移性结直肠癌贝伐单抗治疗中高血压的发生情况及客观有效率

蔡 君^{1,2}, 马 红¹, 朱涤潮¹, 毕建平¹, 赵 磊¹, 杨玉丹¹, 张 涛¹

(1. 华中科技大学附属协和医院, 湖北 武汉 430022;

2. 长江大学附属第一人民医院, 荆州市第一人民医院, 湖北 荆州 443000)

摘 要: [目的] 观察贝伐单抗治疗转移性结直肠癌中高血压的发生情况, 评价其对贝伐单抗疗效的预测价值。[方法] 回顾性分析贝伐单抗联合化疗治疗的转移性结直肠癌患者中, 不良反应高血压的发生情况。根据是否发生贝伐单抗相关性高血压把患者分为两组, 比较两组疾病有效率(RR)情况。[结果] 64例患者中完全缓解(CR)5例(7.8%), 部分缓解(PR)31例(48.4%)。使用贝伐单抗出现高血压的患者为15例, CR+PR为12例, RR为80.0%, 而使用贝伐单抗未出现高血压的患者为49例, 其中CR+PR为24例, RR为49.0%。两组比较差异无统计学意义($P=0.034$)。[结论] 高血压为贝伐单抗治疗转移性结直肠癌中常见不良反应, 高血压的出现有可能成为判断其疗效的较好的预测因子。

关键词: 结直肠肿瘤; 靶向治疗; 贝伐单抗; 高血压; 肿瘤转移

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)11-0854-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.11.B006

Bevacizumab-induced Hypertension and Its Treatment Response in Metastatic Colorectal Cancer

CAI Jun^{1,2}, MA Hong¹, ZHU Di-chao¹, et al.

(1. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 2. the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 443000, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the occurrence of hypertension induced by bevacizumab in the treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) and to evaluate its value in predicting efficacy of bevacizumab. [Methods] The occurrence of bevacizumab-related hypertension in mCRC patient treated with bevacizumab combined with chemotherapy was analyzed retrospectively. Patients were divided into two groups according to the occurrence of bevacizumab-induced hypertension or not. And short term recent response rates of the two groups were compared. [Results] Of 64 cases in the 2 groups, 5 cases (7.8%) were complete response (CR), 31 cases (48.4%), partial response (PR). There were 15 cases complicated with bevacizumab-induced hypertension, with CR+PR in 12 cases (RR 80.0%), and 49 cases without bevacizumab-induced hypertension, with CR+PR in 24 cases (RR 49.0%). There was significant difference between the two groups ($P=0.034$). [Conclusion] Hypertension is the common toxicity in mCRC patients treated with bevacizumab. Bevacizumab-induced hypertension might be the potential factor for predicting the effect.

Subject words: colorectal neoplasms; targeted therapy; bevacizumab; hypertension; neoplasm metastasis

近年来,恶性肿瘤的发病率及病死率逐年上升,研究者一直在探索更有效而安全的治疗方法。血管内皮生长因子(VEGF)在肿瘤的生长、发展及转移过程中发挥着要的作用^[1], VEGF的信号通路已经作为

肿瘤治疗的靶点。贝伐单抗(bevacizumab, BV; 商品名: avastin)是抗 VEGF 的单克隆抗体,已被广泛地运用到转移性结直肠癌、乳腺癌、非鳞性非小细胞肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、脑胶质瘤、恶性黑色素瘤等的治疗^[2-6], 其疗效已得到肯定。在多项大型临床观察中发现贝伐单抗在临床应用中可能会出现血栓、影响伤口愈合、出血、胃肠穿孔、蛋白尿及高血压, 其风

通讯作者: 张涛, 教授, 博士生导师; 华中科技大学附属协和医院肿瘤中心, 湖北省武汉市解放大道 1277 号 (430022); E-mail: taozhangwh@aliyun.com

收稿日期: 2013-09-15; **修回日期:** 2013-10-21

险性和毒性远低于临床获益^[7]。在多项临床观察中发现使用贝伐单抗出现高血压组的有效率明显高于未出现高血压组,因此高血压的出现与否,可能早期决定是继续使用贝伐单抗治疗或是改变方案。这个潜在的优势可以预示着贝伐单抗在恶性肿瘤中的有效性,避免无效者继续应用,从而达到节约成本和减少不必要的不良反应。然而亦有报道高血压的出现与其有效率无关^[8]。目前临床在此方面的结论尚未达成一致,因此,贝伐单抗相关性高血压日愈被人们所重视。本研究对我院使用贝伐单抗治疗的转移性结直肠癌患者发生高血压的情况进行了回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 材料

回顾性分析我院 2011 年 1 月至 2013 年 3 月应用贝伐单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌患者 64 例,结肠癌 42 例、直肠癌 22 例,均经病理学确诊。年龄 39~73 岁,平均年龄 56 岁,男性 37 例,女性 27 例。40 例为一线治疗,24 例为二线治疗。使用贝伐单抗治疗中位周期数为 6 个周期(2~22 个周期),剂量为 2.5 mg/(kg·w)。联合化疗方案包括:FOLFOX(奥沙利铂+四氢叶酸钙+氟尿嘧啶)14 例、FOLFIRI (伊立替康+四氢叶酸钙+氟尿嘧啶)26 例、XELOX(奥沙利铂+卡培他滨)16 例,8 例患者采用 1 种以上化疗方案。5 例患者既往有高血压病史,其中有 3 例忘记测血压而排出入组。原 67 例患者中 64 例患者(95.6%)入组参加分析(Table 1)。

1.2 方法

贝伐单抗每次 2.5 mg/(kg·w),治疗期间发生的不良反应参照常见不良反应事件评价标准(CTCAE)V3.0 版进行分级。记录发生贝伐单抗相关高血压患者的降压治疗方法及血压转归。患者每 6~8w 行影像学检查,按照实体肿瘤疗效评价标准评价贝伐单抗联合化疗治疗后的肿瘤大小的变化。每例患者均记录治疗开始前、治疗开始后(最初 3w 每天至少测量血压 3 次,此后

每周至少测量血压 6 次) 血压值。高血压分级 1 级:收缩压 120~139mmHg 或者舒张压 80~89mmHg,高血压 2 级:收缩压 140~159 mmHg 或者舒张压 90~99 mmHg,高血压 3 级:收缩压大于 160mmHg 或者舒张压大于 100mmHg;高血压 4 级:危及生命的高血压,如恶性高血压,一过性或者永久性神经系统障碍及高血压危象;高血压 5 级:死亡。疗效评价标准参照 RECIST 1.0 版进行疗效评价,分为完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progression of disease,PD)。CR+PR 为有效。

1.3 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计数资料采用 Chi-Square 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在入组分析的 64 例患者中,转移到肝脏的为 38 例,转移到肺的 15 例,肝肺同时转移的有 6 例,转移到其他部位的有 5 例。使用贝伐单抗治疗中位周期数为 6 个周期(2~22 个周期),剂量为 2.5 mg/(kg·w)。

Table 1 Patients characteristics

Parameters	Patients with bevacizumab-related hypertension	Patients without bevacizumab-related hypertension
Cases	15	49
Gender(male/female)	9/6	28/21
Age at diagnosis (range)(years)	57(32~73)	56 (42~72)
Primary tumor (colon/rectum)	8/7	34/15
Previous adjuvant chemotherapy	9	28
Sites of metastasis		
Liver	7(46.7%)	31(63.2%)
Lung	3(20.0%)	12(24.5%)
Nodes	4(26.6%)	5(10.2%)
Liver + lung	1(6.7%)	5(10.2%)
Pelvis	1(6.7%)	6(12.2%)
Other	1(6.7%)	4(8.1%)
Median treatment months	11	12
Treatment schedule		
FOLFIRI	2(13.3%)	24(49.0%)
XELOX	4(26.6%)	12(24.5%)
FOLFOX4	6(40.0%)	8(16.3%)
Other	3(20.0%)	5(10.2%)

联合化疗方案包括:FOLFOX、FOLFIRI、XELOX 等 (Table 1)。

我们观察所有的患者,达 CR 5 例 (7.8%),PR 31 例(48.4%),SD 16 例(25.0%),PD 12 例(18.8%)。使用贝伐单抗出现高血压的患者为 15 例,CR+PR 为 12 例,有效率(RR)为 80.0%,而使用贝伐单抗未出现高血压的患者为 49 例,其中 CR+PR 为 24 例,RR 为 49.0%。两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.49$, $P=0.034$)(Table 2)。

Table 2 Correlation between hypertension and response			
Efficacy	Bevacizumab-related hypertension	Without bevacizumab-related hypertension	Total
CR+PR	12	24	36
SD+PD	3	25	28
Total	15	49	64

3 讨 论

分子靶向药物目前是临床和基础研究的热点。选择肿瘤细胞特异的靶点,应用针对该靶点的药物进行肿瘤分子靶向治疗,可以避免对正常细胞的伤害,取得高效低毒的治疗效果,更重要的是找到其有效的生物标志,用来预测其是否有效至关重要。大多数靶向药物治疗实体肿瘤有自己独特的靶点,例如曲妥珠单抗的疗效与 Her-2 表达水平相关^[9],西妥昔单抗抗肿瘤的疗效是以 K-ras 野生型^[10],或发生特定的皮疹^[11]的效果好。贝伐单抗的疗效尚未有任何特定的生物标志物,也没有任何预测突变的 VEGF 和 VEGFR 的标志。

贝伐单抗已在临床中广泛应用,和其血管抑制剂药物一样,贝伐单抗也有潜在的不良反应,例如高血压、蛋白尿、出血、动静脉血栓、影响伤口愈合和胃肠穿孔等。其中高血压是临床上最常见的不良反应^[3-6]。贝伐单抗引起高血压的机制可能包括血管通透性增高,以及减少内皮细胞的更新能力和血管扩张剂(如一氧化氮和前列环素)的生产下降。高血压也可能是相关的血管稀疏,微动脉和毛细血管数量及功能下降,导致外周血管阻力增加^[12]。在 BEAT 研究中^[13],贝伐单抗在结直肠癌应用中发生所有级别的高血压为 30%,3~4 级的高血压为 5%。在我们的研究中发生所有级别的高血压为 15/64 (23.4%),其中治疗有效占 80.0%,而使用贝伐单抗未出现高

血压的患者为 49 例,其中有效占 49.0%,两组比较差异有统计学意义,表明出现高血压组治疗有效者明显高于未出现高血压组。我们的研究相似于其他抗血管药物索拉非尼、舒尼替尼等,其疗效也与出现高血压有关^[14,15]。高血压是贝伐单抗作用机制相关性的不良反应,反映出贝伐单抗抑制 VEGF 信号通路的效果,人们推测贝伐单抗相关高血压可能作为其临床疗效的预测因子。最早 Scartozzi 等^[16]报道了 39 例转移性结直肠癌使用贝伐单抗的患者,发生 2~3 级高血压的患者中 75%达到 PR,未发生高血压的患者中只有 32%($P=0.004$)。De Stefano 等^[17]的研究也得出了相似的结论。然而,Wick 等^[8]作者认为贝伐单抗的疗效与高血压的发生没有明显相关性。从我们的研究中可以看到,高血压可以被认为是贝伐单抗的一个常见不良反应,而且高血压的出现有可能成为判断其疗效的较好的预测因子。

关于高血压的发生与贝伐单抗单药治疗肿瘤的无进展生存时间(PFS)和总的生存时间(OS)关系,将进一步收集资料,有待进一步观察。一旦证实高血压的发生与贝伐单抗单药疗效相关,对其在临床实践中有重要的指导意义。我们通过监测患者的血压,可以较早也判断其是否有效,重新评价病情。更重要的是可以避免无效者继续应用前方案药物,从而达到节约成本和减少不必要的不良反应。

参考文献:

[1] Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis[J]. Semin Oncol 2002,29(6 Suppl 16):15-18.

[2] Rini BI,Michaelson MD,Rosenberg JE,et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol,2008,26(22):3743-3748.

[3] Giantonio BJ,Catalano PJ,Meropol NJ,et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin,fluorouracil,and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer:results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200[J]. J Clin Oncol 2007,25(12):1539-1544.

[4] 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

- [J]. Lancet, 2007, 370(9605):2103-2111.
- [5] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 355(24):2542-2550.
- [6] Miller KD, Chap LI, Holmes FA, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(4):792-799.
- [7] Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, et al. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Dig Liver Dis, 2011, 43(4): 286-294.
- [8] Wick A, Schafer N, Dorner N, et al. Arterial hypertension and bevacizumab treatment in glioblastoma: no correlation with clinical outcome[J]. J Neurooncol, 2010, 97(1):157-158.
- [9] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2[J]. N Engl J Med, 2001, 344(11):783-792.
- [10] Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by cetuximab plus chemotherapy[J]. Br J Cancer, 2007, 96(8):1166-1169.
- [11] Susman E. Rash correlates with tumour response after cetuximab[J]. Lancet Oncol, 2004, 5(11):647.
- [12] Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [J]. Am J Hypertens, 2010, 23 (5): 460-468.
- [13] Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study [J]. Ann Oncol, 2009, 20 (11): 1842-1847.
- [14] Maitland ML. Blood pressure (BP) as a biomarker for sorafenib (S), an inhibitor of the vascular endothelial growth factor(VEGF) signaling pathway[J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (18):2035.
- [15] Rixe O, Billemont B, Izzedine H. Hypertension as a predictive factor of sunitinib activity[J]. Ann Oncol, 2007, 18(6):117.
- [16] Scartozzi M, Galizia E, Chiurini S, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab [J]. Ann Oncol, 2009, 20(2):227-2230.
- [17] De Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, et al. Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(5):1207-1213.

关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。使用过程中具体注意事项如下:

(1)第1次使用本系统投稿的作者,必须在“作者登录”中先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功1周内,请将稿件处理费20元通过邮局汇款至编辑部(务必注明第一作者姓名、稿号和详细地址);并将以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到稿件处理费和上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,我刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿,《肿瘤学杂志》网址:
<http://www.chinaoncology.cn>。

如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。

《肿瘤学杂志》编辑部