

血圧上昇を指標としたベバシズマブ投与結腸・直腸がん患者の効果予測に関する検討

堀ノ内裕也,*^a 櫻田 巧,^a 中村敏己,^a 田島壮一郎,^a 西迫寛隆,^a
阿部真治,^a 寺岡和彦,^a 久次米敏秀,^a 川添和義,^{a,b} 水口和生^{a,b}

Hypertension as a Predictive Factor of Effect of Bevacizumab in Treatment of Colorectal Cancer

Yuya HORINOUCHI,*^a Takumi SAKURADA,^a Toshimi NAKAMURA,^a Soichiro TAJIMA,^a
Hirotaka NISHISAKO,^a Shinji ABE,^a Kazuhiko TERAOKA,^a Toshihide KUJIME,^a
Kazuyoshi KAWAZOE,^{a,b} and Kazuo MINAKUCHI^{a,b}

^aDepartment of Pharmacy, Tokushima University Hospital, and ^bDepartment of Clinical Pharmacy,
Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School,
2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan

(Received November 30, 2010; Accepted May 2, 2011)

Bevacizumab is a monoclonal antibody that targets vascular endothelial growth factor (VEGF) for treatment of metastatic colorectal cancer. Recently, much evidence has suggested that bevacizumab-induced hypertension might be predictive of the effect of bevacizumab. The aim of our study is to retrospectively assess the relationship between the onset of hypertension and the activity of bevacizumab in Japanese metastatic colorectal cancer patients. Between July 2007 and December 2010, 36 patients (median age 66 years; 36–81 years) with metastatic colorectal cancer were assigned to receive bevacizumab in combination with either mFOLFOX6 (5-FU, levofolinate and oxaliplatin) or FOLFIRI (5-FU, levofolinate and irinotecan) at the Tokushima University Hospital. A patient who had increase by >20 mmHg in diastolic blood pressure or had increase to >150/100 mmHg or received antihypertensive treatment was defined as hypertensive. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR) and progression-free survival (PFS) were compared between the hypertensive group ($n=10$) and non-hypertensive group ($n=26$). ORR and DCR were 60.0% and 100%, respectively, in the hypertensive group and ORR and DCR were 23.1% and 80.8%, respectively, in the non-hypertensive group. These differences were statistically significant ($p<0.05$). The median PFS tended to be longer in the hypertensive group (65.0 weeks) than in the non-hypertensive group (40.0 weeks). Our data suggested that bevacizumab-induced hypertension may be predictive of the effect of bevacizumab in Japanese metastatic colorectal cancer patients.

Key words—bevacizumab; hypertension; predictive factor; colorectal cancer; mFOLFOX6; FOLFIRI

緒 言

結腸・直腸がんに対する治療は、これまで 5-FU をキードラッグとして発展してきた。オキサリプラチンやイリノテカンなどの新規薬剤の登場により治療成績は大きく向上した。¹⁻⁵⁾ また、5-FU+レボホリナートとオキサリプラチンを併用した FOLFOX 療法と 5-FU+レボホリナートとイリノテカンを併用した FOLFIRI 療法の同等性が示された。⁵⁾ わが国においては FOLFOX6 療法の変法である mFOL-

FOX6 療法（オキサリプラチンの用量が 85 mg/m²）並びに FOLFIRI 療法が標準治療として用いられている。

近年、分子標的治療薬であるベバシズマブの登場により、さらなる結腸・直腸がんにおける治療成績の向上が認められている。⁶⁻¹⁰⁾ ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor; VEGF）に対する遺伝子組換え型ヒトモノクローナル抗体である。腫瘍細胞において、VEGF と特異的に結合することにより、VEGF の生物活性を阻害する。結果、腫瘍組織での血管新生を抑制し、抗腫瘍効果を発揮する。^{11,12)} わが国においては、2007 年に治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸

^a徳島大学病院薬剤部, ^b徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床薬学分野

*e-mail: horinouchi@clin.med.tokushima-u.ac.jp

がんに対して他の抗悪性腫瘍剤との併用が承認されてから、結腸・直腸がん治療において良好な治療成績を上げており、一次並びに二次治療に推奨されている。¹³⁾しかしながら、分子標的治療薬はこれまでの細胞傷害性抗がん剤と異なる作用機序を持つことから、特徴的な副作用に注意が必要である。ベバシズマブの主な副作用としては、高血圧、タンパク尿、出血などがある。特に、高血圧は投与患者の数十%に発現が認められ、¹⁴⁾コントロール不十分な症例は高血圧性脳症や高血圧性クレーゼなどを引き起こし、死亡につながる危険性があるため投与期間中は定期的な血圧測定が必要である。

ところが近年、海外の報告において VEGF 阻害作用を有する分子標的治療薬を投与したがん患者における高血圧発現が効果予測因子になる可能性が示唆されている。^{15,16)}分子標的治療薬である axitinib を投与したがん患者において、高血圧発症群は非高血圧発症群と比較して全生存期間 (overall survival; OS) の延長効果が報告されている。¹⁷⁾また、非小細胞肺癌に対してカルボプラチン、パクリタキセル、ベバシズマブの3剤併用化学療法を施行した患者において、高血圧発症群は非高血圧発症群と比較して、無増悪生存期間 (progression free survival; PFS) 並びに OS の延長が認められている。¹⁸⁾しかしながら、VEGF 阻害作用を有する分子標的治療薬を投与した日本人患者における高血圧の発現と治療効果の関連性については、検討が行われていない。

そこで今回、徳島大学病院においてベバシズマブを併用した mFOLFOX6 及び FOLFIRI 療法を施行した切除不能進行再発結腸・直腸がん患者の血圧変動について調査し、血圧上昇と治療効果の関連性について検討を行った。

方 法

1. 対象患者 2007年7月から2010年12月までに当院消化器外科外来において、一次又は二次治療として mFOLFOX6 及び FOLFIRI 療法にベバシズマブを初めて併用した切除不能進行再発結腸・直腸がん患者 36 症例を対象とした。前治療においてベバシズマブを投与した症例、治療初期にオキサリプラチンによる過敏症でレジメン変更となった症例、また、治療初期中に転院となり追跡不可能となった症例は除外した。

また、本研究は徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。

2. 調査項目 調査項目は、性別、年齢、収縮期・拡張期血圧、performance status (PS)、併用レジメン、併用薬 (降圧剤) などを電子カルテより調査した。なお、血圧は外来受診時に測定された値を用いた。

3. 血圧上昇の基準 Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE v 3.0) を参考に、『拡張期血圧 > 20 mmHg の上昇、> 150 / 100 mmHg への上昇、降圧剤の開始・増量を認めた症例』を「血圧上昇群」、それ以外を「非血圧上昇群」とした。

また、血圧上昇が効果予測因子になり得るか検討を行うため、血圧の観察期間は治療開始前から治療初期である4コースまでとした。

4. 治療効果の評価 抗腫瘍効果は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 基準に準じて医師が判断した判定 (完全奏効: Complete Response, CR, 部分奏効: Partial Response, PR, 安定: Stable Disease, SD, 病勢進行: Progressive Disease, PD) を利用して、治療期間中の最良総合効果を評価した。また、PFS を2群間で比較した。

5. 統計解析 データは、平均値±標準偏差で示した。パラメトリックな検定には Student の対応のない *t* 検定を適用して行った。ノンパラメトリックな検定には、Fisher の正確確率検定及び Wilcoxon の順位和検定を用いて実施した。また、生存分析には Kaplan-Meier 法、群間比較には log-rank 検定を使用して行った。 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

1. 患者背景 対象症例の患者背景を Table 1 に示す。全 36 症例中、男性 20 症例、女性 16 症例、年齢中央値 66 歳、併用レジメンは mFOLFOX6 34 症例、FOLFIRI 2 症例であり、ベバシズマブ初回投与前に降圧療法が施行されていた症例は 5 症例であった。また、化学療法は一次治療として 29 症例、二次治療として 7 症例であった。

2. 血圧上昇発現率 まず、ベバシズマブ投与後 4 コースまでの血圧上昇発現率を調査した。Figure 1 に示すように全 36 症例中血圧上昇群 10 症

Table 1. Patient Characteristics

Number of cases	36
Gender	
Male	20
Female	16
Median age	66
(range)	(36–81)
Blood pressure ^{a)}	
Systolic	134.2±16.7
Diastolic	80.6±9.8
Performance status	
0	17
1	16
2	3
Combination regimen	
mFOLFOX6	34
FOLFIRI	2
Antihypertensive treatment	
Ca ²⁺ blocker	4
ARB	1
Line of treatment	
First	29
Second	7

^{a)} Means±S.D.

Table 2. Patient Characteristics 2

	Non-hypertensive group	Hypertensive group	<i>p</i> value
Number of cases	26	10	
Gender			
Male	15	5	NS ^{b)}
Female	11	5	
Median age	66	64.5	NS ^{c)}
(range)	(36–81)	(51–70)	
Blood pressure ^{a)}			
Systolic	135.3±17.1	131.4±16.4	NS ^{d)}
Diastolic	80.5±9.8	80.8±10.3	
Performance status			
0	12	5	
1	11	5	NS ^{c)}
2	3	0	
Combination regime			
mFOLFOX6	24	10	NS ^{b)}
FOLFIRI	2	0	
Antihypertensive treatment			
Ca ²⁺ blocker	3	1	NS ^{b)}
ARB	1	0	
Line of treatment			
First	21	8	NS ^{b)}
Second	5	2	

^{a)} Means±S.D. ^{b)} Fisher's exact probability test. ^{c)} Wilcoxon rank-sum test. ^{d)} Student's unpaired *t*-test.

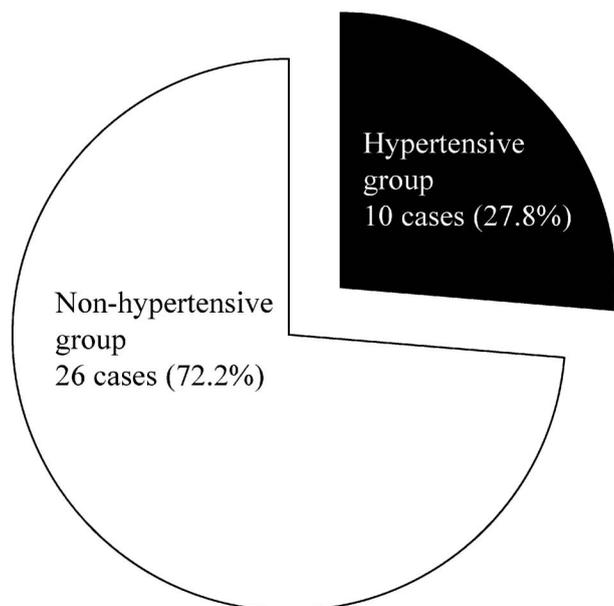


Fig. 1. Onset of Hypertension after Bevacizumab Administration

例 (27.8%), 非血圧上昇群 26 症例 (72.2%) であった。

3. ベバシズマブ投与後の血圧変動 次に、ベバシズマブ投与後 4 コースまでの血圧変動について

2 群間で比較検討を行った。2 群の患者背景は Table 2 に示すとおりである。治療開始前の各群の血圧は、血圧上昇群：収縮期血圧 131.4±16.4 mmHg, 拡張期血圧 80.8±10.3 mmHg, 非血圧上昇群：収縮期血圧 135.3±17.1 mmHg, 拡張期血圧 80.5±9.8 mmHg であった (NS)。ベバシズマブ初回投与前に降圧療法が施行されていた症例は、非血圧上昇群 4 症例 (カルシウム拮抗薬 3 症例, アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 1 症例), 血圧上昇群 1 症例 (カルシウム拮抗薬) であった。まず、治療後 4 コースまでに認められた最高血圧の平均値は、血圧上昇群：収縮期血圧 156.7±5.9 mmHg, 拡張期血圧 93.5±3.6 mmHg, 非血圧上昇群：収縮期血圧 143.2±15.9 mmHg, 拡張期血圧 84.9±9.1 mmHg であり、血圧上昇群の血圧はベバシズマブ初回投与前と比較して、非血圧上昇群よりも大きく変動した (Fig. 2)。

次に、治療を重ねる毎の長期的な血圧変動について調査した結果、非血圧上昇群において、血圧変動

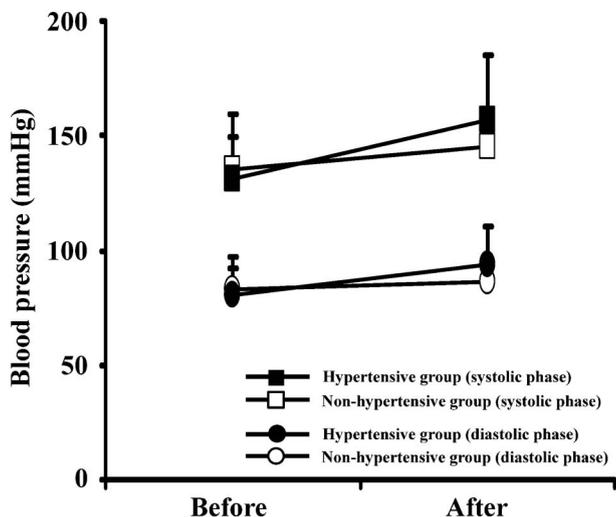


Fig. 2. Blood Pressure Change of before and after Bevacizumab Administration
Data are expressed as the means ± S.D.

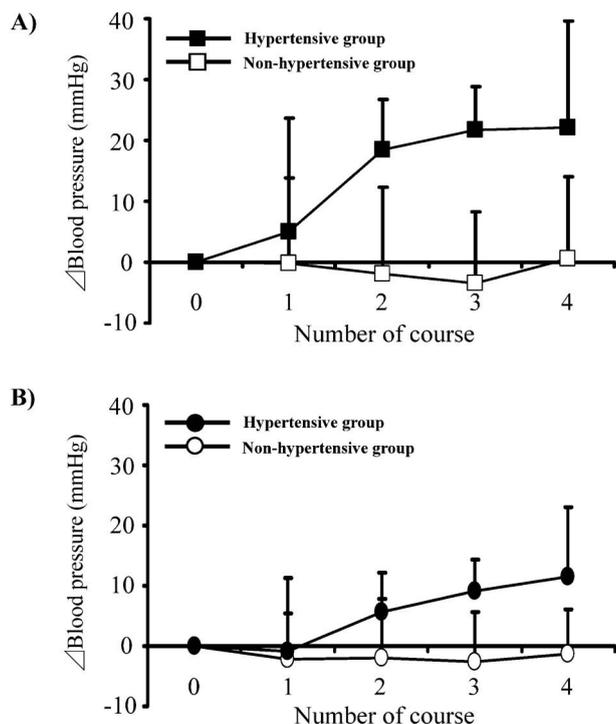


Fig. 3. Long-term Blood Pressure Change
A) Systolic blood pressure. B) Diastolic blood pressure. Data are expressed as the means ± S.D.

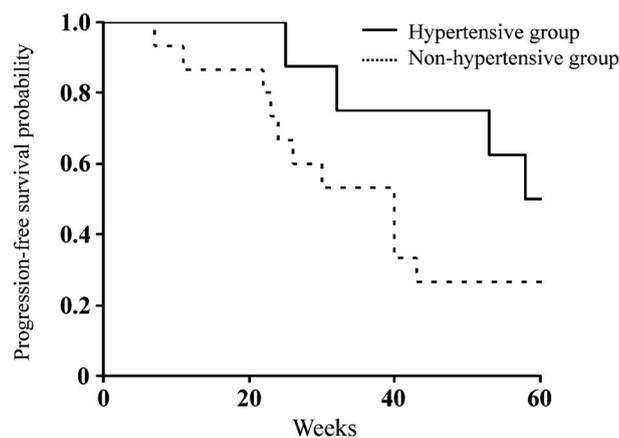
はほとんどみられなかったが、血圧上昇群においては持続的な血圧上昇が認められた (Fig. 3).

4. 血圧上昇と抗腫瘍効果並びに PFS の関係

最後に、血圧上昇と治療効果の関連性について検討を行うために、2群間で抗腫瘍効果と PFS を比較した。

	Non-hypertensive group (n = 26)	Hypertensive group* (n = 10)
CR	0.0%	0.0%
PR	23.1%	60.0%
SD	57.7%	40.0%
PD	19.2%	0.0%
Objective response rate (CR + PR)	23.1%	60.0%
Disease control rate (CR + PR + SD)	80.8%	100%

Fig. 4. Objective Response Rate and Disease Control Rate of Hypertensive Group and Non-hypertensive Group
CR: complete response. PR: partial response. SD: stable disease. PD: progressive disease. * $p < 0.05$ vs. non-hypertensive group; Wilcoxon rank-sum test.



	PFS(weeks)
Hypertensive group	65.0
Non-hypertensive group	40.0

Fig. 5. Progression-free Survival of Hypertensive Group and Non-hypertensive Group
Kaplan-Meier methods.

抗腫瘍効果については、両群間で CR と判定された症例はなかったが、血圧上昇群においては PD と判定された症例もなく、PR と SD のみであった。奏効率 (CR + PR) は、血圧上昇群 60.0%、非血圧上昇群 23.1%、病勢コントロール率 (CR + PR + SD) は、血圧上昇群 100%、非血圧上昇群 80.8% であり、血圧上昇群で有意に抗腫瘍効果が高かった ($p < 0.05$, Fig. 4).

また、PFS は中央値として非血圧上昇群 40.0 週であったのに対して、血圧上昇群 65.0 週と延長傾向がみられた (Fig. 5).

両群間でベバシズマブの投与量並びに化学療法の dose intensity を比較した結果、有意な差があるとは言えなかった (data not shown).

考 察

分子標的治療薬の登場により、がん患者の治療成績は飛躍的に向上した。しかしながら、従来の細胞障害性抗がん剤と異なり、これまでに経験することのなかった特徴的な副作用発現に注意しながら、治療を行うことが求められている。ベバシズマブにおいては、高血圧の発症が高頻度でみられ、¹⁴⁾ 定期的な血圧測定が必要とされている。その一方、海外において高血圧の発症が効果予測因子となる可能性が報告されている。¹⁵⁻¹⁸⁾ そこで、本研究ではベバシズマブ投与後の血圧上昇と抗腫瘍効果について調査し、日本人の結腸・直腸がん患者において血圧上昇が効果予測の一指標になり得るか検討を行った。

まず、血圧の観察期間であるが過去の報告で定まったものはない。しかしながら、血圧上昇を効果予測因子として検討する上で、発現時期が治療早期である必要がある。Hurwitz らは、ベバシズマブ投与患者において発現した高血圧の予後因子並びに効果予測因子としての意義を検討する上で、ベバシズマブ治療開始 60 日以内に発現した高血圧を治療早期の高血圧として検討を行っている。¹⁹⁾ また、ベバシズマブ投与結腸・直腸がん症例における国内特定使用成績調査によると高血圧を発現した症例のうち約 80% が治療開始 8 週以内に初発発現を認めている。よって、今回は mFOLFOX6 及び FOLFIRI 療法が 1 コース 2 週間のレジメンであることを考慮して、血圧上昇の観察期間を 4 コースまでとした。

ベバシズマブ投与後 4 コースまでに血圧上昇が認められた症例は全症例のうち 27.8% であった。ベバシズマブの国内特定使用成績調査によると高血圧の発現率は 13.46% と報告されている。今回の発現率は高めであるが、外来受診時の血圧のみを観察対象としていることが 1 つの理由と考えられる。また、海外の報告によるとベバシズマブ投与後の高血圧発現率は 2.7-35.9% と幅がある¹⁴⁾ ことが報告されている。次に、長期的な血圧変動の調査を行った結果、非血圧上昇群において、ほとんど血圧変動はみられなかったが、血圧上昇群においては収縮期・拡張期血圧ともに持続的な血圧上昇が認められた。ベ

バシズマブによる高血圧には、一過性の血圧上昇と持続的な血圧上昇があるとされているが、今回の結果より治療開始前の基準血圧を把握し、継続的な血圧測定を行う必要があると考えられる。また、今回の症例で血圧上昇に伴い、降圧療法が開始になった症例は 2 症例でカルシウム拮抗薬とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬が処方されていたが、ベバシズマブの休薬や投与中止にはつながらなかった。

一方、海外の試験において、高血圧の発症が VEGF 阻害作用を有する分子標的治療薬の治療効果と関連性があることが報告されている。¹⁵⁻¹⁸⁾ そこで、本研究では日本人においても血圧上昇が効果予測因子となり得ると仮説を立て、同様に血圧上昇と抗腫瘍効果並びに PFS の関連性について検討を行った。まず、抗腫瘍効果については全症例において CR は認められなかった。しかしながら、血圧上昇群においては非血圧上昇群と比べて、奏効率、病勢コントロール率ともに上昇が認められた ($p < 0.05$)。同様に、PFS についても検討を行った結果、血圧上昇群において延長傾向が認められた。これらのことより、これまでの報告同様に血圧上昇が効果予測の一指標となり得ることが示唆された。また、Österlund らは、転移性結腸・直腸がん患者に対して本研究と同様の検討を行い、非血圧上昇群と比較して、血圧上昇群において高い奏効率並びに PFS と OS の有意な延長を報告しており、²⁰⁾ 本研究を支持するものである。VEGF の阻害による高血圧の発現は、内皮細胞障害に伴う一酸化窒素 (Nitric oxide ; NO) 合成酵素の阻害による NO 産生低下が 1 つの機序と考えられている。²¹⁾ 高血圧の発現が認められるということは、VEGF の活性低下に伴うものであると考えられるために、治療効果の向上が示唆される。また、EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor ; 上皮成長因子受容体) チロシンキナーゼ阻害剤であるエルロチニブや抗ヒト EGFR モノクローナル抗体であるセツキシマブによる皮疹も効果予測因子になることが報告されており、²²⁻²⁴⁾ 分子標的治療薬の特徴的な副作用は効果予測因子となる可能性が高いと考えられる。また、ベバシズマブ投与量の増加に伴い、高血圧の発現率が上昇することが示唆されている。¹⁴⁾ そこで、ベバシズマブ投与量を血圧上昇群と非血圧上昇群の 2 群間で比較した。結果、両群間で有意な差があるとは言えなかつ

たため、血圧上昇の発現率に影響している可能性は低いと考えられた。さらに、ベバシズマブは単剤では結腸・直腸がんにおいて抗腫瘍効果が認められていない⁷⁾ために、抗腫瘍効果は併用する化学療法の dose intensity が影響すると考えられるが、2群間で化学療法の dose intensity を比較したところ差があるとは言えなかった。

本研究において、治療開始初期（4コースまで）の血圧上昇と治療効果の関連性について検討を行った結果、血圧上昇群において高い抗腫瘍効果と PFS の延長傾向がみられたことから、ベバシズマブ投与後の血圧上昇が日本人においても1つの効果予測因子になる可能性が示唆された。しかし、ベバシズマブ投与により引き起こされる血圧上昇で、コントロール不十分な高血圧は高血圧性脳症や高血圧性クレーゼなどを引き起こす可能性があるために、薬剤師としては患者に定期的な血圧測定の必要性を理解させることが重要である。

本研究は、単施設においてレトロスペクティブに外来受診時の血圧並びに降圧剤の処方歴を基に解析を行った。日常臨床においては、家庭血圧と受診時の血圧を考慮し、高血圧の治療が行われていると考えられる。また、同様の検討をプロスペクティブに行う場合には、本検討の集積数では不十分であることから、今後は事前に設定した症例数に見合う十分な集積数をもって前向きな検討を行う必要があると考える。さらに、血圧上昇をベバシズマブの効果予測因子にすることについては、これまでの報告において血圧上昇の定義が異なるなどの問題点が指摘されており、²⁵⁾ 今後の検討課題である。

REFERENCES

- 1) de Gramont A., Figer A., Seymour M., Homerin M., Hmissi A., Cassidy J., Boni C., Cortes-Funes H., Cervantes A., Freyer G., Papamichael D., Le Bail N., Louvet C., Hendl D., de Braud F., Wilson C., Morvan F., Bonetti A., *J. Clin. Oncol.*, **18**, 2938–2947 (2000).
- 2) Goldberg R. M., Sargent D. J., Morton R. F., Fuchs C. S., Ramanathan R. K., Williamson S. K., Findlay B. P., Pitot H. C., Alberts S. R., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 23–30 (2004).
- 3) Rothenberg M. L., Oza A. M., Bigelow R. H., Berlin J. D., Marshall J. L., Ramanathan R. K., Hart L. L., Gupta S., Garay C. A., Burger B. G., Le Bail N., Haller D. G., *J. Clin. Oncol.*, **21**, 2059–2069 (2003).
- 4) Douillard J. Y., Cunningham D., Roth A. D., Navarro M., James R. D., Karasek P., Jandik P., Iveson T., Carmichael J., Alakl M., Gruia G., Awad L., Rougier P., *Lancet*, **355**, 1041–1047 (2000).
- 5) Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., de Gramont A., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 229–237 (2004).
- 6) Hurwitz H., Fehrenbacher L., Novotny W., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J., Baron A., Griffing S., Holmgren E., Ferrara N., Fyfe G., Rogers B., Ross R., Kabbinavar F., *N. Engl. J. Med.*, **350**, 2335–2342 (2004).
- 7) Giantonio B. J., Catalano P. J., Meropol N. J., O'Dwyer P. J., Mitchell E. P., Alberts S. R., Schwartz M. A., Benson A. B 3rd, *J. Clin. Oncol.*, **25**, 1539–1544 (2007).
- 8) Saltz L. B., Clarke S., Díaz-Rubio E., Scheithauer W., Figer A., Wong R., Koski S., Lichinitser M., Yang T. S., Rivera F., Couture F., Sirzén F., Cassidy J., *J. Clin. Oncol.*, **26**, 2013–2019 (2008).
- 9) Fuchs C. S., Marshall J., Mitchell E., Wierzbicki R., Ganju V., Jeffery M., Schulz J., Richards D., Soufi-Mahjoubi R., Wang B., Barrueco J., *J. Clin. Oncol.*, **25**, 4779–4786 (2007).
- 10) Fuchs C. S., Marshall J., Barrueco J., *J. Clin. Oncol.*, **26**, 689–690 (2008).
- 11) Presta L. G., Chen H., O'Connor S. J., Chisholm V., Meng Y. G., Krummen L., Winkler M., Ferrara N., *Cancer Res.*, **57**, 4593–4599 (1997).
- 12) Willett C. G., Boucher Y., di Tomaso E., Duda D. G., Munn L. L., Tong R. T., Chung D. C., Sahani D. V., Kalva S. P., Kozin S. V., Mino M., Cohen K. S., Scadden D. T., Hartford A. C., Fischman A. J., Clark J. W., Ryan D. P., Zhu A. X., Blazkowsky L. S., Chen H. X., Shellito P. C., Lauwers G. Y., Jain R. K., *Nat. Med.*, **10**, 145–147 (2004).
- 13) “JSCCR Guidelines 2010 for the Treatment of

- Colorectal Cancer,” ed. by Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, KANEHARA & CO., LTD., Tokyo, 2010, pp. 24–29.
- 14) Zhu X., Wu S., Dahut W. L., Parikh C. R., *Am. J. Kidney Dis.*, **49**, 186–193 (2007).
 - 15) Lévy B. I., *Ann. Oncol.*, **20**, 200–203 (2009).
 - 16) Mir O., Ropert S., Alexandre J., Goldwasser F., *Ann. Oncol.*, **20**, 967–970 (2009).
 - 17) Rini B. I., Schiller J. H., Fruehauf J. P., Cohen E. E., Tarazi J. C., Rosbrook B., Ricart A. D., Olszanski A. J., Kim S., Spano J., *J. Clin. Oncol.*, **26** (Suppl.), 3543 (2008).
 - 18) Dahlberg S. E., Sandler A. B., Brahmer J. R., Schiller J. H., Johnson D. H., *J. Clin. Oncol.*, **28**, 949–954 (2010).
 - 19) Hurwitz H., Douglas P. S., Middleton J. P., Sledge G. W., Johnson D. H., Reardon D. A., Chen D., Rosen O., *J. Clin. Oncol.*, **28** (Suppl.) 3039 (2010).
 - 20) Österlund P., Soveri L. M., Isoniemi H., Poussa T., Alanko T., Bono P., *Br. J. Cancer*, **104**, 599–604 (2011).
 - 21) Granger J. P., *Hypertension*, **54**, 465–467 (2009).
 - 22) Wacker B., Nagrani T., Weinberg J., Witt K., Clark G., Cagnoni P. J., *Clin. Cancer Res.*, **13**, 3913–3921 (2007).
 - 23) Saltz L. B., Meropol N. J., Loehrer P. J. Sr., Needle M. N., Kopit J., Mayer R. J., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1201–1208 (2004).
 - 24) Cunningham D., Humblet Y., Siena S., Khayat D., Bleiberg H., Santoro A., Bets D., Mueser M., Harstrick A., Verslype C., Chau I., Van Cutsem E., *N. Engl. J. Med.*, **351**, 337–345 (2004).
 - 25) Jubb A. M., Harris A. L., *Lancet Oncol.*, **11**, 1172–1183 (2010).