

· 专家论坛 ·

乳腺癌分子靶向治疗进展、困境和出路

王涛 江泽飞

乳腺癌是一种复杂的异质性疾病。近年来,随着分子生物学技术的飞速发展,从分子水平认识肿瘤的发生、发展机制,已经越来越深入、透彻。针对细胞受体、关键基因和调控分子为靶点的治疗,即靶向治疗在临床应用也愈来愈广泛。乳腺癌治疗领域针对激素受体阳性患者给予的内分泌治疗可以说是靶向治疗的先驱。1997年美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准抗人表皮生长因子受体2(HER-2)的分子靶向治疗药物——曲妥珠单克隆抗体的应用,开始了乳腺癌分子靶向治疗的新时代。随着曲妥珠单克隆抗体应用患者的不断增多,其耐药问题也成为临床医师面临的难题。目前,克服其耐药的研究已成为乳腺癌靶向治疗研究的热点,拉帕替尼已经问世,同时有关曲妥珠单克隆抗体-DM1(trastuzumab emtansine, T-DM1)、HER家族多靶点抑制剂和人雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等抑制剂的Ⅱ、Ⅲ期临床研究也正在进行。除HER靶点的研究外,血管生成及细胞增殖靶点的相关研究也很活跃。这些研究将会为乳腺癌靶向治疗带来机遇和挑战。

1 靶向HER-2治疗影响思维、改变行为

在靶向HER-2领域,成功治疗乳腺癌的代表药物是曲妥珠单克隆抗体,其在HER-2阳性的早期和晚期乳腺癌治疗中均取得了骄人成绩。对于晚期乳腺癌患者,曲妥珠单克隆抗体从单药治疗到联合化疗均显示良好疗效。单药治疗疗效明确,有效率约为20%,但不良反应轻微,患者耐受性良好,特别适用于老年或一般情况差的患者。曲妥珠单克隆抗体联合紫杉醇或多西他赛的两项Ⅲ期临床研究证实,联合治疗与单药化疗相比,有效率明显提高,更为重要的是患者的总生存期得以延长^[1-3]。基于这两项研究结果,曲妥珠单克隆抗体确立了其在晚期乳腺癌标准治疗的地位。对HER-2阳性晚期乳腺癌患者而言,曲妥珠单克隆抗体联合紫杉类药物是一线治疗的首选方案。

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)重大专项资助项目(2006AA02A246)

作者单位:100071 北京,军事医学科学院附属医院乳腺肿瘤科

通信作者:江泽飞, E-mail:jiangzeifei@medmail.com.cn

曲妥珠单克隆抗体更令人瞩目之处在于其在术后预防复发转移辅助治疗领域取得了“革命性”的结果。NASBP-31、NCCTG N9831、BCIRG006 和 HERA 等大型国际多中心临床研究总计入组了 13 000 余例早期 HER-2 阳性乳腺癌患者^[4-6]。2005 年后几项研究相继公布了结果,证实了曲妥珠单克隆抗体术后辅助治疗 1 年,能使 HER-2 阳性乳腺癌患者复发风险下降 39%~52%。这些结果对 HER-2 阳性乳腺癌患者的治疗具有里程碑的意义。

2009 年曲妥珠单克隆抗体辅助治疗研究最新随访结果的公布,使临床医师对曲妥珠单克隆抗体使用有了更加充分的认识。HERA 研究的中期(2005 年)随访结果显示,1 年曲妥珠单克隆抗体治疗优于观察组。于是,研究者修改了方案,允许观察组患者选择接受曲妥珠单克隆抗体治疗。随后 4 年的随访结果显示,对照组中选择接受曲妥珠单克隆抗体治疗的患者与未接受治疗者相比,无病生存率和总生存率均有优势^[7]。由于观察组患者是根据个人意愿选择接受或不接受治疗,不是随机分组,所以不能进行严格的统计学计算,但是接受治疗组的患者无病生存和总生存显示出明显优势。此结果有助于临床医师面对那些术后没有立即选择曲妥珠单克隆抗体辅助治疗的患者时,如果其在一段时间后没有复发,仍可以推荐使用曲妥珠单克隆抗体治疗 1 年。N9831 研究在中位随访至 5.5 年时,也为困扰临床医师的有关曲妥珠单克隆抗体如何使用的问题给出了初步答案^[8]。随访结果显示,化疗和曲妥珠单克隆抗体同时应用与序贯应用相比可降低 25% 的复发风险。因此,基于 HER-2 阳性乳腺癌患者的风险获益比,N9831 研究者推荐曲妥珠单克隆抗体辅助治疗时与化疗联合使用更好,可采用阿霉素联合环磷酰胺(AC)→紫杉醇(T)+H→H 模式。

总之,HER-2 阳性乳腺癌患者,曲妥珠单克隆抗体越早使用获益越多。Dawood 等^[9]回顾性分析了 2091 例患者的生存情况,这部分患者包括 HER-2 阴性者、接受和未接受曲妥珠单克隆抗体一线治疗的 HER-2 阳性者。结果显示,接受曲妥珠单克隆抗体一线治疗者的自然病程得到了改善,其预后甚至比 HER-2 阴性者好。

2 靶向 HER-2 治疗的后曲妥珠单克隆抗体时代

曲妥珠单克隆抗体联合化疗药物治疗转移性乳腺癌能提高疗效,延长患者的生存期。但是,仍有部分患者会有原发性耐药或继发性耐药,目前有很多研究集中于此。首先考虑的策略是保留抗 HER-2 治疗药物,换用其他抗肿瘤

药物。GBG-26 研究采用的正是此策略^[10]。研究对象全部是晚期乳腺癌患者,而且经历了曲妥珠单克隆抗体治疗失败。随机分为2组,一组患者继续接受曲妥珠单克隆抗体联合卡培他滨治疗,另一组仅接受卡培他滨治疗。研究结果显示,与仅接受卡培他滨治疗组相比,曲妥珠单克隆抗体联合组的疾病进展时间明显延长,有效率提高近20%。因此,从这项研究可以看出该策略是可行的。

第2项克服曲妥珠单克隆抗体耐药的策略是针对HER家族,不仅仅作用于HER-2单一靶点,而是考虑同时抑制多个靶点,从而抑制信号转导通路。基于此策略,有已经成功上市的药物,也有正在研发阶段的药物。

拉帕替尼是一种已成功上市的药物。它是HER-1和HER-2两种受体的小分子酪氨酸激酶抑制剂。拉帕替尼联合卡培他滨与单药卡培他滨比较的Ⅲ期临床研究证实,对于HER-2阳性、既往曾接受过蒽环类药物、紫杉类药物和曲妥珠单克隆抗体治疗的晚期乳腺癌患者,拉帕替尼联合卡培他滨与单药卡培他滨比较,明显延长无进展生存期^[11]。FDA根据该研究结果,于2007年3月批准拉帕替尼联合卡培他滨方案用于蒽环类药物、紫杉类药物和曲妥珠单克隆抗体治疗后的晚期乳腺癌患者。除与化疗药物联合外,两种靶向治疗药物的联合也显示出优势。O'Shaughnessy等^[12]研究发现,对于曲妥珠单克隆抗体治疗失败的晚期乳腺癌患者,如果给予曲妥珠单克隆抗体联合拉帕替尼治疗,与单药拉帕替尼比较,能明显延长无复发生存期。

对于曲妥珠单克隆抗体治疗失败的晚期乳腺癌患者的治疗,《NCCN乳腺癌临床实践指南》推荐的方案是继续曲妥珠单克隆抗体,联合其他化疗药物,或拉帕替尼联合卡培他滨,也可以选择双靶向药物曲妥珠单克隆抗体和拉帕替尼的联合使用。

在治疗曲妥珠单克隆抗体失败的晚期乳腺癌药物中,除了进入市场的拉帕替尼,还有一些新药处于临床研究阶段,初步结果也显示了较好的治疗前景。

2.1 曲妥珠单克隆抗体-DM1

T-DM1是一种新型抗体药物,是化学药物美坦辛DM1(maytansine)与曲妥珠单克隆抗体通过MCC(一种结直肠癌的突变蛋白)偶连在一起的新药物^[13]。美坦辛是一种抑制微管形成的药物,将靶向药物与细胞毒药物偶联为一个整体,在靶向药物的驱动下形成更好的靶向杀伤模式。在有关T-DM1的Ⅱ期临床研究中,总计112例既往曲妥珠单克隆抗体治疗或拉帕替尼治疗失败的晚期乳腺癌患者接受单药T-DM1(3.6 mg/kg)治疗,中位随访4.4个月,

有效率达到 39.3%, 3、4 度的不良反应主要是血小板减少和低钾血症^[14]。另一项 II 期临床研究入组 137 例患者, 随机分组至单药 T-DM1 组或赫赛汀联合多西紫杉醇治疗组, 一线治疗晚期乳腺癌患者, 非常令人振奋的结果是单药 T-DM1 组取得与联合治疗组相似的有效率, 分别是 47.8% 和 41.4%, 而联合治疗组 3 度和 4 度的不良反应发生率远高于单药 T-DM1 (75.0% 比 37.3%)。II 期临床研究结果预示了 T-DM1 的良好治疗前景。目前, 正在进行的 III 期临床研究有 T-DM1 与拉帕替尼联合卡培他滨二线治疗赫赛汀失败的晚期乳腺癌患者的疗效比较。

2.2 帕妥珠单抗抗体(pertuzumab)

HER 家族有 HER-1、HER-2、HER-3 和 HER-4 4 个成员。4 个成员间组成同源或异源二聚体来完成细胞内外信号传导。帕妥珠单抗抗体与曲妥珠单抗抗体结合于 HER-2 胞外结构域 IV 区不同, 其结合于 HER-2 的胞外结构域 II 区, 阻碍 HER-2 与其他成员形成同源或异源的二聚体^[15]。由于二者与 HER-2 结合位点不同, 理论上说二者联合可以取得更好的效果。2010 年圣·安东尼奥乳腺癌研讨会报告了 NEOSPHERE 研究结果: 帕妥珠单抗抗体联合曲妥珠单抗抗体再联合多西紫杉醇与曲妥珠单抗抗体联合多西紫杉醇相比, 病理完全缓解率 (pathological complete response, pCR) 提高近 1 倍, 分别是 45.8% 和 29.0%。相关研究正在进行中。

2.3 新型抗 HER-2 的酪氨酸激酶抑制剂

Neratinib 是针对 HER-1、HER-2 和 HER-4 的不可逆小分子酪氨酸激酶抑制剂。前期数据显示, 其对既往使用曲妥珠单抗抗体治疗的 HER-2 阳性乳腺癌仍有很好的抗瘤活性。BIBW2992 也是一种与 neratinib 作用机制类似的小分子酪氨酸激酶抑制剂。目前, 其针对曲妥珠单抗抗体耐药患者的疗效研究也在进行 III 期临床试验。

3 靶向血管生成药物在乳腺癌治疗中的困境和出路

肿瘤血管生成机制是 20 世纪最后 10 年肿瘤生物学最重要的发现之一。1997 年, 美国哈佛大学医学院的 Folkman 医师, 发现了一种抗血管生成剂 endostatin^[16]。动物试验发现, 当其用于有恶性肿瘤的小鼠时, 不但原发肿瘤缓解, 而且微转移灶也停止生长。贝伐单抗抗体 (bevacizumab) 是目前抗血管生成的代表药物, 最早被批准用于治疗结直肠癌。在乳腺癌治疗方面, 学者们也进行了一系列的研究, 包括 E2100 研究^[17]、AVADO 研究^[18]、RABON-1 和

RABBON-2 研究^[19]。最早的 E2100 研究证实贝伐单克隆抗体联合紫杉醇一线治疗晚期乳腺癌患者,与单药紫杉醇比较使有效率提高,患者的无进展生存期(PFS)得以改善。后续进行的 AVADO 研究和 RABBON 1 及 RABBON2 研究结果也显示贝伐单克隆抗体联合多西紫杉醇、卡培他滨、吉西他滨、葱环类等多种药物,均比单用化疗药有一定优势。

在乳腺癌的研究中,贝伐单克隆抗体因改善患者的无进展生存期而获得美国 FDA 的乳腺癌适应证批准。但是,2010 年 12 月美国 FDA 又经过非常认真的讨论后经专家投票做出决定,取消了贝伐单克隆抗体治疗乳腺癌的适应证。理由是:在所有的乳腺癌研究中,贝伐单克隆抗体至今均未获得总生存的优势,联合化疗后严重不良事件发生率却明显增加,同时治疗费用较高。

事实上,2011 年 2 月公布的一项有关贝伐单克隆抗体安全性的荟萃分析显示,贝伐单克隆抗体联合化疗与单独化疗相比,致死性的不良事件明显增加^[20]。这又使贝伐单克隆抗体临床应用面临困境。但是,对此数据仔细分析可见,该荟萃分析涉及 16 项随机研究的 10 217 例晚期实体瘤患者,其中 5589 例接受了贝伐单克隆抗体治疗,总计有 148 个致死性不良事件,致死性不良事件发生率最高的是一项 II 期肺癌研究,为 13.4%,而最低的是一项 III 期乳腺癌研究,发生率是 0。最常见的致死性不良事件的原因是出血(23.5%)、中性粒细胞减少(12.2%)、胃肠道穿孔(7.1%)、肺栓塞(5.1%)和脑血管意外(5.1%)。贝伐单克隆抗体在乳腺癌患者中不良反应相对较轻。E2100 研究也显示患者 1 年生存率的改善。目前欧盟仍然保留了贝伐单克隆抗体联合紫杉醇的适应证,并且有可能增加卡培他滨联合贝伐单克隆抗体的适应证。同时,美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和中国版《NCCN 乳腺癌临床实践指南》均保留了贝伐单克隆抗体联合紫杉醇的适应证。贝伐单克隆抗体治疗乳腺癌的未来命运如何,目前还不明确,还需要更多的研究来帮助临床医师选择合适的患者、合适的治疗方案以及合适的治疗疗程。

4 多靶点酪氨酸激酶抑制剂在乳腺癌治疗中的前景

索拉非尼(sorafenib)和舒尼替尼(sunitinib)是目前市场上两种针对血管内皮生长因子(VEGF)的小分子酪氨酸激酶抑制剂。但是,它们又不仅仅是以 VEGFR 为靶点,其靶点还包括血小板源性生长因子(PDGFR)、c-Kit 等靶点。索拉非尼和舒尼替尼的适应证是肝癌和肾癌。在乳腺癌治疗领域,有一

些针对两药的研究,索拉非尼的研究结果较好。一项索拉非尼联合紫杉醇治疗局部复发或转移性乳腺癌的随机、双盲、安慰剂对照 2B 期疗效和安全性研究显示:一线治疗时,紫杉醇联合索拉非尼的疗效优于单药紫杉醇^[21]。还有一项 SOLTI-0701 研究,是索拉非尼联合卡培他滨或安慰剂联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌的多中心随机双盲研究^[22]。索拉非尼联合卡培他滨组中位无进展生存时间有所延长。这些研究结果预示索拉非尼可能对乳腺癌有一定疗效,值得开展 III 期临床研究以验证其作用。

与索拉非尼相比,舒尼替尼在乳腺癌治疗中的作用似乎不太乐观。在舒尼替尼、卡培他滨分别治疗蒽环类和紫杉类药物治疗失败的晚期乳腺癌患者的 III 期研究中^[23],中期分析显示舒尼替尼较卡培他滨无疗效优势,不良反应却有所增加,因此研究提前终止。究竟舒尼替尼在乳腺癌治疗中的作用如何,还需要更多设计合理的研究证实。

5 新的治疗策略和未来的发展方向

mTOR 是 PI3K-AKT 通路下游的重要因子。依维莫司(everolimus)是一种 mTOR 抑制剂,在早期联合来曲唑的新辅助治疗中显示出疗效^[24]。在晚期乳腺癌治疗中,有关依维莫司的多项研究正在进行。由于 mTOR 是 PI3K-AKT 通路下游的重要因子,依维莫司在曲妥珠单抗克隆抗体失败的晚期乳腺癌治疗中作用更加令人瞩目。目前,一项国际多中心临床研究正在进行,该研究对赫赛汀失败的晚期乳腺癌患者,一组给予赫赛汀联合长春瑞滨治疗,另一组在赫赛汀联合长春瑞滨的基础上再加用依维莫司,比较两组的疗效。如果这项研究获得阳性结果,那么针对赫赛汀耐药患者的治疗将又有一种新方法。

ADP-核糖聚合酶 1(PARP-1)是细胞增殖和 DNA 修复的重要酶。几种新的 PARP-1 抑制剂,如 BSI-201^[25]、olaparib^[26]、ABT-888 等都已进行 II 期临床研究,并显示出一定疗效,特别是对一些特定人群,如三阴乳腺癌患者、乳腺癌易感基因突变患者。当然都还需要开展大型 III 期临床研究以进一步探寻疗效。

近 10 年来,乳腺癌的治疗取得了明显进步,特别是在靶向治疗领域。曲妥珠单抗克隆抗体成功改变了 HER-2 阳性患者的预后。新的靶向药物不断涌现,令人兴奋,但是,如何选择合适的患者、在合适的时间给予患者合适的药物及合适的剂量,仍是临床医师面临的挑战。

【关键词】 乳腺肿瘤;靶向治疗

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Slamon DJ, Leyland Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2[J]. *N Engl J Med*, 2001,344(11): 783-792.
- [2] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group[J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(19): 4265-4274.
- [3] 王涛,江泽飞,宋三泰,等.单药赫赛汀®治疗复发转移性乳腺癌[J]. *中华肿瘤杂志*,2004,26(7):430-432.
- [4] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(16): 1673-1684.
- [5] Piccart Gebhart MJ, Procter M, Leyland Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2-positive breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2005,353(16): 1659-1672.
- [6] Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005,94(suppl):S5.
- [7] Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial[J]. *Lancet Oncology (Online)*, 2011, 12(3): 236-244.
- [8] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of trastuzumab in the NCCTG N9831 HER2-positive Adjuvant Breast Cancer Trial: the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2009 [C]. San Antonio, Texas: CTRC-AACR,2009.
- [9] Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER-2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(1): 92-98.
- [10] Minckwitz GV, Zielinski C, Maarteense E, et al. Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER-2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: the TBP phase III study (GBG 26/BIG 3-05) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15):1025.
- [11] Geyer CE, Schwartz G, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER-2-positive advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*,2006,355(26):2733-2743.
- [12] O'Shaughnessy J, Blackwell KL, Bursein H, et al. A randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in heavily pretreated HER-2+ metastatic breast cancer progressing on trastuzumab therapy[J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*,2008,26(suppl 15):1015.
- [13] Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate[J]. *Cancer Res*, 2008,68:9280-9290.
- [14] Vogel CL, Burris HA, Limentani S, et al. A phase II study of trastuzumab-DM1 (T-DM1), a HER2 antibody-drug conjugate (ADC), in patients (pts) with HER2+ metastatic breast cancer (MBC): final results[J]. *J Clin Oncol*,2009, 27(suppl):15s.
- [15] Agus DB, Akita RW, Fox WD, et al. Targeting ligand-activated ErbB2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth

- [J]. *Cancer Cell*, 2002, 2(2): 127-137.
- [16] Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action [J]. *Exp Cell Res*, 2005, 312(5): 594-607.
- [17] Miller KD, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2666-2676.
- [18] 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(suppl): 15s.
- [19] Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(suppl): 15s.
- [20] Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients; a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(5): 487-494.
- [21] Gradishar WJ, Kaklamani V, Prasad TS, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib (SOR) in combination with paclitaxel (PAC) as a first-line therapy in patients (pts) with locally recurrent or metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(Suppl): 44.
- [22] Baselga J, Roché H, Costa F, et al. SOLTI-0701: a multinational double-blind, randomized phase 2b study evaluating the efficacy and safety of sorafenib compared to placebo when administered in combination with capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer (BC) [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(Suppl): 45.
- [23] Barrios CH, Liu MC, Lee SC, et al. Phase III randomized trial of sunitinib versus capecitabine in patients with previously treated HER2-negative advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(1): 121-131.
- [24] Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16): 2630-2637.
- [25] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen J, et al. Efficacy of BSI-201, a poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP1) inhibitor, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with metastatic triple negative cancer: results of a randomized phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(suppl): 18s.
- [26] Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. Phase II trial of the oral PARP inhibitor Olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(suppl): 18s.

(收稿日期: 2011-07-25)

(本文编辑: 罗承丽)

王涛, 江泽飞. 乳腺癌分子靶向治疗进展、困境和出路 [J/CD]. *中华乳腺癌杂志: 电子版*, 2011, 5(5): 517-524.