

Бевацизумаб при метастатическом и рецидивирующем раке молочной железы: метаанализ рандомизированных исследований

И.В.Колядина, И.В.Поддубная

РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, кафедра онкологии РМАПО, Москва

Несмотря на возможности современной лекарственной терапии, распространенный рак молочной железы (РМЖ) остается в значительной степени инкурабельным с медианой выживаемости 2–3 года от момента постановки диагноза [1]. Существуют данные, что ангиогенез и, в частности, гиперэкспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) играют существенную роль в прогрессии и метастазировании РМЖ [2–5]. VEGF- гликопротеин, продуцируемый как нормальными, так и опухолевыми клетками, играет важную роль в физиологической и патологической регуляции образования новых сосудов [6]. VEGF ингибирует апоптоз эндотелиальных клеток и поддерживает сохранение вновь образованных сосудов опухолей. Семейство VEGF представлено несколькими лигандами (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, PlGF) и рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и др.), каждые из которых имеют особенности связывания [7, 8]. Так, связывание VEGF с рецептором VEGFR-2 ведет к димеризации рецептора, фосфорилированию тирозинкиназы и появлению внутриклеточных сигнальных молекул, которые ответственны за проницаемость, миграцию, пролиферацию и выживаемость клетки [9]. Экспрессия VEGF является важным прогностически неблагоприятным фактором при РМЖ, ассоциированным с низкими показателями общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) [10–12]. Таким образом, VEGF является важной мишенью лекарственного подавления ангиогенеза опухолей.

Бевацизумаб является гуманизированным рекомбинантным моноклональным антителом, специфически блокирующим связывание VEGF с родственными рецепторами [13–15]. В результате исследований I/II фазы изучены эффективность и токсичность монотерапии бевацизумабом у пациенток, ранее получивших лечение по поводу метастатического РМЖ (МРМЖ) [16]. Больные получали бевацизумаб каждые 2 нед внутривенно с эскалацией дозы 3, 10 или 20 мг/кг. В результате исследования выделены дозозамещающие проявления токсичности при дозе 20 мг/кг (гипертензивная энцефалопатия, нефротический синдром, протеинурия и головные боли, ассоциированные с тошнотой и рвотой). Среди других неблагоприятных явлений отмечены гипертензия, астенция, диарея и миалгия. В результате исследования был рекомендован режим монотерапии бевацизумабом в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед, при этом уровень общего ответа составил 9,3% и медиана длительности ответа – 5,5 мес (2,3–13,7 мес). Время до прогрессирования составило 2,4 мес, а медиана ОВ – 10,2 мес [16].

Дальнейшие рандомизированные исследования показали, что добавление бевацизумаба к химиотерапии при МРМЖ демонстрирует увеличение показателей объективного ответа и БРВ. Так, в крупном рандомизированном исследовании III фазы проанализированы эффективность и токсичность монотерапии капецитабином и комбинации бевацизумаба и капецитабина у 462 больных МРМЖ, ранее получавших терапию с включением таксанов и антрациклинов. Капецитабин вводился в дозе 2500 мг/м² в течение 14 сут, с перерывом 7 дней, а бевацизумаб – в дозе 15 мг/кг каждые 3 нед.

Следующим крупным рандомизированным исследованием было исследование Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2100) по изучению эффективности и токсичности комбинации бевацизумаба и паклитаксела по сравнению с монотерапией паклитакселом в первой линии терапии МРМЖ [18]. В исследование были включены

722 пациентки, которые получали паклитаксел в еженедельном режиме 90 мг/м² (3 нед, перерыв 1 нед), бевацизумаб – в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед.

Комбинация бевацизумаба + паклитаксел продемонстрировала преимущество в отношении БРВ (11,8 мес против 5,9 мес, $p < 0,001$), объективного ответа (36,9% против 21,2%). По результатам исследования ECOG 2100 бевацизумаб был разрешен FDA US для первой линии терапии МРМЖ [18].

В двойном слепом рандомизированном исследовании III фазы [19] были проанализированы эффективность и токсичность комбинации доцетаксела и бевацизумаба по сравнению с монотерапией доцетакселом в терапии первой линии рецидивирующего и метастатического HER-2-негативного РМЖ [19]. Доцетаксел вводился в дозе 100 мг/м², а при появлении признаков токсичности доза редуцировалась до 75 и 60 мг/м², бевацизумаб вводился в дозе 7,5 или 15 мг/кг каждые 3 нед. В исследование были включены 736 пациенток из 104 центров в 26 странах. В результате анализа выявлено преимущество комбинированных с бевацизумабом режимов: медиана БРВ составила 8,7 мес (доцетаксел + бевацизумаб 7,5 мг/кг), 8,8 мес (доцетаксел + бевацизумаб 15 мг/кг), 8,0 мес (только доцетаксел); уровень частоты ответа увеличивался с повышением дозы бевацизумаба (44% – контрольная группа, 55% – бевацизумаб 7,5 мг/кг, 63% – бевацизумаб 15 мг/кг).

В дальнейших исследованиях изучили эффективность комбинаций бевацизумаба с другими цитостатиками – пab-паклитакселом, гемцитабином, винорелбином, «метрономной терапии» с включением циклофосфана и метотрексата, капецитабином, антрациклинов [20–23].

В настоящий момент результаты использования комбинаций цитостатиков и бевацизумаба представлены в метаанализе в международных базах данных (PubMed, ISI Thompson, The Cochrane Library). Метаанализ включает данные исследований электронной базы (PubMed – 246 исследований, ISI Thompson – 459 и The Cochrane Library – 18) [24–28]. В метаанализ включены исследования по изучению эффективности использования бевацизумаба в терапии первой и второй линии МРМЖ, причем, большинство пациенток (2646 больных) получали бевацизумаб в комбинации с химиотерапией в первой линии лечения [24–26] и только 517 больных во второй линии лечения [27, 28]. Для оценки эффективности лечения оценивали такие показатели, как БРВ, ОВ и частота объективного ответа на терапию. При сравнении показателей БРВ при использовании комбинации бевацизумаба и химиотерапии по сравнению только с химиотерапией в метаанализе продемонстрировано статистически значимое преимущество использования бевацизумаба [28]. При анализе в подгруппах значительное улучшение показателей БРВ характерно для комбинаций бевацизумаба с таксанами, но не характерно для подгруппы капецитабина (рис. 1). Полученные результаты подтверждают предклинические данные о возможном синергизме между таксанами и бевацизумабом [29]. Следует отметить, что комбинация капецитабина и бевацизумаба в основном применялась в качестве второй линии лечения у пациенток, ранее не ответивших на полученную цитостатическую терапию, что может объяснять низкие показатели эффективности этой комбинации.

Уровень объективного ответа оценивали в пяти крупных рандомизированных исследованиях [24–28]. Согласно представленным данным, добавление бевацизумаба к

Рис. 1. Диаграммы значений БРВ при использовании бевацизумаба и химиотерапии и без него (контрольная группа химиотерапии); диаграммы указывают на предпочтение использования бевацизумаба. В каждом исследовании представлены: отношение рисков (показатель HR), 95% доверительный интервал (95% CI), их суммарное значение.

Исследование

Бевацизумаб + таксаны против таксанов

	HR(95% CI)	Значение %
Pivotal X [25]	0,69 (0,54, 0,88)	17,74
Miller K [18]	0,60 (0,51, 0,71)	23,41)
Robert NJ [26]	0,64 (0,52, 0,79)	20,04
Суммарное значение (I ² =0%; 95% CI: 0–90%, Q test p=0,633)	0,63 (0,56, 0,71)	61,19

Бевацизумаб + капецитабин против капецитабина

Miller KD [27]	0,98 (0,77, 1,25)	17,99
Robert NJ [26]	0,69 (0,56, 0,84)	20,82
Суммарное значение (I ² =80%; 95% CI: 12–95%, Q test p=0,026)	0,82 (0,58, 1,15)	38,81
Обобщенные данные (I ² =65%; 95% CI: 8–87%, Q test p=0,023)	0,70 (0,60, 0,82)	100,00

Добавление бевацизумаба предпочтительнее

Контрольная группа предпочтительнее

Рис. 2. Диаграмма значений уровня объективного ответа при использовании бевацизумаба и химиотерапии и без него (контрольная группа химиотерапии) при распространенном РМЖ; диаграммы указывают на предпочтение использования бевацизумаба. В каждом исследовании представлены: отношения рисков (показатель HR), 95% доверительный интервал (95% CI), их суммарное значение. Исследование Burstein (небольшое рандомизированное исследование II фазы с включением 42 пациентов) не повлияло на конечные результаты представленного метаанализа.

Исследование

Бевацизумаб + таксаны против таксанов

	HR(95% CI)	Значение, %
Pivotal X [25]	1,22 (1,10, 1,36)	22,89
Miller K [18]	1,41 (1,23, 1,63)	17,38
Robert NJ [26]	1,15 (1,03, 1,29)	22,20
Суммарное значение (I ² =61%; 95% CI: 0–89%, Q test p=0,078)	1,25 (1,12, 1,39)	62,42

Бевацизумаб + капецитабин против капецитабина

Miller KD [27]	1,46 (1,20, 1,77)	11,89
Robert NJ [26]	1,18 (1,05, 1,32)	21,39
Суммарное значение (I ² =71%; 95% CI: 0–93%, Q test p=0,065)	1,29 (1,05, 1,59)	33,28

Бевацизумаб + метрономная химиотерапия против метрономной химиотерапии

Burstein [28]	1,49 (1,03, 2,16)	4,24
Обобщенные данные (I ² =47%; 95% CI: 0–79%, Q test p=0,091)	1,26 (1,17, 1,37)	100,00

Контрольная группа предпочтительнее

Добавление бевацизумаба предпочтительнее

химиотерапии увеличивает уровень общего ответа на противоопухолевое лечение, причем как при использовании таксанов и капецитабина, так и при метронуной терапии метотрексатом и циклофосфаном (рис. 2).

Данные относительно эффективности применения бевацизумаба во второй линии терапии МРМЖ весьма ограничены: лишь в одном рандомизированном исследовании III фазы по сравнению эффективности комбинации капецитабина и бевацизумаба и монотерапии капецитабином представлен анализ БРВ [27]. К сожалению, в современной литературе отсутствуют данные об ОВ при использовании бевацизумаба в терапии второй линии МРМЖ. Имеющиеся данные относительно оценки частоты объективного ответа демонстрируют преимущество комбинаций химиотерапии с бевацизумабом как в первой, так и во второй линиях лечения [24–28]. Важность VEGF снижается по мере прогрессирования болезни и наибольшую эффективность анти-VEGF терапии имеют пациентки с ранними стадиями заболевания, что делает целесообразным раннее назначение бевацизумаба для лечения РМЖ [30, 31].

Существуют данные, согласно которым эстроген является потенциальным модулятором ангиогенеза [32, 33] и повышает экспрессию VEGF в клетках. В эксперименте на животных продемонстрировано, что снижение уровня эстрогенов приводит к уменьшению экспрессии VEGF [34–37]. Большинство больных с МРМЖ становятся резистентными к эндокринотерапии, несмотря на изначально благоприятный прогноз [38]. Ретроспективные исследования показали, что высокий уровень VEGF ассоциирован со снижением чувствительности опухоли к эндокринотерапии [12, 39]. Эти данные послужили основанием для применения комбинации бевацизумаба с эндокринотерапией у пациенток с гормоночувствительным МРМЖ. Так, эффективность комбинации бевацизумаба и летрозоло изучена у 43 пациенток в постменопаузе с гормоночувствительным РМЖ [40, 41]. Больные получили в среднем 13 циклов терапии бевацизумаба (15 мг/кг) и ежедневный прием летрозоло в дозе 2,5 мг; частичный противоопухолевый ответ отмечен у 9% больных, и еще 67% пациенток имели стабилизацию болезни на срок не менее 24 нед, а медиана БРВ составила 17,1 мес. Следует подчеркнуть, что комбинированный режим бевацизумаб + летрозол имел благоприятный профиль переносимости.

В другом мультицентровом исследовании II фазы показана возможность комбинированной эндокринотерапии – бевацизумаба и анастрозола, а также бевацизумаба и фулвестранта [42, 43]. Медиана БРВ в группе бевацизумаб + анастрозол составила 16,3 мес, а в группе с фулвестрантом не была достигнута, что подтверждает эффективность и хорошую переносимость комбинированных режимов эндокринотерапии с бевацизумабом у больных с гормоноположительным РМЖ.

Согласно предклиническим данным, экспрессия VEGF ассоциирована с гиперэкспрессией HER-2 [44–46]; пациенты с опухолями, имеющими экспрессию обоих рецепторов, имеют худший прогноз при наличии экспрессии лишь одного из них [47]. Использование трастузумаба приводит к существенному снижению уровня VEGF. В исследовании II фазы включено 37 пациенток с МРМЖ, которым проведена терапия первой линии с включением бевацизумаба 10 мг/кг каждые 2 нед и трастузумаба в еженедельном режиме (4 мг/кг – нагрузочная доза, далее – 2 мг/кг). Уровень общего ответа составил 54%; среди неблагоприятных явлений отмечены гипертензия, головные боли, повышение уровня печеночных ферментов, слабость, кардиотоксичность отмечена в 43% случаев (в 40% случаев I и II степени).

Возможность использования комбинации лапатиниба (1500 мг ежедневно) и бевацизумаба (10 мг/кг каждые 2 нед) изучена в исследовании II фазы у 52 пациенток с рецидивирующим РМЖ и МРМЖ. Уровень клинической эффективности составил 30,8%, медиана БРВ – 24,7 нед. Среди нежелательных явлений необходимо отметить диарею (81%), сыпь (62%), слабость (48%), кровотоxicность (49%), тошноту (51%), головные боли (40%), однако у большинства пациенток отмечена I и II степень выраженности нежелательных явлений [46].

Таким образом, бевацизумаб является современным таргетным противоопухолевым препаратом, проявляющим эффективность и удовлетворительную переносимость как при монотерапии, так и в разных комбинациях с цитостатиками, ингибиторами ароматазы и другими таргетными противоопухолевыми агентами. В будущих исследованиях, возможно, будет определено оптимальное место препарата в адъювантном и неадъювантном режимах терапии РМЖ.

Литература

1. Mariani G. New developments in the treatment of metastatic breast cancer: from chemotherapy to biological therapy. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl. 2): ii191–4.
2. Weidner N, Folkman J, Pozza F et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875–87.
3. Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and metaanalysis. *Cancer Res* 2004; 64 (9): 2941–55.
4. McLeskey SW, Tobias CA, Vezza PR et al. Tumor growth of FGF or VEGF transfected MCF-7 breast carcinoma cells correlates with density of specific microvessels independent of the transfected angiogenic factor. *Am J Pathol* 1998; 153 (6): 1993–2006.
5. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18 (7): 1423–31.
6. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794–814.
7. Gasparini G. Angiogenesis in breast cancer role in biology, tumor progression, and prognosis. In: Bowcock A (Ed). *Breast Cancer Molecular Genetics, Pathogenesis, and prognosis*. Humana Press, Inc, NJ, 1999; 34–371.
8. Kerbel RS. Tumor Angiogenesis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2039–49.
9. Cross MJ, Dixelius J, Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF-receptor signal transduction. *Trends Biochem Sci* 2003; 28: 488–94.
10. Foekens JA, Peters HA, Grebenchtchikov N et al. High tumor levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to systemic therapy in advanced breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 5407–14.
11. Linderholm B, Tavelin B, Grankvist K, Hennriksson R. Vascular endothelial growth factor is of high prognostic value in node-negative breast carcinoma. *Clin Oncol* 1998; 16: 3121–8.
12. Linderholm B, Grankvist K, Wilking N et al. Correlation of vascular endothelial growth factor content with recurrences, survival, and first relapse site in primary node-positive breast carcinoma after adjuvant treatment. *Clin Oncol* 2000; 18: 1423–31.
13. Scott LJ. Bevacizumab: in first-line treatment of metastatic breast cancer. *Drugs* 2007; 67 (12): 1793–9.
14. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997; 57: 4593–9.
15. Kim KJ, Li B, Houck K et al. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992; 7: 53–64.
16. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW et al. A Phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 117–24.
17. 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. *Clin Oncol* 2005; 23: 792–9.
18. Miller K, Wang M, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–76.
19. Miles D, investigators A. A randomized, double-blind study of bevacizumab in combination with docetaxel as first-line treatment of patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2008; 26: LBA1011.
20. Burstein H, Parker L, Savoie J. Phase II trial of the anti-VEGF antibody bevacizumab in combination with vinorelbine for refractory advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76.
21. Burstein H, Spigel D, Kinsvogel 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.
22. O'Shaughnessy JA, Brufsky A. RIBBON 1 and RIBBON2 Phase III Trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 370–3.
23. Robert NJ, Glaspy J, Brufsky A et al. RIBBON-1 randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl. 15): S15.
24. Miller K, Wang D, Gralow J et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666–76.
25. Pivrot X, Verma S, Thomssen C et al. Clinical benefit of bevacizumab plus first-line docetaxel in elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (abstr 1094).

26. Robert NJ, Dieras V, Glaspy J et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (abstr 1005).
27. 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 Clin Oncol* 2005; 23 (4): 792–9.
28. Burstein HJ, Spiegel 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.
29. Daniele G, Marciano R, Tortora G. The role of bevacizumab in breast cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2008; 6: 26–9.
30. Yosbiji H, Harris SR, Thorgeirsson UP. Vascular endothelial growth factor is essential for initial but not continued in vivo growth of human breast carcinoma cells. *Cancer Res* 1997; 57 (18): 3924–8.
31. Relf M, Lejeune S, Scott PA et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor b-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 1997; 57: 963–9.
32. Morales DE, McGowan KA, Grant DS et al. Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. *Circulation* 1995; 91: 755–63.
33. Losordo DW, Isner JM. Estrogen and angiogenesis a review. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001; 21: 6–12.
34. Kazi AA, Jones JM, Koos RD. Chromatin immunoprecipitation analysis of gene expression in the rat uterus in vivo estrogen-induced recruitment of both estrogen receptor α and hypoxia-inducible factor 1 to the vascular endothelial growth factor promoter. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 2006–19.
35. Albrecht ED, Aberdeen GW, Niklaus AL et al. Acute temporal regulation of vascular endothelial growth/permeability factor expression and endothelial morphology in the baboon endometrium by ovarian steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2844–52.
36. Takei H, Lee ES, Jordan VC. In vitro regulation of vascular endothelial growth factor by estrogens and antiestrogens in estrogen-receptor positive breast cancer. *Breast Cancer* 2002; 9: 39–42.
37. Nakamura J, Savinov A, Lu Q, Brodie A. Estrogen regulates vascular endothelial growth/permeability factor expression in 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced rat mammary tumors. *Endocrinology* 1996; 137: 5589–96.
38. Jam RK, Safabakhsh N, Sckell A et al. Endothelial cell death, angiogenesis, and microvascular function after castration in an androgen-dependent tumor role of vascular endothelial growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10820–5.
39. Manders P, Beex LV, Tjan-Heijnen VC et al. Vascular endothelial growth factor is associated with the efficacy of endocrine therapy in patients with advanced breast carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 2125–32.
40. Traina T, Dickler M, Caravelli J et al. A Phase II trial of letrozole in combination with bevacizumab, an anti-VEGF antibody, in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. Presented at 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2005. San Antonio, TX, USA, 8–11 December 2005.
41. Trama T, Dickler M, Caravelli J et al. A feasibility study of an aromatase inhibitor, letrozole, and the antibody to vascular endothelial growth factor (VEGF), bevacizumab, in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Prat Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: S76.
42. Trama TA, Rugo HS, Caravelli JF et al. Feasibility trial of letrozole in combination with bevacizumab in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; DOI 0.JCO200921.8784v1.
43. Yardley D, Peacock N, Arrowsmith E et al. Preliminary safety results from a multicenter Phase 2 non-comparative two arm pilot of bevacizumab with anastrozole or fulvestrant as first-line metastatic breast cancer therapy. *Cancer Res* 2009; 69 (Suppl. 2): S2.
44. Pegram MD, Reese DM. Combined biological therapy of breast cancer using monoclonal antibodies directed against HER2/neu protein and vascular endothelial growth factor. *Semin Oncol* 2002; 29: 29–37.
45. Linderholm B, Andersson J, Lindh B et al. Overexpression of c-erbB-2 is related to a higher expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and constitutes an independent prognostic factor in primary node-positive breast cancer after adjuvant systemic treatment. *Eur J Cancer* 2004; 40 (1): 33–4.
46. Epstein M, Ayala R, Tchekmedyian N et al. HER2-overexpressing human breast cancer xenografts exhibit increased angiogenic potential mediated by vascular endothelial growth factor (VEGF). *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: S143.
47. Stewart LA, Parmar MKB. Meta-analysis of the literature or of individual patient data: Is there a difference? *Lancet* 1993; 341: 418–22.
48. Dickler M, Stopeck A, Ma W et al. Final results from a Phase II evaluation of lapatinib and bevacizumab in HER2-overexpressing metastatic breast cancer. Presented at 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 2008. San Antonio, TX, USA, 10–14 December 2008.

— * —