

## • 讲座 •

## 国际乳腺癌治疗新动态

叶润桑 周永昌

随着肿瘤学的不断发展以及国际肿瘤学专家的相互交流,乳腺癌的治疗已较十多年前有所进步,治疗方法也不再仅限于化疗、放射治疗、手术治疗等。近年来,内分泌治疗也有新的发展,由抗雌激素药物演化到芳香化酶抑制剂,再加上靶向治疗的应用,为预后较差的 HER-2 过度表达乳腺肿瘤患者提供了新的治疗方案,既降低复发率,又提高生存率。随着分子肿瘤学的发展,学者们发现了不少生物标记物。这些生物标记物能为肿瘤专家预知治疗反应及预后结果提供帮助,更能为研发新的治疗提供重要的研究方向。亦随着学者们对肿瘤细胞机制及信号传递途径的深入了解,并结合病理学分析,相信对乳腺癌的治疗将会更具针对性。目前,采用基因学的方法对乳腺癌基因组进行测定,除没有标记物的乳腺肿瘤外,其余乳腺肿瘤均可被分为 4 种类型: luminal A [ER (+) 或 PR (+)、HER-2 (-)], luminal B [ER (+) 或 PR (+)、HER-2 (+)], erbB2 (+) [ER (-)、PR (-) 且 HER-2 (+)] 和 basal-like [ER (-)、PR (-) 且 HER-2 (-) 伴 Cytokeratin 5/6 (+) 或 HER-1 (+)]<sup>[1-2]</sup>。并且,国际乳腺癌治疗亦根据这 4 种乳腺肿瘤分类发展新的治疗方式。

## 1 乳腺肿瘤 luminal A、B 型

多年的研究显示,乳腺肿瘤与雌激素有密切关系。而以往对亚洲乳腺癌患者的研究亦显示,约有 55% 的患者肿瘤细胞表面带有激素受体<sup>[3]</sup>。因此,激素受体便成为临床上应用的预测及预后因子。Luminal A、B 激素依赖型乳腺肿瘤受雌激素刺激生长,而雌激素亦可与其他转录因子相互作用,刺激其他生物信号途径,从而促使癌细胞的增殖与分化<sup>[4]</sup>。降低雌激素在患者体内的水平以及阻断雌激素的信号是目前治疗这类肿瘤的方法。

他莫昔芬(tamoxifen)是目前普遍应用的选择性雌激素受体调节剂,亦是第一种疗效显著的靶向治疗药物,并广泛应用于辅助性治疗。早期乳腺癌试验协作组(EBCTCG)的其中一项研究发现,乳腺肿瘤雌激素受体呈阳性的女性接受长达 5 年的辅助性他莫昔芬治疗后,复发率及病死率可分别减少 41% 及 31%,并与患者年龄、曾接受的辅助性化疗方案、孕激素受体的表达及其他

---

作者单位:香港癌转译研究组织(叶润桑、周永昌);香港仁康医疗集团(周永昌)

通信作者:周永昌, E-mail: lwecchow@hkucc.hku.hk

肿瘤特征无关<sup>[5]</sup>。虽然多项临床研究已证明使用 5 年他莫昔芬的效用<sup>[6-7]</sup>,但仍有待其他研究剖析使用他莫昔芬的合适服药时间。

第三代芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)已成为绝经后女性乳腺癌患者的主要治疗药物,亦是近年研究内分泌治疗的重点,包括来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)及依西美坦(exemestane)。绝经后女性体内的雌激素主要由外周组织的雄激素转化而来,而转化过程需要芳香化酶<sup>[8-9]</sup>,所以抑制芳香化酶的活性能有效阻止激素依赖型乳腺肿瘤的生长,而以上抑制剂能有效抑制体内约 95%~98%的芳香化作用<sup>[10-12]</sup>。临床研究亦证明患者接受阿那曲唑与他莫昔芬的客观缓解率相似。其中一项北美的研究发现阿那曲唑的至疾病进展时间显著优于他莫昔芬<sup>[13-14]</sup>。另一项比较来曲唑与他莫昔芬的研究亦发现,接受来曲唑治疗的患者比接受来他莫昔芬者的至疾病进展时间中位数多 4~26 周<sup>[15]</sup>。虽然第三代芳香化酶抑制剂明显增加内分泌治疗的选择机会,但仍有可能引起药物耐受,相信其他生物信号途径是令癌细胞更适应内分泌治疗药物的关键<sup>[16-19]</sup>。因此,内分泌治疗药物联合其他抗癌生物剂或许能更有效地治疗激素依赖型乳腺癌,并可能延缓或防止耐药性癌细胞的生长。

鉴于此,有学者尝试研究联合芳香化酶抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂治疗绝经后患激素依赖型乳腺癌的女性<sup>[20]</sup>。这项临床试验于手术前给患者使用来曲唑和伊马替尼(imatinib)约 12 周,结果发现口服来曲唑每日 2.5 mg 及伊马替尼 400 mg 每日 2 次的患者中,有一例达到病理完全缓解,而整体缓解率约为 90%,比以往单独于手术前口服来曲唑每日 2.5 mg 者提高了约 30%<sup>[20-21]</sup>。虽然试验结果理想,但不良反应影响治疗的连续性 & 药物用量,所以有必要进一步研究联合较低剂量的伊马替尼与来曲唑的效用。相信进一步的分子生物学研究将有助于改善激素依赖型乳腺癌的治疗效果。

## 2 乳腺肿瘤 erbB2

HER-2 蛋白与表皮生长因子受体(EGFR)同属 I 类受体酪氨酸激酶家族,约有 20%~30%的原发乳腺癌肿瘤过度表达 HER-2 蛋白、HER-2/*neu* 基因或两者,已证明其过度表达的患者预后较差<sup>[22]</sup>。配体与细胞膜表面 HER-2 蛋白结合,刺激不同生物信号途径包括促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和 PI3k/Akt<sup>[23-24]</sup>,使细胞内的酪氨酸磷酸化,当信号到达细胞核,促使癌细胞不断增殖和提高生存优势。

曲妥珠单抗抗体(trastuzumab)是一种人鼠嵌合型单克隆抗体,与细胞表面 HER-2 蛋白结合,通过抑制细胞内 PI3k/Akt 生物信号途径下调细胞核内的信号传递,亦引导过度表达 HER-2 肿瘤细胞的抗体,以依赖性细胞毒作

用(ADCC)来抑制肿瘤生长。以往的临床研究已证明单独使用曲妥珠单克隆抗体或联合化疗能有效治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌患者,提高其临床受益率<sup>[25-26]</sup>。1998 年 9 月,美国食品和药物管理局正式批准曲妥珠单克隆抗体用于治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌。随着 5 项大型国际性临床研究结果的公布,曲妥珠单克隆抗体用于辅助性治疗将有效减低复发率约 50%,而病死率亦减少约 30%<sup>[27-30]</sup>。这亦促使美国食品和药物管理局于 2006 年 11 月批准曲妥珠单克隆抗体应用于辅助性治疗。虽然目前曲妥珠单克隆抗体已被广泛用于抗 HER-2 治疗,而且对其的研究亦已处于手术前合并其他化疗药物的新阶段,但还有很多关于临床应用与耐药机制的问题尚无答案。例如,其中一项 HER-2 研究于患者手术后应用 1 年曲妥珠单克隆抗体,使患者无病生存率和总生存率明显提高 6.3%和 2.7%<sup>[31]</sup>,但尚无对比应用 2 年曲妥珠单克隆抗体的结论,治疗时间的长短还有待探究。再例如,单独采用曲妥珠单克隆抗体作第一线治疗 HER-2 过度表达的转移性乳腺癌,缓解率只达到约 30%<sup>[26]</sup>,换言之,有约 70%患者已对曲妥珠单克隆抗体产生耐药反应,而且对治疗有反应的患者于 1 年内病情亦开始进展<sup>[25-26]</sup>,确实有必要探讨和研究其耐药机制及寻找潜在的生物标记,以便临床医生能更恰当地使用药物,从而避免患者错过治疗时机或被给予不必要的治疗。

最近,分子靶向药物拉帕替尼(lapatinib)已成为治疗 HER-2 过度表达乳腺癌的主流,特别适用于应用曲妥珠单克隆抗体后病情仍有进展的患者<sup>[32-34]</sup>。拉帕替尼能抑制细胞内 erbB1 和 erbB2 酪氨酸激酶活性,是可逆的酪氨酸激酶双重抑制剂。一项第Ⅲ期国际性临床研究证明,拉帕替尼与卡培他滨(capecitabine)联合应用于经过强力治疗的 HER-2 阳性的晚期或转移性乳腺癌患者,明显比单独使用卡培他滨者的疾病进展时间延长约两倍( $P < 0.001$ )<sup>[34]</sup>。理想的研究结果促使这种联合治疗方案于 2007 年 3 月获美国食品和药物管理局批准应用。这种新型的抗 HER-2 口服药是小分子抑制剂,能穿透脑血屏障,若有脑部转移,拉帕替尼便能发挥作用。一项第Ⅱ期临床研究入组 39 例接受曲妥珠单克隆抗体治疗时发生脑部转移的乳腺癌患者,按实体瘤治疗反应评价标准(RECIST)其中 1 例患者取得部分缓解疗效,客观缓解率为 2.6%,有 3 例患者脑转移缩小了 30%以上,另外还有 7 例患者脑转移缩小了 10%~30%<sup>[35]</sup>。虽然数据不多,但其对脑转移病灶的疗效明显,且未发现曲妥珠单克隆抗体与拉帕替尼之间产生交叉耐药性。

靶向治疗抗 HER-2 药物已经在乳腺癌治疗方面取得新突破,实践多年前治疗学上的理论,但耐药反应、治疗剂量、治疗时间、治疗方案等问题仍未解决,有必要通过研究继续探讨和探索更多有关提高靶向治疗效果的方法。



### 3 Basal-like 型乳腺肿瘤

Basal-like 型乳腺癌患者肿瘤表面的 ER、PR 及 HER-2 均呈阴性,约有 19% 的肿瘤属于此类,若以无复发生存作为预后指标,其预后比以上其他乳腺肿瘤差<sup>[36-38]</sup>,而且,此类肿瘤多数于 5 年内复发和转移<sup>[39]</sup>。由于目前没有合适的靶向治疗应对此类乳腺肿瘤,治疗仅局限于化疗。然而,传统化疗用药并非是最佳治疗方案。近年的研究发现,60% 以上的此类肿瘤均过度表达表皮生长因子受体(EGFR)<sup>[40-41]</sup>,所以有学者尝试新的联合治疗,将化疗联合抗血管新生药物应用于转移性乳腺癌患者,如用贝伐单抗抗体(bevacizumab)联合卡培他滨或紫杉醇(paclitaxel)。虽然联合治疗能提高客观缓解率,但未见提高总生存率<sup>[42-43]</sup>。这两项研究入组的全是转移性乳腺癌患者,其肿瘤的血管生成途径变得更为复杂,单以贝伐单抗抗体来抑制血管内皮生长因子,未必能阻断其他信号途径,以致病情继续进展。到目前为止,化疗联合抗血管新生药物或其他靶向药物仍在研究中,尝试应用于较早期的乳腺癌可能有新突破。

达沙替尼(dasatinib)是多靶点激酶抑制剂,能同时抑制 BCR-ABL 和 SRC 家族激酶活性。临床前研究模型已证实其对 basal-like 型肿瘤有效<sup>[44-45]</sup>。虽然临床试验还在初始阶段,未有足够的临床数据,但相信达沙替尼能成为将来治疗 basal-like 型肿瘤的重要部分。除此以外,basal-like 型肿瘤与 BRCA1-关联的肿瘤很相似,针对 BRCA1 关联途径的治疗也可能适用于 basal-like 型肿瘤<sup>[46]</sup>。由于 BRCA1-关联的肿瘤多数失去 DNA 修补功能,含白金盐化疗及多聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂[Poly(ADP-ribose) polymerase enzyme inhibitor]对此类肿瘤有一定功效,因此,亦可能适用于治疗 basal-like 型肿瘤<sup>[46-49]</sup>。

虽然目前没有一种针对性的治疗方案,没有适合的靶向治疗药物,而且传统预知肿瘤预后的因子亦已不能应用于 basal-like 型肿瘤<sup>[50]</sup>,但凭借对肿瘤基因变异与蛋白质变化的认识,再结合当代主流的转译研究(translational research)方法,相信定能找到可以阻止此类肿瘤生长的方法,从而研发新的治疗方案。

### 4 结语

目前,乳腺癌治疗已不仅限于传统的化疗、放射治疗和手术治疗,分子靶向治疗渐趋成熟,不少新药已成功治疗不同类型的肿瘤,提高了乳腺癌患者的生存率,而毒性亦相应减少,减轻了患者治疗时所承受的痛楚。然而,治疗时期和耐药反应等仍是有待解决的问题,加之肿瘤分类越渐细微,亚洲患者与外国患者特征亦有一定的差别,要寻找合适的治疗方式就得先透彻了解不同肿

瘤细胞的作用机制,以制定合适的治疗方案。相信未来的治疗方案会变得更个体化,是谓“制定治疗”。

【关键词】 乳腺肿瘤; 分子分型; 内分泌治疗; 靶向治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

### 参考文献

- [1] Perou C M, SØrlie T, Eisen M B, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406: 747—752.
- [2] SØrlie T, Perou C M, Tibshirani R, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 10 869—10 874.
- [3] Chow L W C, Ho P. Hormonal receptor determination of 1052 Chinese breast cancers. *J Surg Oncol*, 2002, 75: 172—175.
- [4] Doisneau Sixou S F, Sergio C M, Carroll J S, *et al.* Estrogen and antiestrogen regulation of cell cycle progression in breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer*, 2003, 10: 179—186.
- [5] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687—1717.
- [6] Stewart H J, Prescott R J, Forrest A P. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93: 456—462.
- [7] Delozier T, Spielmann M, Macé Lesech J, *et al.* Tamoxifen adjuvant treatment duration in early breast cancer: initial results of a randomized study comparing short-term treatment with long-term treatment. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 3507—3512.
- [8] Lu Q, Nakmura J, Savinov A, *et al.* Expression of aromatase protein and messenger ribonucleotide acid in tumor epithelial cells and evidence of functional significance of locally produced estrogen in human breast cancers. *Endocrinology*, 1996, 137: 3061—3068.
- [9] Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 2001, 344: 276—285.
- [10] Geisler J, King N, Anker G, *et al.* *In vivo* inhibition of aromatization by exemestane, a novel irreversible aromatase inhibitor, in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Cancer Res*, 1998, 4: 2089—2093.
- [11] Geisler J, King N, Dowsett M, *et al.* Influence of anastrozole (Arimidex), a selective, non-steroidal aromatase inhibitor, on *in vivo* aromatisation and plasma oestrogen levels in postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer*, 1996, 74: 1286—1291.
- [12] Demers L M. Effects of Fadrozole (CGS 16949A) and Letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 1994, 30: 95—102.
- [13] Nabholz J M, Buzdar A, Pollak M, *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 3758—3767.
- [14] Bonneterre J, Thürlimann B, Robertson J F, *et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol*, 2000, 18: 3748—

3757.

- [15] Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, *et al.* Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 2596—2606.
- [16] Simoncini T, Hafezi Moghadam A, Brazil D P. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory *et al* subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*, 2000, 407: 538—541.
- [17] Lee A V, Jackson J G, Gooch J L, *et al.* Enhancement of insulin-like growth factor signaling in human breast cancer: estrogen regulation of insulin receptor substrate-1 expression *in vitro* and *in vivo*. *Mol Endocrinol*, 1999, 13: 787—796.
- [18] Webb P, Lopez G N, Uht R M, *et al.* Tamoxifen activation of the estrogen receptor/AP-1 pathway: potential origin for the cell-specific estrogen-like effects of antiestrogens. *Mol Endocrinol*, 1995, 9: 443—456.
- [19] Font de Mora J, Brown M. AIB1 is a conduit for kinase-mediated growth factor signaling to estrogen receptor. *Mol Cell Bio*, 2000, 20: 5041—5047.
- [20] Chow L W C, Yip A Y S, Loo W T Y, *et al.* Evaluation of neoadjuvant inhibition of aromatase activity and signal transduction in breast cancer. *Cancer Lett*, 2008, 262: 232—238.
- [21] Chow L W C, Yip A Y S, Loo W T Y, *et al.* Celecoxib anti-aromatase neoadjuvant (CAAN) trial for locally advanced breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 111: 13—17.
- [22] Gusterson B A, Gelber R D, Goldhirsch A, *et al.* Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, 1992, 10: 1049—1056.
- [23] Marte B M, Graus Porta D, Jeschke M, *et al.* NDF/hereregulin activates MAP kinase and p70/p85 S6 kinase during proliferation or differentiation of mammary epithelial cells. *Oncogene*, 1995, 10: 167—175.
- [24] Neve R M, Sutterlüty H, Pullen N, *et al.* Effects of oncogenic erbB2 on G1 cell cycle regulators in breast tumour cells. *Oncogene*, 2000, 19: 1647—1656.
- [25] Cobleigh M A, Vogel C L, Tripathy D, *et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER-2 monoclonal antibody in women who have HER-2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 2639—2648.
- [26] Vogel C L, Cobleigh M A, Tripathy D, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 719—726.
- [27] Romond E H, Perez E A, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1673—1684.
- [28] Piccart Gebhart M J, Procter M, Leyland Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1659—1672.
- [29] Salmon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Phase III randomized trial comparing Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 94: S5a.
- [30] Joensuu H, Kellokumpu Lehtinen P L, Bono P, *et al.* Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or

- without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 354:809—820.
- [31] Smith I, Procter M, Gelber R D, *et al.* 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369:29—36.
- [32] Cameron D, Casey M, Press M, *et al.* A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab; updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112: 533—543.
- [33] Burris H 3rd, Yardley D, Jones S, *et al.* Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004, 22:1621—1629.
- [34] Geyer C E, Forster J, Lindquist D, *et al.* Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2006, 355:2733—2743.
- [35] Lin N U, Carey L A, Liu M C, *et al.* Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 1993—1999.
- [36] Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, *et al.* Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100:8418—8423.
- [37] Sotiriou C, Neo S Y, McShane L M, *et al.* Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 10 393—10 398.
- [38] van' t Veer L J, Dai H, van de Vijver M J, *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 2002, 415:530—536.
- [39] Fulford L G, Reis Filho J S, Ryder K, *et al.* Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res*, 2007, 9:R4.
- [40] Rakha E A, El Sayed M E, Green A R, *et al.* Breast carcinoma with basal differentiation: a proposal for pathology definition based on basal cytokeratin expression. *Histopathology*, 2007, 50:434—438.
- [41] Nielsen T O, Hsu F D, Jensen K, *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:5367—5374.
- [40] 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—2676.
- [43] Miller K D, Chap L I, Holmes F A, *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.
- [44] Finn R S, Dering J, Ginther C, *et al.* Dasatinib, an orally active small molecule inhibitor of both the src and abl kinases, selectively inhibits growth of basal-type/"triple-negative" breast cancer cell lines growing *in vitro*. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105:319—326.
- [45] Dizdar O, Dede D S, Bulut N, *et al.* Dasatinib may also inhibit c-Kit in triple negative breast cancer cell lines. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 107:303.
- [46] Farmer H, McCabe N, Lord C J, *et al.* Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature*, 2005, 434:917—921.
- [47] Kennedy R D, Quinn J E, Mullan P B, *et al.* The role of BRCA1 in the cellular response to

chemotherapy. J Natl Cancer Inst, 2004, 96: 1659—1668.

- [48] Turner N, Tutt A, Ashworth A. Targeting the DNA repair defect of BRCA tumors. Curr Opin Pharmacol, 2005, 5: 388—393.
- [49] De Soto J A, Deng C X. PARP-1 inhibitors: are they the long-sought genetically specific drugs for BRCA1/2-associated breast cancers? Int J Med Sci, 2006, 3: 117—123
- [50] Foulkes W D, Grainge M J, Rakha E A, *et al.* Tumor size is an unreliable predictor of prognosis in basal-like breast cancers and does not correlate closely with lymph nodes status. Breast Cancer Res Treat, 2008. <http://www.springerlink.com/content/r074n531k78860h3/>.

(收稿日期: 2009-02-16)

(本文编辑: 范林军)

叶润桑, 周永昌. 国际乳腺癌治疗新动态[J/CD]. 中华乳腺病杂志: 电子版, 2009, 3(2): 215—222.