

**METASTATİK KOLON KANSERİNDE BEVASİZUMAB VE
ANTİHIPERTANSİF KULLANIMININ PFS VE OS İLE İLİŞKİSİ**

Canan Yıldız¹, Sedat Yıldız¹, Hacer Demir¹

¹Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji BD

Giriş: Hem esansiyel hem de Bevasizumab ilişkili hipertansiyon göz önüne alındığında birlikte kullanılan antihipertansiflerin Bevasizumab etkinliği ve hastalık kontrolü üzerine yapılmış çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada da hipertansiyon tanısı olan metastatik kolorektal kanserli hastalarda Bevasizumab ile eşzamanlı antihipertansif kullanımının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki etkilerinin araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.01.2018-31.12.2024 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü dosya arşivlerinde Kolon kanseri olarak kayıtlı olan ve Bevasizumab kullanımı olan 71 vaka ile çalışmaya dahil edildi. Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Cox regresyon analizinde, PFS1 ile tek anlamlı ilişki kalsiyum kanal blokeri kullanımında saptandı ($p=0.015$) (Tablo 2). Sağkalım açısından yapılan Cox regresyon multivaryant analizde tek başına tanı anında metastaz durumu bağımsız değişken olarak anlamlılık gösterdi ($p=0.002$). PFS1 için yapılan Kaplan-Meier analizinde kalsiyum kanal bloker kullanımı anlamlılık gösterdi ($p=0.012$). KKB kullanmayanlarda median PFS1 11.6 ay iken, kullananlarda 15.9 ay saptandı. Bu anlamlı fark özellikle birinci basamakta Bevasizumab alan grupta daha anlamlı gözlemlendi ($p=0.032$) (Şekil 2). Birinci basamakta Bevasizumab alan hastalarda median PFS1, KKB kullanmayanlarda 11.6 ay olurken, KKB kullanan grupta 31.3 ay saptandı. Bu etki ACEi/ARB ve Beta Bloker kullanan gruplarda gözlemlenmedi. PFS2 açısından değerlendirildiğinde tüm antihipertansif kullanımlarının süre üzerine anlamlı katkısı yoktu.

Tartışma: Bu çalışmada da Bevasizumab protokollü kemoterapi alan kolon kanseri olgularında hipertansiyon durumu ve antihipertansif kullanımlarının progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım verileri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. Özellikle birinci basamakta Bevasizumab alan hastalarda median PFS1, KKB kullanmayanlarda 11.6 ay olurken, KKB kullanan grupta 31.3 ay saptandı($p=0.012$). Bevasizumab’ın etkinliğindeki bu artış diğer antihipertansiflerde gözlemlenmedi. VEGF inhibitörleri NO inhibisyonu etkisi göstermektedir¹. KKB’leri doğrudan antioksidan kapasiteleri

yoluyla hücre içi serbest radikal konsantrasyonunu azaltabilirler². KKB'lerinin antioksidan etki üzerinden NO düzeylerini etkilemesi Bevasizumab kullanımında sinerjistik etki yaratıyor olabilir. Bu birinci basamakta Bevasizumab kullanan hasta grubunda KKB kullananlarda daha uzun PFS1 gözlemlenmesini açıklayabilir. İkinci basamakta bu etkinin gözlemlenmemesi, tümör heterojenitesi, direnç mekanizmaları ve PFS'yi etkileyen direk parametrelere bağlı oluşmuş olabilir. Hasta sayısının kısıtlı olması ve çalışmanın retrospektif dizaynı bu bağlanma kısıtlayıcı olmuştur. Bunun için daha kapsamlı ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça :

1. Robinson ES, Khankin E V., Choueiri TK, et al. Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors. Hypertension. 2010;56(6):1131-1136. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160481
2. van Amsterdam FTM, Roveri A, Maiorino M, Ratti E, Ursini F. Lacidipine: a dihydropyridine calcium antagonist with antioxidant activity. Free Radic Biol Med. 1992;12(3):183-187. doi:10.1016/0891-5849(92)90025-C

Anahtar Kelimeler : Bevasizumab, Kalsiyum kanal blokörü, progresyonsuz sağkalım

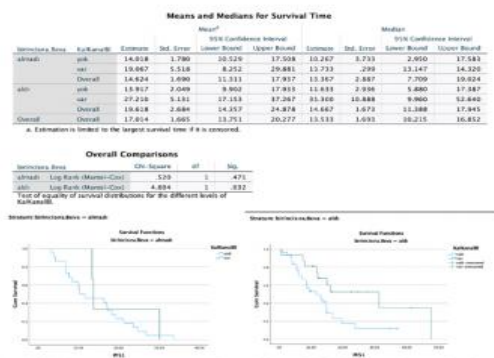
Resim Açıklaması: Tablo 1. Genel Karakteristik Özellikler

Tablo 1. Genel Karakteristik Özellikler (n=713)	
Yaş	60.5 (26-82)
ECOG	0-1 (%90.1)
BMI	2-3 (%9.9)
Komorbidite	<25 (%34.3)
	>25 (%65.7)
	Yok (%46.5)
	Var (%53.5)
- Hipertansiyon %40.8 - Diabetes Mellitus %22.5	
Antihipertansif Kullanımı:	
- ACEi/ARB kullanımı %33.8 - KKB kullanımı %26.8 - Beta Blokör kullanımı %21.1	
Histopatoloji	Adenokarsinom (%84.5)
	Melanöz (%14.1)
	Diğer (%1.4)
Tümör Lokalizasyonu	Sağ (%39.4)
	Sol (%60.6)
KRAS	Mutant (%66.6)
	Wild (%33.2)
MSI	Stoklenme (%42.3)
	MSI-High (%2.8)
	MSS (%54.9)
De novo metastatik	% 62
Metastaz yeri	Karaciğer (%44.8)
	Pankreas (%43.7)
	Akciğer (%33.8)
	Lenf nodu (%29.6)
1L Bevasizumab kullanımı	% 64.8
1L Protokol	FOLFIRI-B (%33.8)
	XELOX-B (%16.9)
	FOLFIRI-Cetuximab (%12.7)
	FOLFIRI-B (%11.3)
2L Bevasizumab kullanımı	%70.8
2L Protokol	FOLFIRI-B (%43.9)
	FOLFIRI-B (%17.5)
	FOLFIRI-Aflibercept (%15.8)
Median OS	39.9 ay
Median PFS1	13.5 ay
Median PFS2	8.6 ay

Resim Açıklaması: Tablo 2. Değişkenlerin PFS1 ve PFS2'ye göre Cox regresyon analizleri

Değişkenler	PFS1		PFS2	
	Univaryant HR (95% CI)	P	Univaryant HR (95% CI)	P
Yaş (<65 vs ≥65)	0.93 (0.54-1.59)	0.79	0.57 (0.29-1.11)	0.101
Cinsiyet (K vs E)	1.42 (0.84-2.4)	0.19	0.79 (0.42-1.48)	0.47
BMI (<25vs≥25)	1.54 (0.89-2.66)	0.121	1.15 (0.61-2.15)	0.66
Komorbidite	1.12 (0.66-1.91)	0.65	0.76 (0.40-1.44)	0.40
ECOG (0 vs 1-2)	1.01 (0.59-1.72)	0.95	0.78 (0.42-1.46)	0.45
DM (yok vs var)	0.98 (0.51-1.87)	0.96	0.63 (0.31-1.29)	0.21
HT (yok vs var)	1.13 (0.65-1.95)	0.65	0.69 (0.36-1.3)	0.25
ACEI/ARB kullanımı (yok vs var)	1.18 (0.67-2)	0.54	0.52 (0.26-1.01)	0.054
KKB kullanımı (yok vs var)	2.29 (1.17-4.45)	0.015	0.81 (0.38-1.73)	0.60
B-Bloker kullanımı (yok vs var)	0.91 (0.49-1.71)	0.78	0.96 (0.46-1.97)	0.91
Lokalizasyon (sağ vs sol)	0.62 (0.35-1.08)	0.096	1.27 (0.66-2.46)	0.46
KRAS (mutant vs wild)	0.73 (0.21-2.27)	0.616	0.68 (0.09-5.14)	0.71
KC met (yok vs var)	0.90 (0.52-1.56)	0.71		
Akciğer met (yok vs var)	0.65 (0.37-1.14)	0.13	0.75 (0.39-1.43)	0.38
Peritoneal met (yok vs var)	0.97 (0.57-1.65)	0.92	0.78 (0.42-1.46)	0.44
Taamda met (yok vs var)	0.91 (0.53-1.57)	0.75	0.94 (0.49-1.78)	0.85

Resim Açıklaması: Şekil 2. Kalsiyum Kanal Blokeri kullanan hastalarda Bevasizumab içeren protokole göre PFS1 Kaplan-Meier eğrileri



Şekil 2. Kalsiyum Kanal Blokeri kullanan hastalarda Bevasizumab içeren protokole göre PFS1 Kaplan-Meier eğrileri