

W ostatnich latach terapia antyangiogenna znacząco poprawiła wyniki leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem piersi. Określenie mechanizmów działania leczenia skierowanego przeciwko naczyniowo-śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor* – VEGF), głównego mediatora angiogenezy, umożliwiło zastosowanie tych zjawisk w praktyce klinicznej. Przeciwciała monoklonalne – bewacizumab – skierowane przeciwko VEGF zajmuje obecnie jedno z kluczowych miejsc w antyangiogennej terapii nowotworów. Wstępne badania III fazy z bewacizumabem oraz kapecytabiną u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi nie pozwoliły na uzyskanie znamiennego wydłużenia czasu wolnego od choroby. Dopiero badanie zaprojektowane przez ECOG 2100 u pacjentów z dotychczas nieleczonym przerzutowym rakiem piersi – bewacizumab w połączeniu z paklitaksem – pozwoliło na 2-krotne wydłużenie czasu wolnego od choroby. W oparciu o tak zachęcające wyniki zaprojektowano badania kliniczne z zastosowaniem bewacizumabu w leczeniu uzupełniającym wczesnego stadium raka piersi. Wykazano również znamiennej aktywność inhibitorów kinaz tyrozynowych w hamowaniu angiogenezy w przebiegu raka piersi. Obecnie ich zastosowanie jest dogłębnie badane zarówno w przerzutowym, jak i we wczesnym raku piersi. Terapia, kojarząca klasyczną chemioterapię z nowoczesnymi metodami molekularnej kontroli angiogenezy, stwarza nadzieję na zwiększenie możliwości terapeutycznych u tych pacjentów. Badacze wciąż jednak starają się zdefiniować czynniki predykcyjne oraz określić możliwości monitorowania odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem terapii antyangiogennej. Czas trwania powyższego leczenia wciąż pozostaje niesprecyzowany.

Słowa kluczowe: rak piersi, angiogeneza, naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, bewacizumab, przeciwciała monoklonalne, inhibitory kinaz tyrozynowych.

Miejsce terapii antyangiogennej w leczeniu raka piersi

Antiangiogenic therapy in breast cancer

Małgorzata Stelmaszuk

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie

Mechanizmy procesu neoangiogenezy w raku piersi

Badacze od lat przypuszczali, że tworzenie nowych naczyń krwionośnych spełnia istotną rolę w rozwoju raka piersi, w inwazyjności oraz procesie tworzenia przerzutów odległych. W latach 60. ub. wieku, dr J. Folkman pierwszy zasugerował, iż nowotwór nie jest w stanie rozwijać się bez stworzenia nowych naczyń krwionośnych. Taki proces, zwany angiogenezą, pozwala na dostarczenie rosnącemu guzowi substancji odżywczych oraz jest drogą do rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych o potencjale przerzutowym [1]. Kolejne lata badań umożliwiły określenie mechanizmów powstawania naczyń patologicznych oraz odkrycie mediatorów tego procesu. W końcu lat 80. zidentyfikowano naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), zwany początkowo czynnikiem wzmożonej przepuszczalności naczyń (ang. *vascular permeability factor* – VPF) w związku z jego zdolnością do kontroli proliferacji komórek endotelium oraz regulacji przepuszczalności naczyń [2, 3]. Wkrótce badacze odkryli, iż VEGF jest produkowany przez komórki przewodowego raka piersi, a poziom jego ekspresji koreluje z wysokim ryzykiem nawrotu choroby [4]. Jako czynnik predykcyjny VEGF może być odpowiedzialny za niepowodzenie niektórych schematów chemioterapii czy hormonoterapii [5]. Wiele dalszych badań wykazało wpływ innych czynników wzrostowych, głównie z rodziny naskórkowych czynników wzrostu (HER2), na wzrost ekspresji VEGF w komórkach guza nowotworowego [6].

Mechanizmy blokowania angiogenezy w praktyce klinicznej

Badania nad kontrolą procesu angiogenezy od wczesnych lat 90. koncentrowały się na zahamowaniu działania głównego czynnika proangiogenego – VEGF. Opracowano eksperymentalny model hamowania naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu przez blokowanie wolnej cząsteczki VEGF, łączenie się ligandu bezpośrednio z jego receptorem oraz z układem kinaz tyrozynowych dla VEGFR, przekazujących sygnał do wnętrza komórki. Model ten wykorzystano w praktyce klinicznej z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych oraz inhibitorów kinaz tyrozynowych hamujących proces angiogenezy.

W projektowaniu badań klinicznych brano pod uwagę 3 różne hipotezy oddziaływania na proces angiogenezy. Według J. Folkmana blokada VEGF bezpośrednio hamuje proces powstawania nowych naczyń krwionośnych, przez co wpływa ograniczająco na dalszy wzrost nowotworu. Inna teoria, prezentowana przez R. Jain, mówi o tzw. procesie normalizacji krążenia w obrębie guza. Hamownie angiogenezy prowadzi do eliminacji unaczynienia patologicznego, pozostawiając prawidłowe dojrzałe naczynia krwionośne. Umożliwia to optymalną penetrację leków cytotoksycznych w obszar guza, a także zwiększa poziom utlenowania tkanek nowotworu, powodując wzrost wrażliwości na zastosowaną radioterapię [7]. Trzecia hipoteza mówi o innym aspekcie klinicznym zmniejszenia aktywności VEGF – działaniu proapoptycznym. Badania przedkliniczne wykazały, iż taksoidy (paklitaksel, docetaksel) poza działaniem cytotoksycznym wykazują zdolność aktywacji apoptozy

In recent years, antiangiogenic therapy has demonstrated significant activity in patients with metastatic breast cancer. Definition of the mechanism of action of anti-VEGF treatment, the primary mediator of angiogenesis, enables this phenomenon to be implemented in clinical practice. Bevacizumab monoclonal antibody is targeted against vascular endothelial growth factor, and plays a central role in antiangiogenic treatment of tumours. The initial randomized phase III trial of bevacizumab with capecitabine in patients with metastatic breast cancer did not improve progression-free survival. However, in the Eastern Cooperative Oncology Group 2100 trial of patients with previously untreated metastatic breast cancer, bevacizumab combined with paclitaxel doubled progression-free survival. Based on these encouraging findings, current studies are designed in adjuvant setting primary breast cancer. Tyrosine kinase inhibitors have shown antiangiogenic activity in breast cancer. Now these oral drugs are being investigated in every stage of breast cancer. Combination therapy consisting of standard chemotherapy with a brand-new molecular regimen for regulated angiogenesis creates hopes of improving treatment options for these patients. But research is ongoing to define prediction factors and describe chances to monitor response to antiangiogenic drugs. The treatment time is still indefinite.

Key words: breast cancer, angiogenesis, VEGF, bevacizumab, monoclonal antibody, tyrosine kinase inhibitor.

w komórkach nowotworowych. Proces ten jest najefektywniejszy w warunkach zmniejszonego poziomu VEGF w obszarze guza nowotworowego [8]. Hipoteza ta wskazuje na możliwość istnienia szczególnych korzyści płynących z połączenia leczenia antyangiogenego z taksanami.

Terapia antyangiogenna przerzutowego raka piersi – wyniki badań klinicznych

Przeciwciało monoklonalne – bewacizumab

W badaniu wstępnym I/II fazy z bewacizumabem w monoterapii u 75 pacjentek z wcześniej leczonym przerzutowym rakiem piersi zastosowano 3 dawki leku – 3 mg/kg, 10 mg/kg oraz 20 mg/kg, podawane co 2 tyg. Wskaźnik całkowitych odpowiedzi na leczenie w dawce 10 mg/kg wyniósł 12%, w tym uzyskano 2 całkowite odpowiedzi. Mimo tak niskiego poziomu odpowiedzi na leczenie bewacizumabem wykazano, że możliwe jest wydłużenie czasu do progresji choroby [9].

Na podstawie wyników badań wstępnych zaprojektowano randomizowaną próbę III fazy u chorych z dotychczas nieleczonym rakiem piersi. W badaniu wzięły udział 462 pacjentki, które otrzymywały bewacizumab w dawce 15 mg/kg co 3 tyg. wraz z kapecytabiną lub kapecytabinę w monoterapii [10]. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w czasie do progresji choroby w obu ramionach badania (4,2 vs 4,9 mies. dla bewacizumabu z kapecytabiną). Uzyskano znamienne poprawę w zakresie uzyskanych odpowiedzi w ramieniu z bewacizumabem (19,8 vs 9,1%; $p=0,001$). Profil toksyczności był zbliżony do tych zaobserwowanych w terapii raka jelita grubego, z wyjątkiem perforacji w obrębie przewodu pokarmowego, związanych głównie z lokalizacją choroby. Działanie niepożądane w postaci nadciśnienia tętniczego było znamienne wyższe w grupie z bewacizumabem i wymagało interwencji farmakologicznej (17,9 vs 0,5% dla kapecytabiny).

Kolejne badanie ECOG 2100 III fazy z randomizacją z zastosowaniem bewacizumabu w leczeniu przerzutowego raka piersi wykazało znaczące różnice w punktach końcowych w stosunku do badań poprzednich [11]. Grupę badaną stanowiło 680 pacjentek z pierwotnie nieleczonym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi, które w 96% nie wykazywały ekspresji receptora HER2. Grupa ta otrzymała paklitaksel w dawce 90 mg/m² w 1., 8. i 15. dniu w monoterapii lub wraz z bewacizumabem w dawce 10 mg/kg w 1. i 15. dniu cyklu co 4 tyg. Chemioterapię uzupełniającą otrzymało uprzednio 65% pacjentek, a 18% chorych przyjmowało taksany w terapii adjuwantowej. Ponad 43% pacjentek miało przynajmniej 3 lokalizacje choroby przerzutowej. Głównym punktem końcowym oceny był czas do progresji choroby, który okazał się znamienne dłuższy w grupie z bewacizumabem (11,4 vs 6,11 mies.; HR 0,51; 95%CI: 0,43–0,62; $p<0,0001$). Dwukrotne wydłużenie czasu do progresji zaobserwowano u 484 pacjentek, co stanowi blisko 70% grupy badanych. Korzyść z wydłużenia czasu wolnego od progresji choroby zaobserwowano we wszystkich analizowanych podgrupach. Znaczący w dalszej analizie danych okazał się brak istotnych różnic w odpowiedziach obiektywnych, w grupach zróżnicowanych pod względem wieku, statusu receptorowego, otrzymywanej uprzednio terapii uzupełniającej oraz jej rodzaju, a także liczbie zmian przerzutowych czy czasu do nawrotu choroby po leczeniu uzupełniającym. Dwukrotnie więcej pacjentek uzyskało korzystną odpowiedź na leczenie w grupie z bewacizumabem (29,9 vs 13,8%; $p<0,0001$), w tym z mierzalną chorobą (37,7 vs 16%; $p<0,0001$). Końcowa analiza wykazała zbliżony czas całkowitego przeżycia u chorych w obu badanych grupach (28,4 vs 25,2 mies. dla paklitakselu w monoterapii). Profil toksyczności różniący obie badane grupy obejmował głównie incydenty zakrzepowe oraz krwawienia. Zanotowano również nadciśnienie tętnicze w 15% przypadków w 3. stopniu oraz białkomocz u 2,4% pacjentów w 3. i 4. stopniu toksyczności. Zanotowano większy odsetek neutrocytozy w 3. stopniu u osób otrzymujących leczenie skojarzone – bewacizumab z paklitaksem, najprawdopodobniej w związku z dłużej trwającym leczeniem w tej grupie pacjentów.

Badanie ECOG 2100 wykazało znamienne korzyść z zastosowania bewacizumabu w połączeniu z paklitaksem w leczeniu pierwszej linii miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. W badaniu z kapecytabiną wykazano, iż nie ma znamienych korzyści z kontynuowania terapii bewacizumabem po progresji choroby.

Inne badanie kliniczne II fazy, oceniające skojarzenie bewacizumabu z inhibitorem aromatazy – letrozolem, przeprowadzone w grupie 37 chorych, wykazało korzystny wskaźnik obiektywnych odpowiedzi w postaci PR u 3 chorych oraz SD u 14 chorych [12]. W oparciu o powyższe zachęcające wyniki zaprojektowano dalsze badania, łączące leczenie hormonalne z bewacizumabem w rozsiały raku piersi, które obecnie trwają.

Interesujące są również wyniki badania klinicznego, w którym połączono bewacizumab z chemioterapią metronomową. Leczenie cytotoksyczne niskimi dawkami – cyklofosfamid 50 mg/dobę oraz metotreksat 2,5 mg 2 razy dziennie 2 razy w tyg. – potwierdziło skuteczność w monoterapii, gdzie osiągnięto zysk kliniczny rzędu 10%. W połączeniu z bewacizumabem wskaźnik odpowiedzi zwiększył się do 30%, a czas do progresji wydłużył się o 6 mies. [13]. Wykorzystanie niskich dawek chemioterapii w hamowaniu angiogenezy jest związane z hipotezą dotyczącą stymulowania endogennych białek antyangiogennych. Wykazano na modelu eksperymentalnym myszy SCID znaczący wzrost poziomu trombospondyny 1 – znanego endogennego inhibitora angiogenezy – pod wpływem podawanych metronomowych dawek chemioterapii [14].

Inhibitory kinaz tyrozynowych dla VEGFR

Wśród innych metod blokowania angiogenezy w raku piersi znaczące miejsce zajmują inhibitory kinaz tyrozynowych dla VEGFR. Te drobne cząsteczki mają zdolność przerywania sygnałów płynących od receptora do wnętrza komórki. Leki, takie jak sunitinib czy sorafenib potwierdziły swoją znaczącą aktywność w leczeniu innych nowotworów, głównie raka nerki, szczególnie związanego z wysoką aktywnością angiogenezy.

Sunitinib (SU11248), badany w leczeniu raka piersi, charakteryzuje się wielokierunkowym działaniem poprzez blokowanie aktywności receptora dla VEGF, płytkowego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor* – PDGF), genu *fms*-podobnej kinazy tyrozynowej 3 (ang. *fms-related tyrosine kinase 3* – FLT3) oraz c-KIT. W próbie klinicznej II fazy, przeprowadzonej w grupie 64 pacjentów z przerzutowym rakiem piersi, zastosowano dawkę 50 mg dziennie przez 4 tyg. z następową 2-tygodniową przerwą [15]. Uzyskano 11% odpowiedzi obiektywnych, w tym 5% stabilizacji trwających ponad 6 mies. Profil toksyczności był odmienny od obserwowanego w leczeniu bewacizumabem, z dominacją objawów mielosupresji w postaci granulocytopenii 3. stopnia u 34% chorych oraz matoptykowości w stopniu 2. i 3. u 19% pacjentów.

Sorafenib (BAY 43-9006) wykazuje również wielokierunkowy wpływ na hamowanie angiogenezy poprzez blokowanie receptorów VEGFR2, FLT3, PDGFR oraz receptora 1 czynnika wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor 1* – FGFR1). W badaniu II fazy u pacjentek z uprzednio leczonym przerzutowym rakiem piersi, sorafenib w monoterapii nie potwierdził swojej skuteczności [16].

Aksitinib (AG-013736), inny inhibitor kinazy tyrozynowej dla VEGFR, we wstępnym badaniu I fazy wykazał aktywność w skojarzeniu z docetaksem w leczeniu przerzutowego raka piersi [17]. Obecnie jest prowadzone badanie II fazy z aksitinibem, którego wstępne wyniki zostały zaprezentowane na dorocznym zjeździe ASCO 2007 [18]. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że korzystnie wydłuża czas do progresji choroby oraz na wzrost odsetka obiektywnych odpowiedzi, przy zachowanym akceptowalnym profilu toksyczności w ramieniu badanym.

Terapia antyangiogenna we wczesnym raku piersi – przegląd badań klinicznych

Obiecujące efekty uzyskane w badaniu ECOG 2100 pozwoliły na opracowanie badań z randomizacją z zastosowaniem bewacizumabu w leczeniu chorych z rakiem piersi we wczesnym stadium. Założenia powyższych badań oparto na hipotezie Folkmana, dotyczącej istnienia ścisłego związku pomiędzy wzrostem i tworzeniem przerzutów odległych a aktywnością angiogenezy w guzie. Wobec tej tezy szczególne znaczenie zyskuje zastosowanie terapii antyangiogennej u chorych we wczesnych stadiach choroby, z wysokim ryzykiem nawrotu i potencjalną obecnością mikroprzerzutów. Takie znaczenie zastosowania bewacizumabu uwzględniono w obecnie trwającym badaniu II fazy ECOG 2104. W próbie tej pacjentki otrzymują chemioterapię wg schematu dokсорubicyna 60 mg/m², z cyklofosfamidem 600 mg/m², z następowym paklitaksem 175 mg/m² w połączeniu z bewacizumabem w dawce 10 mg/kg co 14 dni od momentu zastosowania 1. cyklu AC lub od chwili podania paklitakselu. Po zakończeniu chemioterapii w pierwszym ramieniu chore będą kontynuowały przyjmowanie bewacizumabu do 18 podań, a w drugim ramieniu do łącznie 22 podań wg tego samego schematu dawkowania. Ocenie zostanie poddany czas do progresji choroby, a także wpływ powyższego leczenia na pracę serca w ocenie echokardiograficznej. Inne badanie kliniczne z randomizacją, E5103 w założeniach oparte na badaniu E2104, planowo z 20-krotnie większą grupą badaną – 4950 pacjentek, rozpoczęto w 2006 r. W projekcie uwzględniono 3 ramiona terapeutyczne z chemioterapią uzupełniającą wg schematu – AC razy 4 z następowym paklitaksem w 12 podaniach cotygodniowo, z dodaniem bewacizumabu do ramienia 2. i 3. z jednoczesną chemioterapią, z kontynuacją przyjmowania bewacizumabu po chemioterapii w ramieniu 3. w 10 podaniach co 3 tyg.

Ze względu na stałe trudności w określeniu optymalnego czasu trwania terapii antyangiogennej, zaplanowano również dalsze badania z bewacizumabem, obejmujące różne okresy stosowania leczenia – 6 i 12 mies.

Równie istotnym zagadnieniem jest stosowanie terapii antyangiogennej u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu choroby po chemioterapii neoadjuwantowej. Dla tej grupy chorych zaplanowano podawanie bewacizumabu przez 12 mies.

Obiektywne korzyści uzyskane ze stosowania chemioterapii metronomowej w połączeniu z bewacizumabem w przerzutowym raku piersi pozwoliły na zaprojektowanie podobnych badań z randomizacją z udziałem chorych z wczesną postacią tego nowotworu.

Nowe kierunki w antyangiogenym leczeniu raka piersi

Trwające badania kliniczne dotyczące hamowania angiogenezy w raku piersi obejmują szczególnie interesujące zagadnienie łączenia przeciwciał monoklonalnych z inhibitorami kinaz tyrozynowych dla VEGFR. Konstruowanie powyższych schematów leczenia jest związane z potencjalnym zwiększeniem efektywności terapii antyangiogennych o różnych punktach uchwytu. Trwają badania dotyczące skojarzenia bewacizumabu z sutinibem oraz z sorafenibem w terapii chorych z przerzutowym rakiem piersi.

Potencjalnie korzystne połączenie przeciwciał monoklonalnych dla różnych punktów uchwytu – bewacizumabu z trastuzumabem – zostało oparte na wykazaniu działania antyangiogenne u chorych leczonych terapią skierowaną przeciwko HER2 [19]. Potwierdzono to zjawisko w badaniach przedklinicznych, obrazujących efekt hamowania ekspresji VEGF poprzez blokowanie receptora HER2 [20]. Bewacizumab w połączeniu z trastuzumabem w badaniach I fazy przyniósł obiecujące wyniki [21]. Obecnie prowadzone jest badanie randomizowane III fazy (AVEREL), oceniające efektywność połączenia bewacizumabu ze schematem zawierającym trastuzumab z docetakselem u chorych z pierwotnie nieleczonym przerzutowym rakiem piersi. Bewacizumab będzie podawany do czasu progresji choroby w dawce 15 mg/kg co 3 tyg. Głównym punktem końcowym dla powyższego badania jest określenie czasu do progresji choroby.

Podsumowanie

Obecnie w leczeniu raka piersi są stosowane różne leki o określonym, molekularnym punkcie uchwytu, takie jak tamoksyfen, inhibitory aromatazy czy trastuzumab. Leczenie celowane powinno spełniać dwa podstawowe kryteria. Po pierwsze – posiadać dostępną w praktyce klinicznej powtarzalną metodę oceny celu danej terapii. Po drugie – zastosowanie leczenia celowanego musi współgrać z określoną odpowiedzią kliniczną. Dobrym przykładem takiej terapii jest leczenie trastuzumabem. Dla tego leku czynnikiem predykcyjnym jest nadekspresja receptora HER2 oceniona w badaniu immunohistochemicznym lub amplifikacji jego genu w metodzie hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ*. Określenie celu terapii pozwala przewidzieć odpowiedź na zastosowane leczenie. W przypadku przeciwciała monoklonalnego anty-VEGF, jak dotąd nie są znane czynniki predykcyjne, pozwalające określić grupę chorych, którzy w sposób szczególnie odnieśliby korzyści z jego zastosowania. Dotychczasowe badania nad określeniem znaczenia poziomu naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu, polimorfizmu tego czynnika oraz ekspresji jego receptora w komórkach guza, wciąż budzą nadzieję na optymalne zastosowanie terapii antyangiogennej. W badaniach klinicznych w leczeniu raka jelita grubego, mimo uzyskania znaczącego zysku terapeutycznego z zastosowania bewacizumabu, nie określono prostej zależności między poziomem ekspresji VEGF a odpowiedzią na leczenie. W tym celu wskazane jest przeprowadzenie retrospektywnej analizy genów techniką mikromacierzy, z dostępnego materiału tkankowego z dotychczasowych badań klinicznych. Analiza ta budzi wielkie nadzieje na określenie algorytmu kwalifikacji pacjentów do leczenia antyangiogenne.

Innym problemem związanym z terapią antyangiogenną jest określenie optymalnej metody oceny odpowiedzi na powyższe leczenie. Jak wiadomo, klasyczne metody oceny obrazowej w skali RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) czy WHO nie wydają się właściwe, głównie ze względu na znacząco odmienny od chemioterapii typ odpowiedzi na leczenie antyangiogenne. Dotychczasowe badania eksperymentalne nad oceną zmian w krążeniu krwi w obrębie guza metodą rezonansu magnetycznego czy tomografii komputerowej nie przyniosły jednoznacznych wyników. Obecnie trwają prace nad szczegółową oceną różnych parametrów związanych z krążeniem krwi w obrębie guza. Zagadnienie to dotyczy analizy krążących biomarkerów związanych z wrażliwością lub opornością na zastosowane leczenie antyangiogenne. Badane są zmiany ilościowe w zakresie krążących komórek nowotworowych czy komórek śródbłonka naczyń krwionośnych oraz ich związek z odpowiedzią na leczenie antyangiogenne.

Należy pamiętać, że terapia antyangiogenna znalazła już miejsce w leczeniu raka piersi. Pozytywne wyniki badania klinicznego E2100 pozwoliły na zarejestrowanie w Unii Europejskiej bewacizumabu w schemacie z paklitakselem w terapii pierwszego rzutu przerzutowego raka piersi. Otworzyło to możliwości do projektowania dalszych badań nad zastosowaniem terapii antyangiogennych zarówno w przerzutowym, jak i wczesnym raku piersi. Ich wyniki powinny być wkrótce znane.

Piśmiennictwo

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-86.
2. Senger DR, Perruzzi CA, Feder J, Dvorak HF. A highly conserved vascular permeability factor secreted by a variety of human and rodent tumor cell lines. *Cancer Res* 1986; 46: 5629-32.
3. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246: 1306-9.
4. Toi M, Inada K, Suzuki H, Tominaga T. Tumor angiogenesis in breast cancer: its importance as a prognostic indicator and the association with vascular endothelial growth factor expression. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 193-204.
5. Gasparini G, Toi M, Miceli R, et al. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase in patients with node-positive breast cancer treated with either adjuvant chemotherapy or hormone therapy. *Cancer J Sci Am* 1999; 5: 101-11.
6. Yen L, You XL, Al Moustafa AE, Batist G, Hynes NE, Mader S, Meloche S, Alaoui-Jamali MA. Heregulin selectively upregulates vascular endothelial growth factor secretion in cancer cells and stimulates angiogenesis. *Oncogene* 2000; 19: 3460-9.
7. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nature Med* 2002; 7: 987-9.
8. Sweeney CJ, Miller KD, Sissons SE, Nozaki S, Heilman DK, Shen J, Sledge GW Jr. The antiangiogenic property of docetaxel is synergistic with a recombinant humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor or 2-methoxyestradiol but antagonized by endothelial growth factors. *Cancer Res* 2001; 61: 3369-72.
9. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485-93.
10. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. A randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 792-9.
11. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy

- for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100). Presented at the 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, Texas, December 8–11, 2005.
12. Traina TA, Rugo H, Caravelli JF, et al. Letrozole (L) with bevacizumab (B) is feasible in patients (pts) with hormone receptor-positive metastatic breast cancer (MBC). ASCO Meeting Abstracts 2006; 24: 3050.
 13. Burstein HJ, Spigel D, Kindsvogel K, et al. Metronomic chemotherapy with and without bevacizumab for advanced breast cancer: a randomized phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (suppl 1): S6.
 14. Bocci G, Francia G, Man S, Lawler J, Kerbel RS. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 12917-22.
 15. Miller KD, Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Pegram MD, Eisenberg PD, Collier M, Adams BJ, Baum CM. Phase II study of SU11248, a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor (TKI), in patients (pts) with previously treated metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 563.
 16. Moreno-Aspitia A, Hillman DW, Wiesenfeld M, Hobday TJ, Rowland KM, Northfelt DW, Tenner KS, Palmieri FM, Perez EA. BAY 43-9006 as single oral agent in patient with metastatic breast cancer previously exposed to anthracycline and/or taxane. *J Clin Oncol* 2006; 24 Suppl: 18S.
 17. Rugo HS, Stopeck A, Badorf A, et al. A phase I/II study of AG-013736, an oral antiangiogenic agent, in combination with docetaxel in patients with metastatic breast cancer (MBC). *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94 (suppl 1): S62.
 18. Rugo HS, Stopeck A, Joy A, et al. A randomized, double-blind phase II study of the tyrosine kinase inhibitor (TKI) Axitinib (AG-013736) in combination with docetaxel (DOC) compared to DOC plus placebo (PL) in metastatic breast cancer (MBC). Presented at 43rd Annual ASCO Meeting; June 1-5 2007. Chicago, Illinois. *J Clin Oncol* 2007; 25 Suppl: 18S.
 19. Konecny GE, Meng YG, Michael Untch M, et al. Association between HER-2/*neu* and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 1706-16.
 20. Laughner E, Taghavi P, Chiles K, Mahon PC, Semenza GL. HER2 (*neu*) signaling increases the rate of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) synthesis: novel mechanism for HIF-1-mediated vascular endothelial growth factor expression. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 3995-4004.
 21. Pegram M, Yeon C, Durna LN, et al. Phase I combined biologic therapy of breast cancer using 2 humanized monoclonal antibodies directed against Her2 proto-oncogene and vascular endothelial growth factor. 2004 San Antonio Breast Cancer Symposium 2004. *Breast Cancer Res* 2004; 88 Suppl: aS 124.

Adres do korespondencji

lek. **Małgorzata Stelmaszuk**
Klinika Onkologii
Wojskowy Instytut Medyczny
ul. Szaserów 128
00-909 Warszawa
tel. +48 22 681 72 00
e-mail: mastelmaszuk@wp.pl