

CURSO DE BIOLOGÍA MOLECULAR

TERAPIA ANTIANGIÓGENICA EN CÁNCER DE MAMA

Ricardo H. Álvarez,* Vicente Valero **

RESUMEN

La angiogénesis es el proceso de formación de vasos sanguíneos y juega un rol central en el crecimiento local y de metástasis a distancia en cáncer de mama. Normalmente existe un equilibrio entre los factores pro y antiangiogénicos. La angiogénesis es un importante paso en el desarrollo, invasión, progresión y metástasis tumoral, y es regulado principalmente por factores pro angiogénicos; entre estos factores el VEGF es el más importante. Otros factores pro angiogénicos que participan son: PDGF-BB, ECF, TNF α y bFGF.

Estudios clínicos han demostrado que altos niveles de VEGF se correlacionan con un peor pronóstico y disminución de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. De esta manera, se postuló que VEGF es un blanco terapéutico válido. Recientemente se ha iniciado una nueva era en el tratamiento contra el cáncer que consiste en el uso de anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas blanco que bloquean el proceso angiogénico. Estas estrategias se desarrollaron inicialmente con la idea de inhibir el crecimiento de los nuevos vasos sanguíneos y de esta manera disminuir el oxígeno y nutrientes del tumor. Sin embargo, el beneficio asociado a la terapia anti VEGF es modesto y probablemente involucre múltiples mecanismos. Un mejor conocimiento de estos mecanismos va a permitir el avance futuro de estos agentes en la clínica.

La propuesta de esta revisión es: a) examinar el rol de VEGF y la biología tumoral; b) describir los efectos de la terapia antiangiogénica; y c) mencionar los últimos ensayos clínicos con agentes antiangiogénicos como agentes únicos y combinados con agentes citotóxicos, en el tratamiento del cáncer de mama.

Palabras clave

Angiogénesis. Cáncer de mama. Terapias biológicas.

SUMMARY

Angiogenesis is pathological process that involves the formation of new blood vessels and plays a crucial role local growth of the tumor and the formation of metastasis in cancer. In normal cells there is equilibrium between pro- and anti-angiogenic factors. Angiogenesis is an important step in the invasion of the tumor as well

* Department of Breast Medical Oncology, and Cancer Biology.

** Department of Breast Medical Oncology.

The University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas. USA.

Correo electrónico para el Dr. Ricardo H. Álvarez: ralvarez@mdanderson.org

as the progression and metastasis which is regulated mainly by pro-angiogenic factors; within these factors, VEGF is the most important. Another pro-angiogenic factors that participate in this process includes: PDGF-BB, ECF, TNF- α , and bFGF.

Several clinical studies have demonstrated that high levels of serum VEGF correlates with poor clinical outcomes measured as decrease in overall survival of patients. Since then, VEGF have been a valid target to use in oncology. A new molecular targeted era has emerged, using monoclonal antibodies and small molecules tyrosine kinase inhibitors that have been demonstrated to target specific areas of the angiogenic process. These studies were developed with the hope of decrease the amount of tumor blood vessels and diminishing the tumor oxygen and nutrients supply. However, the benefit from these new agents is modest and probably involved multiple processes. Learning from the basic biology will help to understand the usefulness of these agents in the clinic.

The proposal of this review is: a) analyze the role of VEGF in the context of tumor biology; b) depict the effects of antiangiogenic therapy; and c) describe the novel clinical trials using antiangiogenic as a single agent or combined with traditional cytotoxic agents in the treatment of breast cancer.

Key words

Angiogenesis. Breast cancer. Biologic therapies.

ANGIOGÉNESIS Y TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA: RESEÑA HISTÓRICA

El uso de terapia antiangiogénica como una alternativa de tratamiento contra el cáncer fue postulado en 1971 por Judah Folkman.¹ Esta teoría generó muchas críticas en sus comienzos, pero en 1989, en el laboratorio de Harold Dvorak se descubre el factor de permeabilidad vascular (VPF) extraído de líquido ascítico de ratones.² Esta glicoproteína, que posteriormente se llamaría factor de crecimiento endotelial (VEGF), posee una actividad 50.000 veces superior a la histamina para aumentar la permeabilidad en los vasos sanguíneos. Seguidamente, en el laboratorio de Napoleón Ferrara se descubrió que el bloqueo de VEGF en ratones producía una regresión tumoral.³ Pasaron 31 años hasta que en 2004 la FDA aprueba el uso del primer antiangiogénico combinado con quimioterapia, para el tratamiento de cáncer colorrectal en primera línea terapéutica.

A mediados de la década del noventa, cuando se iniciaron los primeros ensayos preclí-

cos con antiangiogénicos, se elaboraron muchas teorías prometedoras en cuanto a la actividad tumoral de estos agentes (Tabla I). Muchos estudios de laboratorio y ensayos clínicos posteriormente fueron realizados y se comenzó a comprender la compleja interacción de las piezas que participan en el proceso de angiogénesis. Este gran optimismo terapéutico inicial fue en parte debido al desconocimiento de este complejo proceso biológico; a la luz de los modestos resultados clínicos obtenidos, el uso de los antiangiogénicos como agentes únicos o combinados con agentes citotóxicos provoca la gran necesidad de identificar a las pacientes que obtendrán beneficio terapéutico.

RECEPTORES Y LIGANDOS DE LA FAMILIA VEGF

Existe una gran familia de ligandos circulantes, receptores y otros elementos que actúan como adyuvantes en el proceso de angiogénesis. Al menos cinco variedades de VEGF (VEGF-A, -B, -C, -D y factor de crecimiento placentario [PlGF]) han sido identificados en mamíferos.⁴

Parámetros	2000	2009
Respuesta tumoral	Inducción de reposo tumoral en todos los tumores.	Depende del tumor y del contexto tumoral. La terapia antiangiogénica posee un impacto tumoral mínimo cuando se usa como agentes únicos (excepto CCR y hepatoma).
Toxicidad	Al ser elementos naturales no poseen toxicidad.	Todos los antiangiogénicos poseen algún grado de toxicidad. Los más comunes consisten en: hipertensión, eventos tromboembólicos, perforación y hemorragia gastrointestinal, proteinuria, neutropenia.
Resistencia	No existe resistencia a las drogas antiangiogénicas.	Todos los tumores se vuelven resistentes a la terapia antiangiogénica en algún momento durante el tratamiento.
Marcador de predicción de respuesta	No existe.	No existe.

Tabla I. Conceptos de terapia antiangiogénica: antes y ahora.

La variedad VEGF-A es la más común y se caracteriza por poseer cuatro isoenzimas.

La formación de estas isoenzimas es a través de un corte de enzimas proteolíticas formando cadenas de 121, -165, -189 y 206 aminoácidos, siendo la cadena de 165 la más común.⁵ VEGF es secretado por tejidos normales durante procesos de estrés, entre los cuales se incluyen la inflamación, infarto y cáncer. Posteriormente, se descubrió que las células tumorales también pueden secretar VEGF, siendo éste un mecanismo tumoral de estimulación para la formación de vasos sanguíneos. Estos cinco ligandos, interceptan una variedad de tres tipos diferentes de receptores específicos de VEGF, que se localizan en la superficie celular y son denominados VEGF-R1, -R2 y R3.⁶

El receptor VEGF-R1 (FLT1) posee una afinidad 10 veces mayor por VEGF que el receptor R2, pero la presencia de R1 es muy baja comparada con R2. Sin embargo, la cascada de acción río abajo del receptor R1 es mucho más débil que con el receptor R2. Esto explica por qué el receptor R1 muchas veces puede poseer un efecto antiangiogénico, secuestrando todo el VEGF sin promover una suficiente señal río abajo para inducir la angiogénesis.⁷ El Dr. Ellis y colaboradores, fueron los primeros en descubrir la presencia de R1 en células tumorales. La tera-

pia anti VEGF tiene un efecto directo contra estas células.⁸ La función de VEGF-R1 en muchas otras células no se conoce completamente.

VEGF-R2 (también conocido como KDR) es el receptor que se localiza mayormente en los vasos sanguíneos. Este receptor posee una gran señal de eventos río abajo entre los que se destacan: el aumento de la sobrevivencia de las células endoteliales, aumento de motilidad, invasión, y perfusión vascular.⁹

Por último, el receptor VEGF-R3 fue reconocido recientemente, y se localiza fundamentalmente en los vasos linfáticos. Se ha determinado que la presencia de VEGF-R3 es indispensable en el desarrollo cardiovascular y en la creación de linfangiogénesis.¹⁰

Recientemente se han identificado las neuropilinas (NP1 y NP2) que son estructuras que actúan como correceptores de VEGFs aumentando la afinidad entre los ligandos de VEGF y sus receptores.¹¹ Estudios recientes utilizando anticuerpos indican que el bloqueo de ambos, VEGF-Rs y NP1/2, posee un efecto más efectivo que el bloqueo individual de cada uno.¹² Esta familia de ligandos y receptores se encuentra detallada en la Figura 1.

VEGF es el factor angiogénico más importante, pero existe una cantidad de otros factores que colaboran activamente con la angiogénesis.

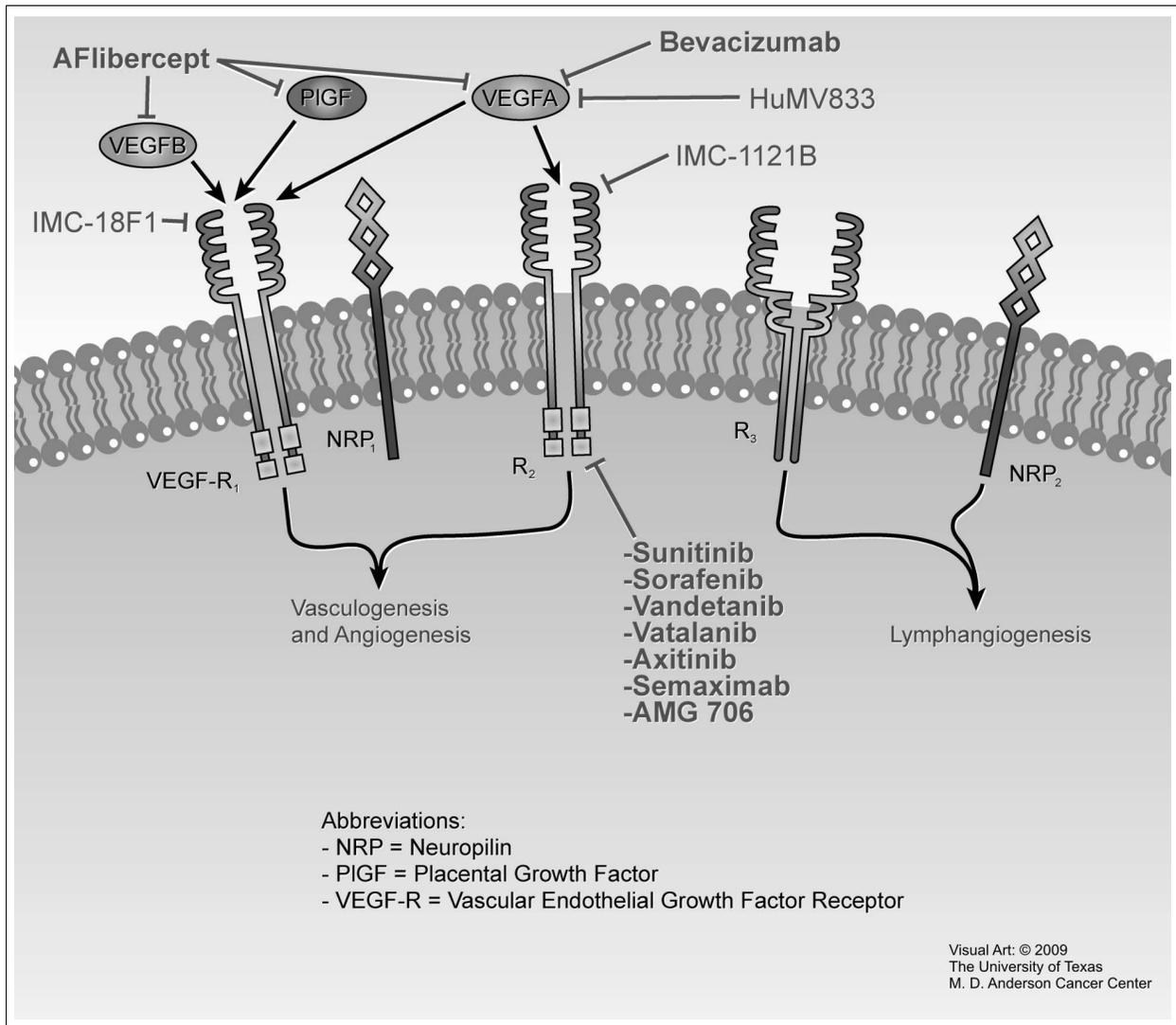


Figura 1. Receptores, ligandos de la familia VEGF y múltiples sitios de acción de agentes antiangiogénicos.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) es el encargado de coordinar la migración y reclutamiento de pericitos y fibroblastos al comienzo de la angiogénesis.¹³ Los pericitos actúan estabilizando y nutriendo los vasos sanguíneos y juegan un papel fundamental en el brote angiogénico. Distintas líneas de investigación preclínica apoyan el uso combinado de anti-VEGF con anti-PDGF para el tratamiento del cáncer.¹⁴

Recientemente, datos preclínicos provenien-

tes de dos laboratorios descubren que la terapia anti-VEGF en tumores animales se asocia con un incremento de las metástasis y un acortamiento de la supervivencia. La primera publicación proviene de Robert Kerbel y colaboradores,¹⁵ donde el tratamiento de ratones con tumores subcutáneos de la línea celular 231/LM2-4^{LUC} produce un incremento de las metástasis y un acortamiento de la supervivencia. Simultáneamente, otra publicación del laboratorio de Douglas Hannahan y colaboradores, demuestra que tra-

Función	Mecanismos
Proliferación	Activación de la señal mitogénica de proteínas cinasas.
Permeabilidad (50.000 veces más potente que la histamina)	Creación de las organelas vesico-vasculares (VOVs), fenestraciones endoteliales, y apertura de las uniones entre células endoteliales.
Invasión	Inducción de metaloproteínas, uPA, uPAR y TTPA..
Migración	Activación de FAK, p38, oxido nitroso.
Sobrevida	Inducción de PI3K/Akt, Bcl2, A1, survivin, XIAP, o FAK. Inhibición de cascada de caspasas.
uPA: Plasminógeno activador de urokinasa. FAK: adhesión focal de cinasas. TTPA: Plasminógeno activador de tejido específico.	

Extraído y modificado de Ellis LM y Hicklin DJ.⁴

Tabla II. Efectos de VEGF sobre las células endoteliales y su mediación en el proceso de angiogénesis.

tamientos preclínicos con diferentes antiangiogénicos proporcionan un fenotipo tumoral más agresivo en tumores neuroendocrinos y en glioblastomas.¹⁶

A la luz de estas interesantes publicaciones de tratamientos preclínicos con antiangiogénicos, se han tomado más precauciones con el uso de estos nuevos agentes en los ensayos clínicos en humanos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

El Dr. Judah Folkman inicialmente postuló que la terapia antiangiogénica comprometería la nutrición y oxigenación del tumor, logrando una disminución del tamaño tumoral y/o controlando la enfermedad.¹⁷ Muchos son los mecanismos de acción que se han postulado acerca de los antiangiogénicos. Estos conceptos han ido variando con el mejoramiento de las nuevas técnicas moleculares y de imágenes.

La evidencia actual demuestra que existen múltiples mecanismos de acción de la terapia antiangiogénica. Ellos son:

a) Inhibición del brote angiogénico. Este es uno de los eventos más claros de la terapia antiangiogénica. El brote angiogénico es un evento inicial y su inhibición es crucial para

reducir la angiogénesis.

- b) Efecto directo antitumoral. Este efecto ha sido documentado en estudios animales y ensayos clínicos. Posterior al tratamiento con anti-VEGF los efectos que se observan consisten en la disminución de la proliferación, movimiento y sobrevida de las células tumorales.
- c) Efecto directo sobre los vasos sanguíneos. Este efecto se logra a través de una acción directa contra las células epiteliales y se traduce en una disminución del calibre y un aumento temporario de la permeabilidad. Este aumento de la permeabilidad vascular puede ser el responsable del aumento de la eficacia y penetración de agentes citotóxicos dentro del tumor, facilitados por el efecto anti-VEGF. La presión intersticial tumoral es una característica de todos los tumores sólidos y posiblemente una de las causas de resistencia tumoral a la terapia. Existen datos contradictorios en cuanto a este efecto. La hipótesis original de Rakesh Jain y colaboradores,¹⁸ postula que la terapia con anti-VEGF disminuye la presión tumoral intersticial, mejorando la eficacia y la penetración de la quimioterapia. Sin embargo, este efecto no ha podido ser reproducido por otros investigadores.^{19,20}

Inhibición de VEGF	Nombre de la droga	Compañía farmacéutica	Estatus
Secuestro de ligandos	Bevacizumab (Avastin)	Genentech	Aprobado en CRC, MBC, NSCLC, GBM
	Aflibercept (AVE005)	Aventis/Regeneron	Fase II
	HuMV833	PDL Biopharma Inc	Fase I
Bloqueo externo del receptor	IMC-112B	ImClone System	Fase I
	IMC-18-F1	ImClone System	Fase I
	CDP791	UCB (Celltech)	Fase II
Bloqueo interno del receptor	Sunitinib (Sutent)	Pfizer	Aprobado en CRM y GIST
	Sorafenib (Nexavar)	Bayer/Onix	Aprobado en CRM y CH
	Vandetanib (Zactima)	Astra Zeneca	Fase III
	Vatalanib (PTK/ZK22584)	Novartis/Shering AG	Fase II
	Axitinib (AG-013736)	Pfizer	Fase III
	Semaxanib (SU5416)	Sugen/Pharmacia	Fase II
AMG706	Amgen	Fase II	

CRC: Carcinoma colorrectal. CMM: Carcinoma mamario metastásico.
 NSCLC: Carcinoma de pulmón no a pequeñas células. GBM: Glioblastoma multiforme.
 CRM: Carcinoma renal metastásico. GIST: Gastrointestinal stromal tumor. HM: Hepatoma metastásico.

Tabla III. Múltiples formas de Inhibición VEGF.

Las funciones de VEGF como mediador de angiogénesis y sus funciones sobre las células endoteliales están detalladas en la Tabla II.

Existen tres diferentes mecanismos por los cuales se puede inhibir o bloquear la acción de VEGF. Estos mecanismos están detallados en la Tabla III.

¿CÓMO SE MIDE EL EFECTO ANTIANGIOGÉNICO EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

En los ensayos preclínicos (conducidos en células tumorales *in vitro* o en modelos animales) es posible identificar diversos parámetros donde se puede evidenciar el efecto de moléculas con poder antiangiogénico. Los más frecuentes son la inhibición de ligandos o la inhibición de receptores de VEGF. También es posible documentar una disminución de la señal río abajo una vez inhibido el receptor. En estudios animales los vasos sanguíneos pueden visualizarse

con múltiples técnicas que incluyen diferentes medios de contraste. Estos estudios preclínicos han permitido la generación de hipótesis y sirvieron además para el diseño de estudios clínicos en humanos.

En los ensayos clínicos la situación es diferente. Existe una gran dificultad de evidenciar respuesta a los agentes antiangiogénicos que no sean por la extensión de SLE o (en excepcionales casos como ser en cáncer de riñón) aumentar la sobrevida. Es más, cuando los tratamientos son combinados con drogas citotóxicas, es muy difícil identificar la ganancia real de la inclusión de estas nuevas moléculas. Es por eso que la mayoría de estos estudios son doble ciego o comparan aleatoriamente el esquema terapéutico con y sin el agente antiangiogénico.

Muchos estudios han sido conducidos para lograr encontrar un parámetro que sea útil para medir la acción de agentes antiangiogénicos; sin embargo, todavía no se ha podido dilucidar cuáles son estos mecanismos y cuáles van a ser los grupos de pacientes que van a responder a esta nueva terapia.

EVIDENCIA CLÍNICA DE ANGIOGÉNESIS EN CÁNCER DE MAMA

Existe una correlación directa entre la progresión tumoral y desarrollo de angiogénesis. Las lesiones fibroquísticas mamarias con alto nivel de angiogénesis tienen un mayor riesgo de cáncer que aquellas con baja actividad angiogénica.²¹ Asimismo, altos niveles de densidad de microvasos (DMV) en lesiones premalignas son asociados con un aumento de la expresión de VEGF.²²

Se ha observado que un alto nivel de DMV ha sido correlacionado con una mayor probabilidad de enfermedad metastásica, asociada a un menor período de sobrevida libre de recaída y menor sobrevida global en pacientes con cáncer de mama.²¹

La evidencia actual sugiere que la DVM es un factor de pronóstico adverso; sin embargo, no se pudo encontrar ningún factor de predicción a la quimioterapia ni a agentes antiangiogénicos.

Estudios iniciales en el laboratorio del Dr. Pegram, demostraron que en un grupo de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA), el nivel de VEGF se correlacionaba con la sobrevida global.²³ Asimismo, en una comparación de pacientes con CMLA, aquellas con mayor cantidad de VEGF se asociaban con la amplificación de HER-2 y tenían un pronóstico más ominoso.²⁴

Existe una gran variedad genética dentro de la familia de los VEGF y sus receptores, especialmente VEGF-R2. Estudios recientes han identificado varios polimorfismos de VEGF-A que se asocian con la respuesta terapéutica y el perfil de toxicidad.²⁵ Las conclusiones de estos autores revelan que aquellas pacientes con el determinado polimorfismo poseen una mayor respuesta terapéutica cuando son tratadas con bevacizumab, pero también poseen una mayor toxicidad que incluye: hipertensión y prote-

inuria.

A pesar de la intensa búsqueda de factores de predicción de respuesta al tratamiento con antiangiogénicos, hasta el momento no se han podido encontrar ninguno de éstos.

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA EN COMBINACIÓN CON AGENTES CITOTÓXICOS

Tres antiangiogénicos han sido aprobados en los Estados Unidos por la FDA para su uso en varios tumores sólidos. Bevacizumab fue aprobado en combinación con FOLFOX en cáncer colorrectal en 2004. Posteriormente, bevacizumab combinado con paclitaxel y carboplatino fue aprobado en cáncer de pulmón no a pequeñas células en 2006, y finalmente combinado con paclitaxel en cáncer de mama en 2008. Recientemente bevacizumab ha sido aprobado en astrocitoma de alto grado combinado con irinotecan. Otros dos antiangiogénicos del grupo de las tirosinas cinasas, sorafenib y sunitinib fueron aprobados en hepatoma y cáncer renal de células claras, respectivamente, como agentes únicos (Tabla IV). Los sitios de acción de estos nuevos agentes antiangiogénicos se encuentran descritos en la Figura 1.

1. Bevacizumab

Estudios preclínicos utilizando el anticuerpo anti-VEGF demostraron regresión tumoral y mejora en la sobrevida en varios modelos animales de cáncer. La versión humana del anticuerpo monoclonal anti-VEGF está compuesta por un esqueleto de inmunoglobulina que corresponde a un 93% de la molécula y una región de epítopo perteneciente a la parte del ratón (7%).²⁶ Bevacizumab reconoce y neutraliza todas las isoenzimas de VEGF previniendo que el anticuerpo interactúe con el receptor y lleve a cabo reacciones río abajo.²⁷

Hasta la actualidad, bevacizumab representa

Diseño del estudio	Tipo de enfermedad	Tipo de tratamiento	Objetivo primario del estudio cumplido	Incremento de la respuesta usando el agente anti-VEGF	Incremento de la sobrevida libre de enfermedad (en meses)
Capecitabine +/- Bev	CMM	Refractario	No	10%	0,7
Paclitaxel +/- Bev	CMM	Primera línea terapéutica	Sí	22%	5,9
Carboplatino + paclitaxel +/- Bev	CPM	Primera línea terapéutica	Sí	15%	1,9
5Fu + leucovorina +/- SU5416	CCM	Primera línea terapéutica	No	ND	ND
FOLFOX +/- PTK/ZK	CCM	Primera línea terapéutica	No	-4%	0,2
FOLFOX +/- PTK/ZK	CCM	Refractario	No	ND	1,5
FOLFOX +/- Bev	CCM	Primera línea terapéutica	Sí	14%	2,6
Gemcitabine +/- Bev	ACPM	Primera línea terapéutica	No	1%	0
Irinotecan + Bev	GBM	Refractario	Sí		

Bev: Bevacizumab. CMM: Cáncer de mama metastásico. CPM: Cáncer de pulmón metastásico. CCM: Cáncer de colon metastásico. ACPM: Adenocarcinoma de páncreas metastásico. GBM: Glioblastoma multiforme. PLE: Progresión libre de enfermedad. ND: No disponible.

Tabla IV. Diferentes estudios aleatorios fase III donde se combina quimioterapia con o sin terapia anti-VEGF.

el agente antiangiogénico más estudiado en oncología.

BEVACIZUMAB AGENTE ÚNICO

Estudios fase I demostraron que bevacizumab es bien tolerado con una farmacocinética previsible cuando se usa como monodroga o combinado con quimioterapia. Un estudio fase I/II conducido en pacientes con cáncer de mama metastásico determinó la eficacia y tolerabilidad del anticuerpo.²⁸ El estudio estaba compuesto por 75 pacientes con cáncer de mama metastásico que habían progresado al menos a un régimen de quimioterapia para enfermedad avanzada. Las dosis de bevacizumab fueron escaladas en 3, 10 y 20 mg/kg cada dos semanas.

La respuesta global fue de 9,3% y la duración media de la respuesta fue de 5,5 meses. El 17% de los pacientes tuvieron enfermedad estable y el tiempo medio de progresión fue 2,4 meses con una sobrevida media de 10,2 meses. El perfil de toxicidad de bevacizumab fue muy distinto al típico perfil de toxicidad de la quimioterapia. Efectos adversos que determinaron la discontinuación de bevacizumab fueron proteinuria, hipertensión, síndrome nefrótico, encefalopatía hipertensiva, y cefalea asociada con náuseas y vómitos. La cefalea fue identificada como toxicidad dosis limitante cuando el bevacizumab fue usado a 20 mg/kg, por lo tanto se determinó que la dosis óptima fue de 10 mg/kg en cáncer de mama. Proteinuria de grado 3 y 4 ocurrió en 2 de los 72 pacientes evaluados (2,8%). Eventos

trombóticos ocurrieron en 3 pacientes y 2 pacientes experimentaron fallo cardíaco congestivo.

Datos provenientes de ocho ensayos clínicos han establecido la utilidad de bevacizumab administrado cada 2 ó 3 semanas. Estos intervalos son consistentes con la vida media de bevacizumab (aproximadamente 20 días).

BEVACIZUMAB COMBINADO CON CAPECITABINA

El estudio AVF2119 fue el primer ensayo clínico fase III donde se utilizó la combinación de bevacizumab y capecitabine en un grupo de pacientes con cáncer de mama avanzado, siendo la meta del estudio la progresión libre de enfermedad (PLE).²⁹ Este fue el estudio registro, y resulto negativo ya que no pudo cumplir su primera meta. En este grupo de pacientes, el 85% habían recibido una o más líneas de tratamiento para enfermedad metastásica. Un total de 462 pacientes fueron asignadas aleatoriamente a capecitabine o capecitabine y bevacizumab. No hubo diferencias significativas en PLE entre los dos grupos (4,9 meses contra 4,2 meses, respectivamente) para la combinación o capecitabine como agente único; la mediana de supervivencia global también fue similar. Sin embargo, la tasa de respuesta global fue 19,8% para la combinación contra 9,1%, para capecitabina ($p=0,001$). En términos de toxicidad, el 18% de las pacientes que fueron tratadas con la combinación de bevacizumab y capecitabina requirió tomar medicina antihipertensiva y también hubo una mayor incidencia de cardiopatía grado 3/4 en el grupo tratado con la combinación de agentes (3,0% vs. 0,9%).

XCALIBr (Xeloda in combination with Avastin as first-line treatment for HER-2 negative metastatic breast cancer) es un estudio fase II de un solo brazo terapéutico que consiste en tratamiento con capecitabina 1.000 mg/m² dos veces al día durante 14 días y bevacizumab 15 mg/kg en el día 1 cada 21 días, en pacientes con HER-

-2 negativo, como primera línea terapéutica en cáncer de mama metastásico.³⁰ Los resultados preliminares luego de un seguimiento de 13 meses, demuestran un tiempo libre de progresión (TLP) de 5,7 meses, una tasa de respuesta global de 38,5% (RP 33,0% y RC 5,5%) y un 43% de las pacientes tuvieron enfermedad estable. Interesantemente, en pacientes con receptor de estrógeno negativo (RE-) el TLP fue notablemente mayor que en pacientes con RE+ (8,9 contra 4,0 meses; $p=0,0001$, respectivamente). Los resultados finales posiblemente sean publicados a fin de este año.

BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON PACLITAXEL

La primera evidencia del aumento de SLE de bevacizumab combinado con paclitaxel fue en el estudio ECOG 2100.³¹ En este estudio, 722 pacientes con enfermedad localmente avanzada o CMM, que no recibieron tratamiento para el estado metastásico, fueron asignadas en forma aleatoria a recibir paclitaxel 90 mg/m² día 1, 8 y 15, con o sin bevacizumab 10 mg/kg durante los días 1 y 15, cada 4 semanas hasta progresión de enfermedad. El 96% de las pacientes tenían enfermedad HER-2 negativo. El objetivo primario, la SLE, fue significativamente superior cuando se usó la combinación bevacizumab con paclitaxel, comparado con paclitaxel como agente único (11,4 meses contra 6,11 meses, con HR= 0,51; 95% CI: 0,43-0,62; $p<0,0001$). El beneficio obtenido con la combinación fue observado en todos los grupos etarios independientemente del número de sitios metastásicos, tratamientos adyuvantes previos, receptores hormonales y exposición previa a taxanos. La tasa de respuesta terapéutica también fue superior para las pacientes que fueron tratadas con la combinación (29,9% contra 13,8%; $p=0,0001$). Las curvas con método Kaplan-Meier están descriptas en la Figura 2.

Una vez publicados los resultados del ECOG 2100, bevacizumab fue aprobado por la FDA el

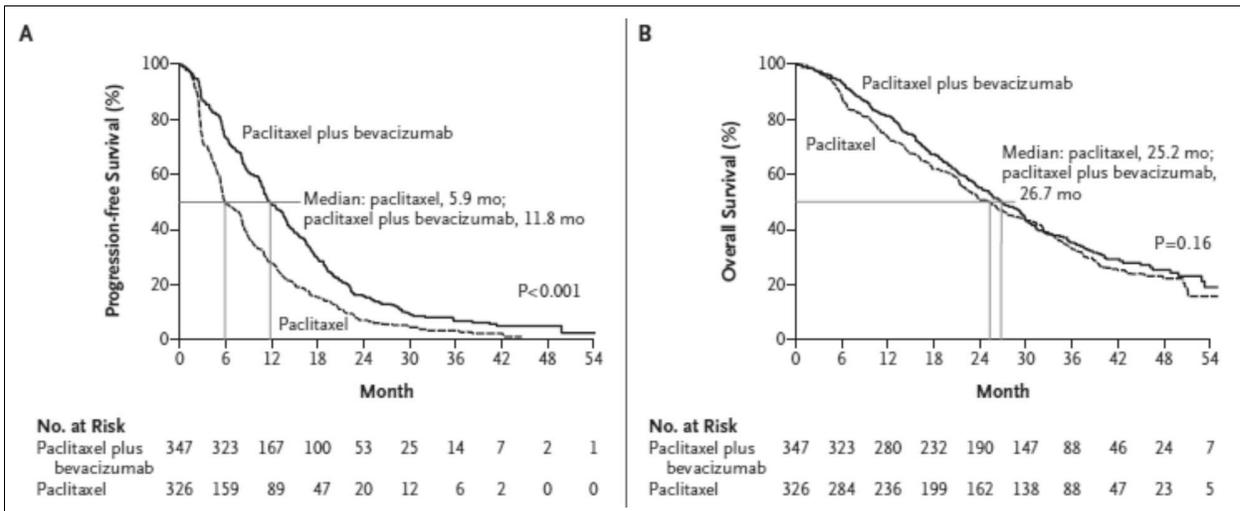


Figura 2. Resultados del estudio ECOG 2100.³¹ A: Progresión libre de enfermedad. B: Sobrevida global.

22 de febrero de 2008 para su uso en primera línea de CMM combinado con paclitaxel.

BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON DOCETAXEL

El estudio AVADO (Avastin and docetaxel) es un estudio fase III, aleatorio, que comparó placebo y docetaxel contra bevacizumab y docetaxel en primera línea terapéutica en pacientes con CMM.³² Las dosis de esta combinación consisten en docetaxel 100 mg/m² cada 21 días y bevacizumab 7,5 mg/kg o 15 mg/kg cada 3 semanas, hasta progresión de enfermedad. Los resultados preliminares de 763 pacientes demuestran una diferencia estadísticamente significativa en la SLE cuando las pacientes reciben bevacizumab a 7,5 mg/kg (8,7 meses contra 8,0 meses; HR= 0,79; p= 0,0328) o 15 mg/kg (8,8 meses contra 8,0 meses; HR= 0,72; p= 0,0099) comparado con placebo. También se logró una mejoría en la respuesta cuando se utiliza bevacizumab. En cuanto a la toxicidad, el índice de hipertensión grado 3/4 fue de 1,2%, 0,4% y 3,2%, para el grupo que recibió placebo y bevacizumab a dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg, respectivamente. El grado de neutropenia febril fue mayor del esperado con un rango de 12% a 16%.

Este alto nivel quizás sea explicado por la falta de profilaxis con G-CSF durante el estudio. Recientemente se ha publicado un análisis preliminar en una cohorte de pacientes mayores de 65 años, y la combinación de docetaxel y bevacizumab es similarmente efectiva en este grupo etario.³³

BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON OTRAS QUIMIOTERAPIAS

El estudio Ribbon-1 (regimens in bevacizumab for breast oncology) es un ensayo clínico, aleatorio, fase III, donde pacientes con CMM son tratadas en primera línea con bevacizumab combinado a quimioterapia a elección del investigador.³⁴ Resultados preliminares fueron publicados recientemente, donde se observa una diferencia significativa cuando se asocia bevacizumab con antraciclinas, taxanos (docetaxel o nab-paclitaxel) o capecitabina.

En el estudio Ribbon-2 el grupo de pacientes, que fueron aleatoriamente distribuidas, habían recibido tratamiento con quimioterapia pero sin bevacizumab previamente, para enfermedad metastásica, y todavía no hay resultados preliminares.

El estudio N0432 (North Central Cancer Treatment Group) es un estudio fase II que utiliza docetaxel, capecitabina y bevacizumab en pacientes con CMM en primera línea terapéutica.³⁵ Esta combinación demuestra una gran actividad terapéutica con una respuesta global de 53% (RP: 22 pacientes y RC: 2 pacientes). La duración media de respuesta fue de 9,9 meses. Aproximadamente la mitad de pacientes debió reducir las dosis del régimen original después del segundo ciclo de tratamiento, debido a toxicidad hematológica.

BEVACIZUMAB COMBINADO CON HORMONOTERAPIA

CALGB 40503 es un estudio fase II en el que bevacizumab es combinado con letrozole o tamoxifeno, en primera línea de cáncer de mama metastásico con RE+.³⁶ Este estudio está actualmente enrolando pacientes, siendo la meta primaria la SLE y secundaria la toxicidad del régimen.

Otros estudios están evaluando también la combinación de fulvestrant o anastrozol con bevacizumab en pacientes con CMM.

En la Tabla V se detallan los resultados de cinco ensayos clínicos fase III, donde se combina bevacizumab en cáncer de mama avanzado.

2. Aflibercept (VEGF-Trap)

Fue creado fusionando una parte de la inmunoglobulina del receptor VEGF-2 y la parte constante de inmunoglobulina G, que lo hace más soluble.³⁸ Aflibercept se une con una mayor afinidad que bevacizumab y reconoce la familia entera de VEGF, incluyendo a los receptores VEGF-R1, -R2 y también PlGF. Estudios preclínicos demuestran que aflibercept inhibe el crecimiento tumoral y disminuye la formación de metástasis.³⁹

3. Sunitinib (Sutent)

Es una pequeña molécula que posee un alto poder de inhibición de varios receptores tirosina-cinasas entre ellos: VEGF-R1, -R2, PDGF-R α y -R β , c-Kit, SCF-R1.⁴⁰ En estudios fase I, en pacientes con tumores sólidos, la dosis recomendada fue de 50 mg como agente único.⁴¹ Un estudio fase II en pacientes con CMM, en las que habían fallado tratamientos con antraciclinas y taxanos, recibieron sunitinib a dosis de 50 mg diarios durante cuatro semanas con descanso de dos semanas (esquema 4-6). De un total de 64 pacientes, 7 pacientes (11%) obtuvieron una RP y 3 pacientes tuvieron enfermedad estable por más de 6 meses.⁴² Interesantemente, todos las pacientes que obtuvieron respuesta tenían receptores hormonales negativos o poseían una amplificación del HER-2. La toxicidad más relevante fue el síndrome palmo-plantar en un 14% y fatiga en 9% de las pacientes. Un tercio de las pacientes desarrollaron neutropenia grado 3.

Recientemente fue publicado un estudio fase II donde se combina paclitaxel 90 mg/m² semanalmente, sunitinib 25 mg/día durante 21 días y bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas, en primera línea terapéutica en pacientes con CMM.⁴³ En términos de toxicidad, la dosis de sunitinib debió modificarse debido al alto grado de toxicidad que incluyó neutropenia febril y fatiga. La alta toxicidad hizo que el estudio se cierre prematuramente.

Sunitinib fue también estudiado en combinación con quimioterapia metronómica con ciclofosfamida y metotrexato, en pacientes con CMM.⁴⁴ Un total de 15 pacientes fueron tratadas en tres grupos con tres dosis de sunitinib que incluye: 12,5, 25 y 37,4 mg por día. Tres pacientes desarrollaron neutropenia grado 3 y mucositis grado 5. Una paciente desarrollo RP durante la semana 14 de tratamiento y una paciente enfermedad estable durante 47 semanas. El estu-

Nombre del estudio y referencia	Número de pacientes	Características del estudio	Dosis de bevacizumab	Combinación	Meta del estudio	Beneficio obtenido con anti-VEGF	Comentarios
AVF2119 ²⁹	462	PL-CMM	15 mg/kg cada 2 Sem	Cape 2.500 mg/m ² por día 14 días	SLE	No	SLE: 4,9 vs. 4,2 Me Resp: 20,0% vs. 9,1% (p=0,001)
ECOG 2100 ³¹	722	PL-CMM	10 mg/kg cada 2 Sem	Pac 90 mg/m ² días 1, 8 y 15	SLE	Sí	SLE: 11,8 vs. 5,9 Me Resp: 30,0% vs. 13,8% (p=0,0001)
AVADO ³²	736	PL-CMM	7,5 mg/kg 15,0 mg/kg	Doc 100 mg/m ² cada 3 sem.	SLE	Sí	SLE: 8,7 vs. 8,8 vs. 8,0 Resp: 55%, 63%, 44%
RIBOON 1 ³⁴	1.200	PL-CMM	15 mg/kg cada 3 Sem	Cualquier quimioterapia	SLE	Sí	La adición de bevacizumab mejora la SLE. No hubo diferencia significativa con las dos dosis de bevacizumab
MO 19391 ³⁷	2.027	HER-2(-) MBC o HER-2(+) si recibieron trastuzumab previamente	10 mg/kg cada 2 Sem o 15 mg/kg cada 3 Sem	Cualquier taxano	Seguridad	Sí	Eficacia y toxicidad de bevacizumab combinado con taxanos arroja similares resultados que AVADO y ECOG2100

PL: Primera línea. CMM: Cáncer de mama metastásico. Cape: Capecitabine. SLE: Sobrevida libre de enfermedad. Sem: Semanas. Me: Meses. Pac: Paclitaxel. Resp: Respuesta.

Tabla V. Estudios fase III en cáncer de mama metastásico utilizando bevacizumab combinado con quimioterapia.

dio sigue abierto, incorporando pacientes.

Recientemente un estudio fase III (SUN 1094), donde se comparaba paclitaxel y bevacizumab contra paclitaxel y sunitinib, en pacientes con CMM en primera línea terapéutica, fue cerrado después que el primer análisis interino revelara que los dos brazos terapéuticos poseían la misma eficacia.

Actualmente existen múltiples estudios que están abiertos utilizando sunitinib combinado a quimioterapias.

4. Sorafenib (Nexavar)

Es una pequeña molécula que se administra vía oral y fue desarrollado originalmente para mejorar la actividad contra Raf-1. Posteriormente, sorafenib demostró una gran actividad contra muchos receptores que están relacionados con el proceso de angiogénesis. Estudios preclínicos demostraron una gran actividad en disminución de DMV en la línea celular MDA-MB-231.⁴⁵ Un estudio fase I demostró un perfil de seguridad

muy favorable y las dosis recomendadas fueron de 400 mg, vía oral, dos veces por día. Recientemente se ha publicado un estudio fase II donde 20 pacientes con CMM fueron tratadas con 300 mg vía oral, dos veces al día;⁴⁶ una de las 20 pacientes desarrolló una RP y el estudio fue cerrado por falta de eficacia. Es importante destacar que el seguimiento de este estudio fue muy corto, y esta droga fue aprobada en carcinoma de células claras renales por incrementar la SLE, pero en términos de eficacia obtuvo un 10% de respuesta global.⁴⁷ Recientemente ha sido anunciado un estudio aleatorio, doble ciego, fase II, donde se evaluó la combinación de capecitabine con y sin sorafenib en pacientes con CMM y sin sobreexpresión de HER-2. Este estudio demostró una significativa prolongación de la SLE ($p=0,0006$) en las pacientes que fueron tratadas con sorafenib y capecitabina.

5. Vatalanib (PTK/ZK22584)

Es un inhibidor de VEGFR-1, -2 y -3, y otras cinasas relacionadas. Un estudio fase I determinó que la dosis máxima tolerada fue de 750 mg, vía oral, dos veces por día.⁴⁸ Recientemente el Grupo de Oncología Hossier completó el estudio fase I/II combinando vatalanib con trastuzumab en pacientes con carcinoma mamario y HER-2 positivo.⁴⁹

6. Vandetanib (Zactima)

Es un potente inhibidor de cinasas de los receptores VEGFR-2, -3 y EGFR/HER1. Un estudio fase I estableció la dosis en 300 mg/día, vía oral.⁵⁰ Posteriormente, un estudio con 46 pacientes con CMM refractarias a las antraciclinas y taxanos, no arrojó respuestas objetivas.⁵¹ Este estudio también demostró que zactima interactúa con los canales iónicos cardíacos, provocando anormalidades en la repolarización miocárdica y prolongación de QTc. Otro dato de interés, es que el tratamiento con zactima no provo-

có las toxicidades vistas con otros inhibidores de VEGF, como ser hipertensión, proteinuria, alteración de la coagulación, etc. La falta de estos efectos adversos, además de la falta de efecto en la perfusión de vasos sanguíneos medidos con DCE-MRI, sugieren una insuficiente inhibición del receptor VEGF.

7. Axitinib

Es una molécula pequeña, que actúa como un potente inhibidor de varios receptores, entre ellos: VEGF R1, 2 y 3, PDGF- β y de c-Kit. En estudios fase I en pacientes con tumores sólidos, se observó una RP de 10%, y menos de 10% de pacientes experimentaron grado 3 ó 4 de toxicidad.⁵² En 22 pacientes tratadas, la hipertensión fue el efecto adverso más comúnmente observado (66%) y 11 de éstas fueron grado 3 y 4. Otros efectos tóxicos que se observaron, fueron estomatitis (6%) y hemoptisis (3%).

Estudios preliminares presentados en el año 2007, incluyeron un estudio fase II, aleatorio multicéntrico, doble ciego, con 168 pacientes que no fueron previamente tratadas con CMM.⁵³ El tratamiento consistió en docetaxel (80 mg/m² cada 3 semanas) solo o combinado con axitinib 5 mg, dos veces por día. La respuesta global fue de 40% con axitinib y 23% con placebo ($p=0,038$). El tiempo libre de progresión de enfermedad para las pacientes tratadas con axitinib fue de 9,0 meses contra 6,3 meses para el grupo que recibió el placebo. Los efectos tóxicos grado 3 y 4 más comunes fueron, neutropenia febril (16% contra 7%), fatiga (13% contra 5%), estomatitis (13% contra 5%), diarrea (11% contra 0%) e hipertensión (5% contra 2%).

Axitinib tiene la propiedad de inhibir el receptor de CSF-1 implicado en el desarrollo de las metástasis óseas; se especula que con la inhibición de este receptor sería posible retrasar o prevenir la ocurrencia de dichas metástasis. Esta hipótesis está siendo probada en ensayos clínicos en CMM y cáncer prostático, con metástasis

óseas.

CONCLUSIONES

En los últimos años se han dado pasos muy importantes en el conocimiento y progresión tumoral del cáncer de mama. Estos conocimientos están basados principalmente en la biología molecular y descubrimiento de nuevos receptores extra- e intracelulares que comprometen pasos críticos en la biología del tumor. Muchos de estos receptores se interrelacionan con la actividad de la angiogénesis tumoral. El bloqueo de estos receptores que gobiernan la angiogénesis, ya sea mediante el uso de anticuerpos monoclonales o pequeñas moléculas inhibidoras de cinasa, recién ha comenzado. Una gran cantidad de estudios preclínicos han generado muchas hipótesis acerca de los mecanismos de acción de los antiangiogénicos. Sin embargo, la confirmación de estos mecanismos en los estudios clínicos no ha podido ser demostrada.

Muchos ensayos clínicos que incluyen antiangiogénicos son conducidos en prácticamente todos los tipos tumorales y actualmente en cuatro de los cinco tumores más frecuentes, el tratamiento inicial metastásico está basado en la combinación de quimioterapia tradicional más un agente antiangiogénico. Los resultados obtenidos con estas combinaciones son importantes, en términos de eficacia medida por la respuesta tumoral y la extensión de SLE, pero modestos en varias neoplasias (colon y riñón) y casi nulos (mama) en términos de sobrevida global. Los efectos secundarios pueden ser serios, pero afortunadamente raros. El más importante es la hipertensión arterial. Cabe además agregar, que es necesario pensar que todas las pacientes tratadas con antiangiogénicos, desarrollaran resistencia en un corto o mediano plazo.

Los resultados de cuatro ensayos clínicos actuales, coinciden en el aumento de respuesta global y aumento de progresión libre de enfermedad, cuando las pacientes son tratadas con

bevacizumab y quimioterapia. Resta evaluar el rol de bevacizumab en pacientes con enfermedad inicial no metastásica. Varios estudios entre ellos BEATRICE, BETH, ECOG 51 y NSABP-B40, están siendo conducidos en forma adyuvante y neoadyuvante, donde se mide el efecto de bevacizumab en cáncer de mama temprano. Los resultados todavía no han sido publicados.

El gran desafío que enfrentamos actualmente, es poder descubrir un marcador de predicción para poder seleccionar pacientes que van a beneficiarse con el tratamiento. Para llegar a esto, hace falta conocer el mecanismo íntimo de acción de los antiangiogénicos y los procesos biológicos relacionados con la angiogénesis.

REFERENCIAS

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *NEJM* 1971; 285: 1182-1186.
2. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 25: 983-985.
3. 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.
4. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-Targeted therapy: mechanism of anti-tumor activity. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 579-591.
5. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947-11954.
6. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.
7. Hiratsuka S, Minowa O, Kuno J, et al. Flt-1 lacking the tyrosine kinase domain is sufficient for normal development and angiogenesis in mice. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 9349-9354.
8. Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, et al. Different signal transduction properties of KDR and Flt1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1994; 269: 26988-26995.
9. Ellis LM. Epidermal growth factor receptor in tumor angiogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 1007-1021.
10. Alitalo K, Carmeliet P. Molecular mechanism of lym-

- phangiogenesis in health and disease. *Cancer Cell* 2002; 1: 219-227.
11. Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 1099-1107.
 12. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD-2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. *Cancer Cell* 2007; 11: 83-95.
 13. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1241-1257.
 14. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, et al. Benefit of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest* 2003; 111(9): 1287-95.
 15. Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis. *Cancer Cell* 2009; 15: 232-239.
 16. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 220-231.
 17. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 4-6.
 18. Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62.
 19. Alvarez RH, Valero V, Bassett RL, et al. Mechanistic evaluation of the combination effect of paclitaxel and bevacizumab in breast cancer xenografts. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 11007).
 20. Kasman I, et al. Mechanistic evaluation of the combination effect of anti-VEGF and chemotherapy. Proc Am Assoc Cancer Res. Annual Meeting 2008. Abstract 2494.
 21. Guinebretiere JM, Le Monique G, Gavaille A, et al. Angiogenesis and risk of breast cancer in women with fibrocystic disease. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 635-636.
 22. Guidi AJ, Fisher L, Harris JR, et al. Microvessel density and distribution in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 614-619.
 23. 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 beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placental growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis. *Cancer Res* 1997; 57: 963-969.
 24. Konecny GE, Meng YG, 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: 1706-1716.
 25. Scheneider BP, Wang M, Radovich M, et al. Association of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 genetic polymorphism with outcome in a trial of paclitaxel compared with paclitaxel plus bevacizumab in advanced breast cancer: ECOG 2100. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4672-4678.
 26. 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.
 27. Gerber HP, Ferrara N. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005; 65: 671-680.
 28. 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 (suppl 16).
 29. 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: 792-799.
 30. Sledge G, Miller K, Moisa C, et al. Safety and efficacy of capecitabine (C) plus bevacizumab (B) as first-line in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): 35s (abstract 1013).
 31. Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *New Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
 32. Miles D, Chan A, Romieu G, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of bevacizumab with docetaxel or docetaxel with placebo as first-line therapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer (AVADO). *J Clin Oncol* 2008; 26: (suppl; abstr LBA 1011).
 33. Pivot X, Verma S, Thomssen C, et al. Clinical benefit of bevacizumab plus first-line docetaxel in elderly patients with locally recurrent or metastatic cancer: AVADO. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 1094).
 34. Robert NJ, Dieras J, 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: 42s (suppl; abstr 1005).
 35. Perez EA, Hillman DW, Kugler JW, Steen PD, Fitch TR, Rowland KM. North Central cancer treatment group (NCCTG) N0432: phase II trial of docetaxel with capecitabine and bevacizumab as first line che-

- motherapy for patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(suppl 1): S104. Abstract 2069.
36. Traina T, Dickler MN, Caravelli JF, 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 (abstract 2030). *Breast Cancer Res Treat* 2006; 94(suppl 1): S93.
 37. Pierga J, Pritchard KI, Thomssen C, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab plus chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: Analysis of MO19391 according to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 15s (suppl; abstr 1033).
 38. Lau SC, Rosa DD, Jayson G. Technology evaluation: VEGF Trap (cancer), Regeneron/Sanofi-Aventis. *Curr Opin Mol Ther* 2005; 7: 493-501.
 39. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 11393-11398.
 40. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al: In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 327-337.
 41. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al: Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 25-35.
 42. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al: Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and taxane. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1810-1816.
 43. Mayer E, Kozloff M, Qamar R, et al. SABRE-B: a randomized phase II trial evaluating the safety and efficacy of combining sunitinib with paclitaxel and bevacizumab as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: final results. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 102: (suppl; abstr 3126).
 44. Rugo HS, Lyandres J, Melisko M, et al. Phase I study of sunitinib in combination with metronomic dosing of cyclophosphamide and methotrexate in patient with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Symposium* 2008; 102: (suppl; abstr 165).
 45. Adnane L, Trail PA, Taylor I, et al: Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods Enzymol* 2005; 407: 597-612.
 46. Moreno-Aspitia A, Morton RF, Hillman DW, et al: Phase II trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer previously exposed to anthracyclines or taxanes: North Central Cancer Treatment Group and Mayo Clinic Trial N0336. *J Clin Oncol* 2009; 27: 11-15.
 47. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125-134.
 48. Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al: PTK787/ZK222584, a novel potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000; 60: 2178-2189.
 49. Thomas AL, Morgan B, Horsfield MA, et al: Phase I study of the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PTK787/ZK222584 administered twice daily in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4162-4171.
 50. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al: ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002; 62: 4645-4655.
 51. Miller K, Trigo JM, Wheeler C, et al: A multicenter phase II trial of ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor-2 and epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3369-3376.
 52. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, et al: Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5474-5483.
 53. Rugo HS, Stopeck A, Joy AA, et al. A randomized, double-blind phase II study of the oral tyrosine kinase inhibitor Axitinib in combination with docetaxel compared to docetaxel plus placebo in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 18s (suppl; abstr 1003).
 54. Alvarez RH, Valero V, Hortobagyi GN. Targeted therapies for breast cancer. In press.