

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. Борисов

Онкологический клинический диспансер №1, Москва

CONTEMPORARY TRENDS IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

V.I. Borisov

Oncologic clinical dispensary №1, Moscow

Contemporary trends in the treatment of metastatic breast cancer are reviewed in the article: among them is so called targeted therapy. The main distinction of the targeted therapy is the maximum effect on tumor cell, at the same time minimum influence on normal tissues is exerted. The author describes conservative approaches to the treatment of patients with metastatic breast cancer, the most effective schemes of drug therapy and basic prognostic factors affecting the choice of treatment tactics of patients with metastatic breast cancer. Besides, the randomized clinical trials addressing the current trends in the treatment of metastatic breast cancer are evaluated.

За последние два десятилетия в медицинской науке, и в частности в онкологии, отмечены значительные достижения в области молекулярной биологии, расшифровке генов, факторов роста, белков, участвующих в трансдукции сигналов и апоптоза, что в конечном итоге позволило создать новое направление в лечении злокачественных опухолей — так называемую таргетную терапию (от англ. target — мишень).

Не касаясь терминологических споров, следует констатировать, что уже внедренные в клиническую практику, а также синтезируемые новые оригинальные лекарственные средства из этой группы направлены на тончайшие молекулярные механизмы жизнедеятельности опухолевой клетки [1—4].

До сих пор неясен механизм метастазирования при злокачественных опухолях. Известно, что при локальных формах рака молочной железы (РМЖ) T1—2N0M0 у 10—20% больных развиваются метастазы в отдаленные органы и ткани в течение 2—3 лет после радикальной операции. Более того, у 30—40% больных с T2—3N1—2M0 метастазы диагностируют в сроки 5—10 лет и более [5—8].

Исследования последних лет показали, что не все клетки первичной опухоли могут давать метастазы. По данным Н.М. Аничкова, лишь 0,05% опухолевых клеток обладают метастатическим потенциалом, т.е. 1 из 2000 клеток [5].

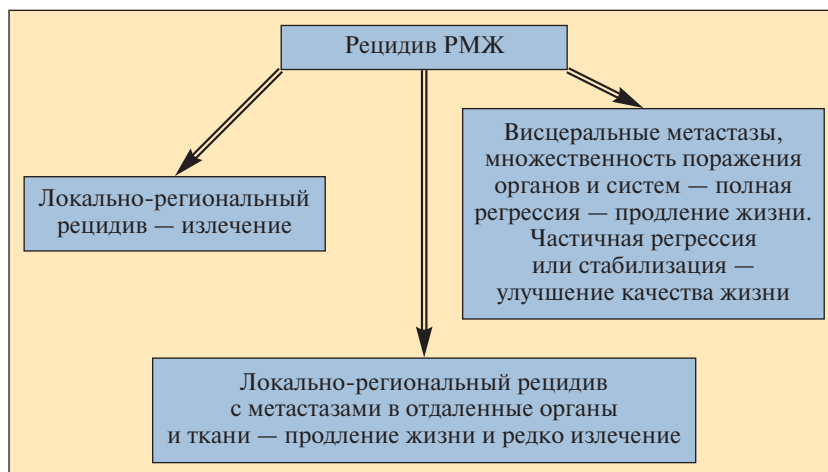
В связи с изложенным остаются сложными и пока не решенными вопросы послеоперационной адъювантной химио-гормонотерапии РМЖ, так как

значительного увеличения процента излеченных больных не достигнуто [6].

Внедрение в клиническую практику новых таргетных препаратов для лечения РМЖ, а в некоторых случаях не всегда их оправданное назначение, может дискредитировать новое перспективное направление в лечении злокачественных опухолей. До сих пор наиболее эффективным методом лечения метастатического РМЖ (МРМЖ) остается лекарственная терапия, включающая цитостатики, гормоны и таргетные препараты.

Современные возможности консервативных методов лечения РМЖ в зависимости от распространенности опухоли представлены на рисунке.

В настоящее время для лечения РМЖ используют большое число различных противоопухолевых препаратов. Наиболее эффективные схемы лекарственной терапии представлены в табл. 1.



Локализация опухоли молочной железы
и эффективность лекарственной терапии



Таблица 1. Современные эффективные схемы лекарственной терапии МРМЖ (сводные данные, 2007 г.)

Название схемы	Лечебный эффект, %
CMF	50—90
CAF	
FEC	
Таксаны + антрациклины	
Таксаны + винорельбин	
Таксаны + кселода	
Таксаны + гемзар + эпирубицин (GET)	
Таксаны + герцептин	
Кселода + герцептин	
Навельбин + герцептин	
Карбоплатин + герцептин	
Винорельбин + кселода	
Гормональные препараты (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, релизинг-гормоны, прогестины)	

Лечение больных МРМЖ должно быть индивидуализировано с учетом основополагающих факторов прогноза. К ним относят возраст больных, наличие или отсутствие гормональных рецепторов в опухоли, распространенность и локализацию метастазов, обязательное определение экспрессии Her-2/neu и т.д. (табл. 2).

Таким образом, в зависимости от наличия тех или иных факторов прогноза течения заболевания назначают химио- или гормонотерапию.

Общая эффективность гормональных препаратов представлена в табл. 3.

Клиническая эффективность антиэстрогенов тамоксифена, фазлодекса, ингибиторов

и активаторов ароматазы колеблется в пределах 60—70%. Полная и частичная регрессия опухоли встречается значительно реже и составляет 20—30%.

Эпидермальный фактор роста (EGF) — один из онкогенов, экспрессию которых наблюдают при многих злокачественных опухолях. Было показано, что при РМЖ у 20—30% больных имеет место гиперэкспрессия белка Her-2/neu, относящегося к семейству рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). Гиперэкспрессия Her-2/neu у больных РМЖ приводит к быстрому развитию рецидива болезни, более частому метастазированию в головной мозг и уменьшению времени общей выживаемости, т.е. к ухудшению отдаленных результатов лечения.

Было синтезировано гуманизированное моноклональное антитело, которое непосредственно связывается с рецептором Her-2/neu [9, 10].

Гиперэкспрессия Her-2/neu является абсолютным показанием к назначению герцептина (трастузумаба) больным РМЖ.

Лечебная эффективность герцептина зависит от степени экспрессии Her-2/neu, наиболее высокая она у пациенток с уровнем экспрессии (+++) при ИГХ (имунногистохимический метод) или при наличии амплификации гена Her-2, определяемой по методу FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*).

Таблица 2. Факторы прогноза при выборе лечебной тактики у больных МРМЖ

Общая характеристика	Химиотерапия	Гормонотерапия
Симптомы	Выраженные, клинические	Клинические (отсутствуют или слабо выражены)
Локализация метастазов	Внутренние органы	Лимфатические узлы, мягкие ткани и кости
Менструальный статус и возраст	Молодой возраст, менструальная функция сохранена	Пожилой и старческий возраст и глубокая постменопауза
Содержание рецепторов стероидных гормонов	Отсутствуют или очень низкие (ER-, PgR-)	Высокое (ER+, PgR+)
Безрецидивный интервал с момента установления диагноза до клинического проявления метастазов	Короткий (менее 12 мес)	Длительный (более 2 лет)
Предшествующая терапия и ее эффективность	Гормонотерапия 1-й линии (неэффективна)	Гормонотерапия 1-й линии (эффективна) Гормонотерапия 2—3-й линии

Таблица 3. *Объективный эффект гормонотерапии и длительность ремиссии (сводные данные, 2006 г.)*

Препарат	Полная и частичная регрессия, %	Лечебный эффект Контроль заболевания, %	Время до прогрессирования, мес
Тамоксифен	17,0—32,0	45,6—55,0	5,6—8,3
Анастрозол	21,1—34,0	59,1—82,0	8,3—12,3
Летрозол	19,1—30,0	27,0—49,0	9,4
Экземестан	44,2	71,6	10,9
Фазлодекс	33,2—44,3	57,1—67,9	8,2—11,4

Эффективность герцептина в монотерапии и в комбинации с противоопухолевыми препаратами представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, в монотерапии эффективность герцептина невысока и не превышает 15—35%. Взаимодействие эффективных противоопухолевых препаратов и герцептина позволяет добиться эффекта у 50—60% больных с медианой времени до прогрессирования до 11 мес и общей выживаемостью до 31 мес.

Тем не менее сочетание антрациклинов, обладающих кардиотоксичностью, и герцептина, который вызывает осложнения со стороны сердечной мышцы вплоть до острой сердечной недостаточности, не позволяет рекомендовать эту схему лечения для широкого практического применения.

Заслуживают внимания сообщения о высокой эффективности комбинаций герцептина с таксанами, винорельбином, кселодой, не обладающих кардиотоксичностью.

На ASCO (2006) были представлены результаты лечения МРМЖ с использованием паклитаксела, карбоплатины и герцептина (табл. 5) [16].

В соответствии с данными табл. 5, эффективность предложенной схемы не уступает схемам, включающим антрациклиновые антибиотики, а по медиане до прогрессирования и общей выживаемости даже превосходит их.

В рандомизированном исследовании М. Marty и соавт. [14] у больных МРМЖ 1-й группы проводили терапию доцетакселом — 100 мг/м² в/в, 6 циклов и герцептином — 4 мг/кг (начальная доза), затем 2 мг/кг 1 раз в 7 дней. Во 2-й группе больным была назначена монотерапия доцетакселом в аналогичной дозе. При прогрессировании процесса у пациенток 2-й группы применяли герцептин. Из 92 больных, получавших герцептин и таксотер, общий объективный эффект наблюдали у 62% с общей выживаемостью 31,2 мес. Кроме того, 28 пациенток живут более 3 лет без рецидива болезни. В группе из 94 больных, получавших таксотер, объективный ответ зарегистрирован в 34% случаев, общая выживаемость составила 22,7 мес (разница статистически значима).

Таким образом, применение герцептина и таксотера позволяет добиться эффекта у 62% больных с длительностью жизни до 31,2 мес,

Таблица 4. *Эффективность герцептина при МРМЖ*

Источник, год	Схема лечения	Число больных	Статус Her-2	Лечебный эффект, %	Медиана до прогрессирования, мес	Общая выживаемость, мес
М. Cobleigh и соавт., 1999, II фаза [11]	H	222	2 или 3+	15	9,1	13,0
С. Vogel и соавт., 2002, II фаза [12]	H	114	2 или 3+ FISH+	26 35	3,8	24,4
D. Slamon и соавт., 2001 [13]	AC→P + H AC→P	469	2 или 3+	50 32	7,4 4,6	25,1 20,3
М. Marty и соавт., 2005, [14]	D + H D	186	3+	61 34	11,7 6,1	31,2 22,7
2004 [15]	T + H P + H	128 308	3+ 3+	47,6 51,6	— —	21,2 Не достигнута

Примечание. Здесь и в табл. 5: H — герцептин, P — паклитаксел, A — доксорубин, C — циклофосфан, D — доцетаксел, T — таксотер.

Таблица 5. Эффективность герцептина, паклитаксела и карбоплатина при МРМЖ с гиперэкспрессией Her-2 (ASCO, 2006 г.)

Показатель	ИГХ 2+/3+ HCP (n=93) HP (n=95)		ИГХ 3+ HCP (n=62) HP (n=63)	
Полный или частичный эффект, %	52	36	57	37
Медиана времени до прогрессирования, мес	10,7	7,0	14,0	7,1
Медиана общей выживаемости, мес	36	32	42	26

Примечание. Н — 4 мг/кг → 2 мг/кг капельно 1 раз в 7 дней; С — АUC 6 1 раз в 3 нед; Р — 175 мг/м² 1 раз в 3 нед.

при этом 30,4% из них переживают 3-летний рубеж.

Ранее проведенные клинические исследования указывали на более высокую эффективность комбинации таксанов и герцептина при МРМЖ у больных с гиперэкспрессией Her-2.

В рандомизированном исследовании Н. Burstein и соавт. сравнивалась эффективность 2 комбинаций герцептина с таксанами и винорельбином в 1-й линии у больных с гиперэкспрессией Her-2 (ИГХ 3+ или FISH+). В исследование были включены 85 больных МРМЖ. В 1-й группе вводился винорельбин в дозе 25 мг/м² еженедельно, во 2-й — паклитаксел 80 мг/м² или доцетаксел — 35 мг/м² 1 раз в 7 дней. Герцептин в обеих группах применяли в стандартном еженедельном режиме. Полная и частичная регрессия составила 66 и 58% соответственно, медиана времени до прогрессирования — 8,5 и 6 мес. На основании полученных данных установлено, что винорельбин не уступает по своей эффективности таксанам в 1-й линии лечения МРМЖ [17].

Заслуживает внимания и другое сообщение о высокой эффективности при метастазах РМЖ герцептина и винорельбина. Авторы использовали навельбин в дозе 30 мг/м² в/в 1 раз в 7 дней и герцептин в стандартном режиме у 69 больных. Частота объективного эффекта составила 61%, контроль заболевания зарегистрирован в 79% случаев. Медиана длительности ремиссии была равна 12 мес. Отсутствие рецидива болезни в течение 1 года выявлено у 39% больных. Следует отметить, что ранее 65,2% больных в пред- или послеоперационном периоде получали антрациклины в комбинации с таксанами или другими цитостатиками. Кроме того, в этой группе в 55,1% случаев были выявлены метастазы в печень и в 29% — в легкие [18].

Следовательно, комбинация винорельбина и герцептина весьма эффективна у больных с множественными висцеральными метастазами, ранее получавших антрациклины и таксаны.

Переносимость была удовлетворительной: в 17% случаев отмечена нейтропения III—IV сте-

пени, в 2% — фебрильная нейтропения. Нейропатия имела место у 4% пациенток. Сердечная патология проявлялась снижением левожелудочкового выброса и исчезла после отмены препарата у 3 больных; только у 1 пациентки наблюдали выраженную дисфункцию сердечной деятельности.

G. Shaller и соавт. [19] 27 пациентам с висцеральными метастазами РМЖ, в том числе в печень (46%), назначали кселоду в дозе 1250 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день и герцептин — 4 мг/кг, затем 2 мг/кг 1 раз в 7 дней. Курсы повторялись каждые 3 нед. Ранее больным было проведено 2 линии химиотерапии таксанами и антрациклинами. Непосредственный лечебный эффект отмечен у 60% пациенток, из них у 20% — полная регрессия опухоли. Медиана времени до прогрессирования составила 7 мес, общая выживаемость — 22,2 мес.

Учитывая высокую эффективность антрациклинов при РМЖ и их кумулятивную кардиотоксичность в плане снижения риска развития кардиотоксичности представляет интерес пегилированный липосомальный доксорубин, который обладает меньшей кардиотоксичностью, чем доксорубин, за счет более медленного высвобождения из липосом. Период полувыведения липосомального доксорубина — 72 ч. При в/в введении доксорубина этот период равен 10 мин. В результате более медленного поступления в общий кровоток и низкой концентрации снижается токсическое воздействие доксорубина на кардиомиоциты [20].

S. Chia и соавт. провели II фазу исследования по изучению эффективности и токсичности липосомального доксорубина келикса и герцептина у 30 пациенток. Келикс вводили в дозе 50 мг/м² в/в 1 раз в 7 дней, курс лечения — 4 нед. Герцептин применялся в стандартном еженедельном режиме. Общая эффективность, полная и частичная регрессия метастазов наблюдались у 52% больных, и в 38% случаев наступила стабилизация процесса. Медиана времени до прогрессирования составила 12 мес. Бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка зарегист-



рировано у 10% больных. Не зарегистрировано ни одного случая развития сердечной недостаточности [21].

Таргетные препараты привлекают все более пристальное внимание исследователей своим необычным, весьма сложным механизмом действия, мало предсказуемой пока эффективностью и небольшой токсичностью. В настоящее время проводят широкие клинические испытания нового ингибитора тирозинкиназ EGFR и Her-2 лапатиниба, который является пероральным обратимым ингибитором тирозинкиназ двух представителей семейства рецепторов EGF (EGFR и Her-2) [22].

Первоначальные исследования лапатиниба в дозе 1500 мг/сут у больных МРМЖ при прогрессировании на фоне герцептинсодержащих режимов позволили добиться эффекта у 9% пациенток [23].

В рандомизированном исследовании III фазы изучали эффективность комбинации лапатиниба с кселодой по сравнению с монотерапией кселодой у 399 больных после прогрессирования на фоне герцептинсодержащих комбинаций. Сочетание лапатиниба и кселоды по сравнению с одной кселодой позволило добиться увеличения времени до прогрессирования — 27,1 и 18,6 мес соответственно. Следует подчеркнуть, что объективный эффект отмечен только в группе больных с гиперэкспрессией Her-2. Пациенты с Her-2-негативными рецепторами на терапию лапатинибом не отвечали [24, 25].

Представляет несомненный интерес исследование [26], в котором действие лапатиниба в комбинации с паклитакселом сравнивали с монотерапией паклитакселом в 1-й линии при неизвестном или негативном Her-2 РМЖ. Лапатиниб применяли в дозе 1500 мг/сут и паклитаксел — 175 мг/м² каждые 3 нед. В исследование были включены 293 и 286 пациенток соответственно. После выполненного тестирования на экспрессию Her-2 выявлено, что у 52 (19%) больных в группе применения сочетания лапатиниб + паклитаксел и у 39 (15%) в группе монотерапии имела место экспрессия Her-2. У пациенток с гиперэкспрессией Her-2 был проведен анализ эффективности. Медиана времени без прогрессирования составила 7,9 и 5,2 мес и медиана общей выживаемости — 24,0 и 19,0 мес соответственно. Таким образом, лечение лапатинибом в комбинации с паклитакселом обладает большей эффективностью по сравнению с применением только паклитаксела.

В злокачественных опухолях отмечают повышенный уровень стимуляторов ангиогенеза, к которым относятся VEGF, bFGF, тимидинфосфоорилаза, ангиогенин и др., и в то же время уровень эн-

догенных ингибиторов ангиогенеза снижен [27]. Гиперэкспрессия VEGF обнаруживается в 55—95% случаев РМЖ и сопровождается сокращением безрецидивной и общей выживаемости [28]. Повышенный уровень VEGF может способствовать развитию резистентности опухоли к химиогормонотерапии РМЖ.

Бевацизумаб (авастин) — химерные человеческие рекомбинантные антитела против VEGF. Разработаны два режима применения авастина: 5 мг/кг в/в каждые 2 нед и 7,5—10 мг/кг в/в каждые 3 нед.

Эффективность авастина в монотерапии была оценена у 75 больных МРМЖ, резистентных к антрациклинам и таксанам. Непосредственный лечебный эффект был достигнут у 7,3% пациенток, время до прогрессирования составило 5,6 мес [29]. В рандомизированном исследовании III фазы изучали комбинацию авастина и кселоды по сравнению с монотерапией кселодой у больных МРМЖ. Авастин вводился в/в в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед, кселода — в дозе 2500 мг/м² дважды в день в течение 14 дней в 3-недельном цикле. В другой группе кселоду назначали в аналогичном режиме. В исследование были включены 462 пациентки. Объективный эффект отмечен у 30,2 и 19,1% соответственно. Медиана времени до прогрессирования составила 4,8 и 4,1 мес, общая выживаемость — 15,1 и 14,5 мес. В итоге удалось улучшить только непосредственный эффект, но не удалось добиться повышения безрецидивной и общей выживаемости [30].

Представляет клинический интерес исследование эффективности комбинации авастина и паклитаксела и паклитаксела у больных МРМЖ в 1-й линии терапии. Лечение были подвергнуты 722 больные. Паклитаксел вводили в дозе 90 мг/м² 1 раз в 7 дней в течение 3 нед, авастин — 10 мг/кг каждые 2 нед. Непосредственный лечебный эффект отмечен у 29,9 и 13,8% пациенток соответственно. При этом медиана времени без прогрессирования была статистически выше в группе больных, получавших паклитаксел и авастин, и составила 11,4 по сравнению с 6,1 мес при монотерапии.

В настоящее время изучают также комбинации с включением авастина, герцептина, доцетаксела, летрозолола, винорельбина, эрлотиниба и других препаратов [31].

Таким образом, сегодня лекарственная терапия МРМЖ не только значительно расширила реальные пути для достижения непосредственного лечебного эффекта и улучшения качества жизни, но и позволила добиться 3- и 5-летней выживаемости у значительной части больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарин А.М. Молекулярные мишени современной лекарственной терапии опухолей. XI Российский онкологический конгресс. М.; 2007. с. 10—2.
2. Rueckert S., Ruehe I., Kahlert S. et al. Моноклональные антитела в лечении рака молочной железы: трастузумаб. Фармакотерапия 2006;2:14—24.
3. Барышников А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма. Практик онкол 2003;3:127—31.
4. Slamon D., Godolphin W., Yones L. et al. Studies of the Her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989;244:797—12.
5. Аничков Н.М. Биологические и клинико-морфологические аспекты учения о метастазировании злокачественных опухолей. Мед академ журн 2003;1:3—13.
6. Новик А.В., Моисеенко В.М. Теоретические предпосылки адъювантной терапии злокачественных опухолей. Практик онкол 2007;8(3):109—17.
7. Hart Y.R. Metastasis. Oxford textbook of oncology. 2nd ed. Oxford University Press; 2002. p. 102—13.
8. Летагин В.Я. Опухоли молочной железы. Клиника, диагностика, лечение, прогноз. М.; 2000.
9. Herbst R., Shin D. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumor. Cancer 2002;94:1593—611.
10. Борисов В.И. Современные достижения в лечении рака молочной железы. Маммология 2006;(1):46—53.
11. Cobleigh M. et al. Health related quality life (HRQL) of patients with Her-2 overexpressing metastatic breast cancer (MBC) treated with herceptin (trastuzumab) as a single agent. Proc ASCO 1999;18:abstr 1613.
12. Vogel C., Cobleigh M., Tripathy D. et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of Her-2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2002;20:719—26.
13. Slamon D., Leytand-Yones B., Shak S. et al. Concurrent administration of anti-Her-2 monoclonal antibody and first-line chemotherapy for Her-2 overexpressing metastatic breast cancer. A phase III, multi-national randomized controlled trial. N Engl Med 2001;344:783—92.
14. Marty M., Cogne F., Maraninchi D. et al. Randomised phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment: M77001 Study Group. J Clin Oncol 2005;23(42):65—74.
15. Treatment Options in Early and Late-Stage Breast Cancer. 27th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2004; p. 47—9.
16. Tauer K., Schwarzbach L. et al. Randomized phase II trial of two different schedules of carboplatin and paclitaxel with trastuzumab as first-line treatment for metastatic breast cancer. ASCO 2006:abstr 10697.
17. Burstein H., Keshaviah A. et al. Trastuzumab and vinorelbine or taxane chemotherapy for Her-2 metastatic breast cancer: The TRAVIOTA study. ASCO 2006:abstr 650.
18. Chan A., Petmzelka M., Untch M. et al. Long term survival of vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy for Her-2 positive metastatic breast cancer. ASCO 2005:abstr 587.
19. Schaller G., Bangemann Y., Weber A. et al. Efficacy and safety of trastuzumab plus capecitabine in German multicentre phase II study of pretreated metastatic breast cancer. ASCO 2005:abstr 717.
20. Symon Z., Peyser A., Tzemach D. Selective delivery of doxorubicin to patients with breast carcinoma metastases by stealth liposomes. Cancer 1999;86:72—8.
21. Chia S., Clemons M., Martin L. et al. Pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in Her-2 - overexpressing metastatic breast cancer: a multi-center phase II. Trial J Oncol 2006;24:2171—7.
22. Жукова Л.Г., Личиницер М.Р. Лапатиниб — ингибитор тирозинкиназ EGFR и Her-2: новые перспективы лечения больных с Her-2-положительным раком молочной железы (по материалам ASCO, 2007). Фарматека 2007;18:38—41.
23. Blackwell K., Kaplan E., Franco S. et al. A phase II, open-label, multicenter study of GW572016 in patients with trastuzumab-refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2004;22(14 Suppl).
24. Sherrill B., Allshouse A., Amonkar M. et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWIST) analysis comparing lapatinib plus capecitabine compared to capecitabine for metastatic breast cancer. Proc ASCO 2007:abstr 1026.
25. Geyer C., Forster Y., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for Her-2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2006;355:2733—43.
26. Dileo A., Gomez H., Aziz Z. et al. Lapatinib with paclitaxel compared to paclitaxel as a first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. A phase III randomized, double-blind study of 580 patients. Proc ASCO 2007:abstr 1011.
27. Ferrara N., Gerber H. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003;9:669—76.
28. Harmey Y., Bouchier-Hayes D. Vascular endothelial growth factor, a survival factor to tumour cells: implications for anti-angiogenic therapy. Bioessays 2002;24:280—3.
29. Rugo H. Bevacizumab in the treatment of breast: rationale and current data. The Oncologist 2004;9(Suppl 1):43—9.
30. Miller K., Rugo H. et al. Phase III trial of capecitabine plus bevacizumab versus capecitabine alone in women with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and taxane. Breast Cancer Res Treat 2002;76(Suppl 1):537.
31. Funes H. The role of bevacizumab in breast cancer. 18th Intern Congress on Anti Cancer Treatment. Paris;2007. p. 23,123—9.