

Krzysztof Adamowicz¹, Jacek Jassem²¹Szpital Specjalistyczny im. F. Ceynowy w Wejherowie²Klinika Onkologii i Radioterapii Akademii Medycznej w Gdańsku

Kojarzenie radioterapii z hormonoterapią i leczeniem celowanym u chorych na raka piersi

Combining radiotherapy with hormone therapy and targeted therapies in breast cancer

Adres do korespondencji:

Lek. Krzysztof Adamowicz

Poradnia Onkologiczna

Szpital Specjalistyczny

ul. Jagalskiego 10, 84-200 Wejherowo

Tel.: +48 (58) 57 27 791

e-mail: krzys.adamowicz@gmail.com

STRESZCZENIE

Rak piersi jest jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych na świecie. W ostatnich latach w grupie chorych na ten nowotwór uzyskano znaczące zmniejszenie umieralności, co przypisuje się wprowadzeniu masowych badań przesiewowych i większej skuteczności pooperacyjnego leczenia. U wielu chorych na raka piersi istnieją wskazania do pooperacyjnej radioterapii i hormonoterapii, jednak optymalna strategia kojarzenia tych dwóch metod pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. W praktyce klinicznej pooperacyjną radioterapię i hormonoterapię stosuje się zarówno sekwencyjnie, jak i równocześnie, bowiem nie przeprowadzono badań z losowym doбором porównujących te dwie strategie. Dotychczas nie określono także najbardziej skutecznych i bezpiecznych metod kojarzenia radioterapii i terapii ukierunkowanych molekularnie. Oczekuje się, że dalsze badania przedkliniczne i odpowiednio zaprojektowane badania kliniczne, a także szybki rozwój onkologii molekularnej przyczynią się do lepszego doboru chorych do poszczególnych strategii leczenia oraz ich optymalizacji.

Słowa kluczowe: rak piersi, leczenie uzupełniające, leczenie celowane, hormonoterapia, radioterapia

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most important global health problems. Over the last years introduction of screening mammography and increased efficacy of adjuvant therapies resulted in the reduction of mortality in this malignancy. Many patients with breast cancer have indications for adjuvant radiotherapy and hormone therapy, however optimal schedules of combining these two modalities remain controversial. In clinical practice typically radiotherapy and hormone therapy are used both sequentially and concomitantly. Similarly, the most effective and safe strategies for combining radiotherapy and targeted therapies remain to be developed. It is expected that further preclinical and clinical studies, as well as rapid development of molecular oncology will contribute to better selection of patients for particular therapeutic strategies and their optimization.

Key words: breast cancer, adjuvant therapy, targeted therapies, hormone therapy, radiotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 1: 1–6

Wstęp

Rak piersi jest jednym z najważniejszych zdrowotnych problemów na świecie. Co roku notuje się około 1 500 000 nowych przypadków oraz 400 000 zgonów spowodowanych tą chorobą [1]. Umieralność z powodu raka piersi w zachodnich krajach w ostatniej dekadzie zmalała dzięki wprowadzeniu przesiewowych badań mammograficznych, a także coraz większej skuteczności uzupełniającego leczenia. Obecnie u większości chorych na wczesnego raka piersi stosuje się oszczędzające leczenie z udziałem radioterapii, ale u wielu z nich konieczne jest uzupełniające systemowe leczenie (chemioterapia, hormonoterapia, trastuzumab). Radioterapię kojarzy się także z systemowym leczeniem u chorych po amputacji piersi oraz w przypadku raka miejscowo zaawansowanego. Mimo szerokiego stosowania systemowych terapii i radioterapii optymalny sposób kojarzenia tych metod u chorych na raka piersi pozostaje nierozstrzygnięty. Wcześniej autorzy przedstawili obecny stan wiedzy na temat kojarzenia radioterapii i chemioterapii [2]. W obecnej pracy poruszono zagadnienie kojarzenia radioterapii z hormonoterapią i leczeniem ukierunkowanym molekularnie.

Hormonoterapia

Terapia hormonalna jest metodą z wyboru w uzupełnieniu miejscowego leczenia chorych na raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych. Zastosowanie pooperacyjnego leczenia tamoksyfenem zwiększa o około 11% wskaźnik 10-letniego przeżycia chorych na raka piersi z dodatnią lub nieznaną ekspresją re-

ceptora estrogenowego (ER, *estrogen receptor*) [3]. W niektórych badaniach wykazano również zmniejszenie częstości występowania raka drugiej piersi po zastosowaniu takiego leczenia [4].

Dotychczas do końca nie określono optymalnej kolejności pooperacyjnej chemioterapii i terapii hormonalnej u chorych na raka piersi. W jedynym (dotychczas nieopublikowanym) badaniu z losowym doborem chorych, porównującym sekwencyjne i jednocześnie zastosowanie chemioterapii i tamoksyfenu, wykazano przewagę pierwszej z wymienionych strategii zarówno w zakresie przeżycia wolnego od choroby, jak i całkowitego przeżycia [5]. Jeszcze mniej wiadomo na temat optymalnego sposobu kojarzenia hormonoterapii i radioterapii. Niektóre wyniki badań przedklinicznych sugerowały, że stosowanie tamoksyfenu równocześnie z radioterapią może przynosić niekorzystny efekt kliniczny. W hodowlach komórkowych pod wpływem tamoksyfenu obserwowano zatrzymanie rozwoju komórek raka piersi we względnie promienioopornej fazie cyklu komórkowego — G0/G1 — co teoretycznie może zmniejszać skuteczność radioterapii [6–8]. Przedłużenie fazy G1, w której następuje naprawa uszkodzeń DNA w komórkach nowotworowych, może zwiększać skuteczność tych napraw. W jednej z prac wykazano zmniejszenie promieniowrażliwości linii MCF-7 ludzkich komórek nabłonka gruczołu piersiowego w obecności tamoksyfenu [7], ale wyniki innych badań dotyczących tego zagadnienia są sprzeczne [9–12].

Doświadczenie kliniczne dotyczące kolejności stosowania hormonoterapii i radioterapii opiera się wyłącznie na wynikach retrospektywnych badań (tab. 1). Największe z nich obejmuje 495 chorych poddanych leczeniu chirurgicznemu z zachowaniem piersi, a na-

Tabela 1. Retrospektywne badania porównujące różne sekwencje kojarzenia tamoksyfenu i radioterapii w uzupełniającym leczeniu chorych na raka piersi

Table 1. Retrospective studies comparing various sequences of combining tamoxifen and radiotherapy in adjuvant treatment of breast cancer

Autorzy	Stosowane schematy	Przeżycia całkowite (10 lat)	Przeżycia wolne od choroby (10 lat)	Nawroty odległe (10 lat)	Nawroty miejscowo-regionalne (10 lat)
Ahn i wsp. [13]	RT+TAM	84%	BD	18%	10%
	RT→TAM	82%	BD	22%	14%
Harris i wsp. [14]	RT+TAM	81%	85%	BD	3%
	RT→TAM	86%	76%	BD	7%
Pierce i wsp. [15]	RT+TAM	88%	83%	BD	7%
	RT→TAM	90%	83%	BD	5%

RT — radioterapia; TAM — tamoksyfen; BD — brak danych

stępnie jednoczesnemu lub sekwencyjnemu leczeniu z udziałem radioterapii i tamoksyfenu [13]. Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości miejscowych nawrotów po stronie zajętej piersi, odległych przerzutów, przeżycia wolnego od choroby i całkowitego przeżycia pomiędzy obiema grupami. Jednocześnie w tym badaniu chore, u których stosowano radioterapię, a następnie tamoksyfen, były na ogół młodsze i częściej otrzymywały dodatkowo uzupełniającą chemioterapię. U pacjentek leczonych w tej kolejności również czas obserwacji był krótszy i częściej poddawano je niektórym medycznym interwencjom, na przykład badaniom mammograficznym. Autorzy nie podali informacji na temat umieralności w obu porównywanych grupach.

W innym retrospektywnym badaniu porównującym sekwencyjne i równoczesne zastosowanie radioterapii i tamoksyfenu uczestniczyło 278 chorych na raka piersi w I i II stopniu zaawansowania poddanych oszczędzającemu leczeniu [14]. Po obserwacji, której mediana czasu wynosiła 8,6 roku, nie stwierdzono różnicy w zakresie przeżycia bez nawrotu i całkowitego przeżycia pomiędzy obiema strategiami leczenia. Podobnie jak we wcześniej cytowanym badaniu w grupie chorych otrzymujących radioterapię, a następnie tamoksyfen więcej było młodszych kobiet i częściej stosowano dodatkowo chemioterapię.

W trzeciej pracy porównano dwie grupy chorych uczestniczących w badaniu III fazy przeprowadzonym przez *Southwest Oncology Group* [15]. W badaniu tym chore w stopniu zaawansowania klinicznego T1–3N0 po leczeniu oszczędzającym pierś przydzielano losowo do grupy, w której stosowano uzupełniającą chemioterapię według schematu CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna, fluorouracyl) lub CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl), po czym część chorych otrzymała tamoksyfen. Analizie poddano jedynie chore przyjmujące tamoksyfen. W tej grupie na podstawie indywidualnych decyzji lekarza u 107 pacjentek zastosowano radioterapię przed chemioterapią, a u 202 chorych — po jej ukończeniu i jednocześnie z tamoksyfenem. Grupy były podobne pod względem wieku. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 10,3 roku nie stwierdzono różnic pod względem ryzyka miejscowego nawrotu nowotworu, przeżycia wolnego od choroby, ani przeżycia całkowitego. Także i tutaj wystąpiły jednak pewne różnice pomiędzy grupami chorych, między innymi w grupie leczonej sekwencyjnie większy był odsetek chorych z receptoro-dodatnim rakiem piersi. Nie wykluczone, że obie grupy różniły się także pod względem udziału chorych, u których zastosowano podwyższoną dawkę promieniowania (*boost*), ponieważ danych tych nie podano. W konsekwencji wyniki tego badania, podobnie jak dwóch pozostałych, należy interpretować z ostrożnością.

Istnieje niewiele danych na temat toksyczności tamoksyfenu stosowanego równolegle z radioterapią. Niektóre retrospektywne badania sugerowały większą częstość występowania zwłóknienia płuc i piersi, co przypisywano zwiększeniu stężenia transformującego czynnika wzrostu beta pod wpływem tamoksyfenu [16]. W jednym z badań częstość występowania zwłóknienia płuc oceniona za pomocą tomografii komputerowej u chorych, które otrzymywały tamoksyfen i nie otrzymywały go podczas radioterapii, wyniosła odpowiednio 35% i 14% [17]. Obserwacji tej nie potwierdzono jednak w innych badaniach [18]. Niejasny jest również wpływ tamoksyfenu na zwłóknienie popromienne piersi i estetyczny efekt leczenia. Jedno z badań sugerowało nieznacznie gorszy efekt estetyczny, częstsze zwłóknienie piersi, przebarwienia i teleangiektazje u chorych otrzymujących tamoksyfen podczas radioterapii [19], jednak w innym badaniu częstość tych powikłań nie zależała od sekwencji obu metod [20].

Ostatnio w kilku badaniach wykazano nieco większą skuteczność inhibitorów aromatazy (anastrozol, letrozol i egzamestan) niż tamoksyfenu w zakresie czasu przeżycia bez objawów choroby u kobiet po menopauzie z receptoro-dodatnim rakiem piersi [21–23]. W konsekwencji inhibitory aromatazy obecnie często stosuje się w leczeniu uzupełniającym u tych chorych. Dotychczas nie poznano optymalnej sekwencji terapii inhibitorami aromatazy i napromieniania. W jednym badaniu z użyciem hodowli komórkowej wykazano zwiększenie promieniowrażliwości komórek raka piersi poddanych ekspozycji na letrozol [24]. W innej pracy poświęconej temu zagadnieniu poddano analizie retrospektywnej grupę 284 chorych po leczeniu oszczędzającym pierś, spośród których 113 chorych otrzymywało inhibitor aromatazy podczas radioterapii i po jej zakończeniu, a u 151 chorych rozpoczęto leczenie inhibitorem aromatazy po zakończeniu radioterapii [25]. Po względnie krótkiej obserwacji (mediana 2,9 roku) nie stwierdzono różnic w zakresie wyników leczenia i jego toksyczności. Oprócz krótkiego czasu obserwacji interpretację tych wyników utrudnia także niewielka liczebność grup i niewielka liczba niepożądanych działań.

Leczenie molekularnie ukierunkowane

Leki ukierunkowane molekularnie (celowane) wpływają na swoiste cele molekularne (zwykle białka) odgrywające rolę we wzroście nowotworu i jego progresji. W raku piersi kliniczne zastosowanie znalazły dotychczas trastuzumab (przeciwciało monoklonalne działające wybiórczo na komórki wykorzystujące szlak receptora HER2), lapatinib (drobnochąsteczkowy in-

hibitor kinazy tyrozynowej będący inhibitorem receptorów HER1 i HER2) oraz bewacyzumab (monoklonalne przeciwciało anti-VEGF).

W badaniach *in vitro* wykazano, że ludzkie komórki raka piersi pozbawione transdukcji sygnału drogą receptora HER2 mogą być szczególnie narażone na uszkodzenia wywołane przez promieniowanie jonizujące [26]. Hamowanie tej drogi przekazywania sygnału może zatem stanowić atrakcyjną metodę zwiększania cytotoksycznego działania radioterapii. W niektórych badaniach przedklinicznych sugeruje się potencjalną rolę HER2 i związanych z nim proto-onkogenów w kształtowaniu wrażliwości komórki na promieniowanie [27, 28]. Trastuzumab jest monoklonalnym, humanizowanym przeciwciałem przeciwko zewnątrzkomórkowej domenie receptora HER2. Łącząc się z receptorem, hamuje przekazywanie do jądra komórki sygnałów podziałowych. W badaniach *in vitro* wykazano, że trastuzumab stosowany podczas radioterapii może zwiększać wywołany przez nią efekt cytotoksyczny [26] oraz hamować naprawę DNA w komórkach z nadekspresją receptora HER2 [29].

Wydaje się, że trastuzumab stosowany u chorych na wczesnego raka piersi równocześnie z radioterapią nie nasila wczesnych objawów popromiennych. W badaniu Haylarda i wsp. [30] po okresie obserwacji, której mediana wynosiła 3,7 roku, nie stwierdzono istotnych różnic pod względem częstości występowania ostrej reakcji skórnej, zapalenia płuc, duszności, kaszlu, zaburzeń połykania lub neutropenii. Najpoważniejszym niepożądanym działaniem trastuzumabu jest kardiotoxyczność. W dotychczasowych badaniach nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania tego powikłania pod wpływem stosowanej jednocześnie radioterapii, ale względnie krótki czas obserwacji nie pozwala na sformułowanie ostatecznych wniosków. Niezależnie od tego frakcja wyrzutowa lewej komory serca nie jest optymalnym miernikiem kardiotoxyczności i nawet jej subtelne spadki mogą wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością przy dłuższej obserwacji. O potrzebie dłuższej obserwacji świadczy również fakt, że dotychczas nie stwierdzono spodziewanej różnicy pod względem liczby incydentów sercowych po zastosowaniu radioterapii na stronę lewą lub prawą.

Kolejnym lekiem ukierunkowanym molekularnie u chorych z nadekspresją lub amplifikacją genu HER2 jest lapatynib [31, 32]. W badaniu III fazy wykazano, że lek ten dodany do kapecytabiny wydłuża czas przeżycia bez objawów choroby w zaawansowanym raku piersi w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie kapecytabiny [33]. W konsekwencji lapatynib obecnie podaje się w skojarzeniu z kapecytabiną w leczeniu chorych na HER2-dodatniego raka piersi, u których zastosowano wcześniej leczenie antracyklinami, taksoidami i trastuzumabem [33]. Kardiotoxyczność lapatynibu wydaje

się mniejsza w porównaniu z kardiotoxycznością trastuzumabu [34]. Piśmiennictwo na temat kojarzenia lapatynibu i radioterapii jest ubogie. W modelu *in vitro* lapatynib uwrażliwiał na promieniowanie komórki z nadekspresją receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), ale komórki z nadekspresją HER2 już po krótkiej ekspozycji na lapatynib przestawały tworzyć kolonie, co nie pozwalało ocenić ewentualnego promieniouczulającego efektu tego leku [35].

W ostatnich latach szczególne zainteresowanie towarzyszy lekom antyangiogennym, takim jak przeciwciało monoklonalne — bewacyzumab czy niskocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), takich jak sunitynib czy sorafenib. Niektóre z tych leków były przedmiotem badań klinicznych w raku piersi, a bewacyzumab został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia tego nowotworu. Założeniem leczenia antyangiogenne jest niszczenie lub zablokowanie tworzenia nowych naczyń krwionośnych, co pozbawia guz tlenu i substancji odżywczych i hamuje jego wzrost. Wiele wyników badań przedklinicznych z udziałem ludzkich i mysich komórek raka wskazuje na promieniouczulające działanie różnych terapii antyangiogennych [36, 37]. Jednocześnie wrażliwość nowotworów na promieniowanie lub leczenie antyangiogenne jest uwarunkowana wieloma czynnikami, a najbardziej skuteczny sposób kojarzenia obu metod pozostaje nieznany [38, 39]. Blokowanie sygnałów czynników wzrostu w komórkach śródbłonna po napromieniowaniu wydaje się zwiększać reakcję na promieniowanie [39, 40], a podanie leku antyangiogenne tuż przed zastosowaniem promieniowania może być najbardziej skuteczną formą promieniouczulania [41, 42]. Jednocześnie indukcja niedotlenienia przez uszkodzenie naczyń krwionośnych może potencjalnie wywołać promieniooporność guza. Dotychczas nie ma danych dotyczących kojarzenia terapii antyangiogennych z napromienianiem u chorych na raka piersi.

Podsumowanie

Mimo powszechnego stosowania radioterapii i hormonoterapii u chorych na raka piersi optymalne kojarzenie obu metod pozostaje nadal przedmiotem kontrowersji. Z powodu ograniczeń i nierozstrzygającego charakteru dotychczasowych badań hormonoterapię stosuje się w praktyce klinicznej zarówno równocześnie z radioterapią, jak i po jej zakończeniu. Ewentualnej przewagi jednej z wymienionych strategii dotychczas nie zweryfikowano w dużym, prospektywnym badaniu

klinicznym z losowym doбором chorych. Trastuzumab stał się standardem w leczeniu chorych na raka piersi z nadekspresją lub amplifikacją genu HER2, jednak dotychczas nie poznano optymalnej sekwencji kojarzenia tego leku z radioterapią. Niezależnie od tego w przypadku podawania trastuzumabu należy dołożyć wszystkich możliwych starań, aby ograniczyć dawkę promieniowania na serce. Konieczne jest też opracowanie czułej metody pomiaru kardiotoxyczności u chorych, u których stosuje się tę formę leczenia, oraz perspektywne opracowanie informacji na temat jego odległych następstw. Wdrażanie kolejnych metod leczenia systemowego będzie wymagało określenia optymalnych warunków ich kojarzenia z radioterapią.

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Bray F., Piani P., Parkin D.M. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence. IARC CancerBase No 5, version 2.0. IACR Press, Lyon 2004.
2. Adamowicz K., Marczevska M., Jassem J. Kojarzenie radioterapii i chemioterapii u chorych na raka piersi. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 4: 127–134.
3. Clarke M.J. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 8: CD000486.
4. Narod S.A., Brunet J.S., Ghadirian P. i wsp. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. *Lancet* 2000; 356: 1876–1881.
5. Albain K.S., Green S.J., Ravdin P.M. i wsp. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be given sequential instead of concurrent: Initial results from Intergroup trial 0100 (SWOG-88-14). *J. Clin. Oncol.* 2002; 21: 37a (abstr.).
6. Osborne C.K., Boldt D.H., Clark G.M., Trent J.M. Effects of tamoxifen on human breast cancer cell cycle kinetics: Accumulation of cells in early G1 phase. *Cancer Res.* 1983; 43: 3583–3585.
7. Wazer D.E., Tercilla O.F., Lin P.S., Schmidt-Ullrich R. Modulation in radiosensitivity of MCF-7 human breast carcinoma cells by 17 β -estradiol and tamoxifen. *Br. J. Radiol.* 1989; 62: 1079–1083.
8. Osborne C.K., Boldt D.H., Estrada P. Human breast cancer cell cycle synchronization by estrogens and antiestrogens in culture. *Cancer Res.* 1984; 44: 1433–1439.
9. Paulsen G.H., Strickert T., Marthinsen A.B., Lundgren S. Changes in radiation sensitivity and steroid receptor content induced by hormonal agents and ionizing radiation in breast cancer cells in vitro. *Acta Oncol.* 1996; 35: 1011–1019.
10. Villalobos M., Aranda M., Nunez M.I. i wsp. Interaction between ionizing radiation, estrogens and antiestrogens in the modification of tumor microenvironment in estrogen dependent multicellular spheroids. *Acta Oncol.* 1995; 34: 413–417.
11. Sarkaria J.N., Miller E.M., Parker C.J., Jordan V.C., Mulcahy R.T. 4-hydroxytamoxifen, an active metabolite of tamoxifen, does not alter the radiation sensitivity of MCF-7 breast carcinoma cells irradiated in vitro. *Breast Cancer Res. Treat.* 1994; 30: 159–165.
12. Singla R., Albuquerque K., Creech S., Albain K.S., Vaughan A. The presence and timing of tamoxifen and its effect on the radiosensitivity of MCF-7 breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 2003; 82: S161 (abstr.).
13. Ahn P.H., Vu H.T., Lannin D. i wsp. Sequence of radiotherapy with tamoxifen in conservatively managed breast cancer does not effect local relapse rates. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 17–23.
14. Harris E.E., Christensen V.J., Hwang W.T., Fox K., Solin L.J. The impact of concurrent versus sequential tamoxifen with radiation therapy in early-stage breast cancer patients undergoing breast conservation treatment. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 1–6.
15. Pierce L.J., Hutchins L.F., Green S.R. i wsp. Sequencing of tamoxifen and radiotherapy after breast-conserving surgery in early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 24–29.
16. Bentzen S.M., Skoczylas J.Z., Overgaard M., Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J. Natl. Cancer Inst.* 1996; 88: 918–922.
17. Koc M., Polat P., Suma S. Effects of tamoxifen on pulmonary fibrosis after cobalt-60 radiotherapy in breast cancer patients. *Radiother. Oncol.* 2002; 64: 171–175.
18. Wennberg B., Gagliardi G., Sundborn L., Svane G., Lind P. Early response of lung in breast cancer irradiation: Radiologic density changes measured by CT and symptomatic radiation pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 1196–1206.
19. Wazer D.E., DiPetrillo T., Schmidt-Ullrich R. i wsp. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 356–363.
20. Fowble B., Fein D.A., Hanlon A.L. i wsp. The impact of tamoxifen on breast recurrence, cosmesis, complication, and survival in estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35: 669–77.
21. The ATAC Trialists' Group, Forbes J.F., Cuzick J., Buzdar A., Howell A., Tobias J.S., Baum M. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 45–53.
22. Goss P.E., Ingle J.N., Martino S. i wsp. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1793–802.
23. Coombes R.C., Hall E., Gibson L.J. i wsp. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 1081–1092.
24. Azria D., Larbouret C., Cunat S. i wsp. Letrozole sensitizes breast cancer cells to ionizing radiation. *Breast Cancer Res.* 2005; 7: 156–163.
25. Ishitobi M., Komoike Y., Motomura K., Koyama H., Nishiyama K., Inaji H. Retrospective analysis of concurrent vs. sequential administration of radiotherapy and hormone therapy using aromatase inhibitor for hormone receptor-positive postmenopausal breast cancer. *Anticancer Res.* 2009; 29: 4791–4794.
26. Pietras R.J., Poen J.C., Gallardo D., Wongvipat P.N., Lee H.J., Slamon D.J. Monoclonal antibody to HER2/neu receptor modulates repair of radiation induced DNA damage and enhances radiosensitivity of human breast cancer cells overexpressing this oncogene. *Cancer Res.* 1999; 59: 1347–1355.
27. Pirolo K.F., Tong Y.A., Villegas Z., Chen Y., Chang E.H. Oncogene-transformed NIH 3T3 cells display radiation resistance levels indicative of a signal transduction pathway leading to the radiation-resistant phenotype. *Radiat. Res.* 1993; 135: 234–243.
28. Wollman R., Yahalom J., Maxy R., Pinto J., Fuks Z. Effect of epidermal growth factor on the growth and radiation sensitivity of human breast cancer cells in vitro. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1994; 30: 91–98.
29. Pietras R.J., Fendly B.M., Chazin V.R., Pegram M.D., Howell S.B., Slamon D.J. Antibody to HER2/neu receptor blocks DNA repair after cisplatin in human breast and ovarian cancer cells. *Oncogene* 1994; 9: 1829–1838.
30. Halyard M.Y., Pisansky T.M., Dueck A.C. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2638–2644.
31. Rusoak D.W., Lackey K., Affleck K. i wsp. The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol. Cancer Ther.* 2001; 1: 85–94.
32. Konecny G.E., Pegram M.D., Venkatesan N. i wsp. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66: 1630–1639.
33. Geyer C.E., Forster J., Lindquist D. i wsp. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2733–2743.
34. Medina P.J., Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1426–1447.
35. Zhou H., Kim Y.S., Peletier A., McCall W., Earp H.S., Sartor C.I. Effects of the EGFR/HER2 kinase inhibitor GW572016 on EGFR- and HER2-overexpressing breast cancer cell line proliferation, radiosensitization, and resistance. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 344–352.

36. Hanna N.N., Seetharam S., Mauceri H.J. i wsp. Antitumor interaction of short-course endostatin and ionizing radiation. *Cancer J.* 2000; 6: 287–293.
37. Dings R.P., Williams B.W., Song C.W., Griffioen A.W., Mayo K.H., Griffin R.J. Anginex synergizes with radiation therapy to inhibit tumor growth by radiosensitizing endothelial cells. *Int. J. Cancer* 2005; 115: 312–319.
38. Citrin D., Menard C., Camphausen K. Combining radiotherapy and angiogenesis inhibitors: clinical trial design. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 64: 15–25.
39. Fogarty M. Learning from angiogenesis trial failures. *The Scientist* 2002; 16: 33–35.
40. Gorski D.H., Beckett M.A., Jaskowiak N.T. i wsp. Blockage of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation. *Cancer Res.* 1999; 59: 3374–3378.
41. Abdollahi A., Lipson K.E., Sckell A. i wsp. Combined therapy with direct and indirect angiogenesis inhibition results in enhanced antiangiogenic and antitumor effects. *Cancer Res.* 2003; 63: 8890–8898.
42. Winkler F., Kozin S.V., Tong R.T. i wsp. Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell.* 2004; 6: 553–563.