· 综述 ·

乳腺癌靶向药物的最新进展

邱梅清 佟仲生

随着分子生物学研究进展,靶向治疗已经进入一个新的时代。分子靶向治疗作为乳腺癌治疗的新领域已被广为重视。这些药物包括抗 HER-2 靶向药物、血管生成抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、聚 ADP-核糖聚合酶(poly-ADP-ribose polymerase, PARP)抑制剂等。这些靶向药物的涌现不仅丰富了乳腺癌治疗的理论和实践,而且改变了临床治疗的思维模式和行为模式。本文主要对乳腺癌分子靶向药物的最新进展作一综述。

1 抗 HER-2 治疗

HER-2 受体是表皮生长因子受体家族的一员,HER-2 基因亦称 C-erbB-2,定位于人类染色体 17q21,编码分子质量(M_r)为 185 000 的跨膜糖蛋白 p185HER-2 单体(基本无活性),必须形成二聚体才能产生活化信号,是 EGFR 家族中表达最为广泛的受体。在晚期乳腺癌中,大约有 25% 的患者存在 HER-2 基因过表达。而且,HER-2 基因过表达与乳腺肿瘤的发生、发展、预后和转归密切相关。

1.1 曲妥珠单克隆抗体

曲妥珠单克隆抗体是将人类免疫球蛋白 IgG1 的稳定区和针对 HER-2 受体胞外区的鼠源单克隆抗体的抗原决定簇嵌合在一起的人源化单克隆抗体。曲妥珠单克隆抗体通过多种途径联合发挥抗肿瘤作用。在辅助化疗中,5 项经典的临床试验(HERA[1]、NSABP B-31[2]、NCCTG N9831[3]、BCIRG006[4]、FinHer[5])充分确立了曲妥珠单克隆抗体在术后辅助化疗中的地位。这些临床试验研究显示曲妥珠单克隆抗体联合化疗能大大提高 HER-2 阳性患者的 DFS 和 OS,显著降低 46% ~52% 的复发风险,同时联合曲妥珠单克隆抗体治疗组心血管事件的发生率>对照组,而且年龄、高血压、基线左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为心血管事件的危险因素。目前,曲妥珠单克隆抗体的心脏毒性、使用方案、使用疗程、应用时间以及与其他靶向药物联合应用的疗效是辅助化疗研究的热点。

在晚期乳腺癌的治疗中,曲妥珠单克隆抗体联合多柔比星脂质体、希罗达及多西他赛是目前研究的热点。一项关于多柔比星脂质体的Ⅱ期临床试验 E3198[6],共入组 46 例 HER-2 阳性和 38 例 HER-2 阴性的一线晚期乳腺癌患者,使用多西他赛 60 mg/m^2、多柔比星脂质体 30 mg/m^2,每 3 周 1 次,且 HER-2 阳性的患者联合曲妥珠单克隆抗体治疗,首次剂量为 4 mg/kg,以后为 2 mg/kg,每周 1 次,最多达 8 个周期,以后可进行不含多柔比星脂质体的维持治疗。结果显示,HER-2 阳性组和阴性组的总缓解率(overall response rate, ORR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS 分别为 47.4% 比 45.7%, 11.0 个月比 10.6 个月, 24.6 个月比 31.8 个月,但曲妥珠单克隆抗体治疗出现较多的手足综合症(3 级: 38% 比 22%, P = 0.16;总数:75% 比 51%, P = 0.03),结果表明多柔比星脂质体联合曲妥珠单克隆抗体可明显提高患者的 PFS 和 OS,且能降低心血管不良事件的发生率,但增加手足综合症的发生率。另一项Ⅱ期临床试验 HeCOG[7] 也得到了类似结果。一项关于多西他赛的多中心Ⅲ期临床试验 JO17360[8] 表明 Trastuzumab+ Docetaxel 方案明显优于 Trastuzumab→ Trastuzumab+ Docetaxel 方案,尤其在总生存期方面。曲妥珠单克隆抗体在晚期乳腺癌治疗中有着重要的作用,但其具体的联合方案、使用剂量、疗程以及不良反应等还需进行个体化考虑。

1.2 曲妥珠单克隆抗体-DM1

曲妥珠单克隆抗体对乳腺癌的抗肿瘤活性已得到广泛应用。美登素类衍生物 DM1 具有类似长春碱类药物的抗有丝分裂作用,但抗肿瘤活性

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2013.01.011

作者单位:300060 天津,天津医科大学附属肿瘤医院乳腺内科 乳腺癌防治教育部重点实验室 天津市"肿瘤防治"重点实验室

通信作者:佟仲生,E-mail: tonghang@medmail.com.cn

却是长春碱类药物的 20 ~ 100 倍。由于细胞毒性巨大,美登素类衍生物无法应用于临床。曲妥珠单克隆抗体-DM1 是一种抗体药物结合物,它通过二硫键将美登素分子 114 位的半胱氨酸与曲妥珠单克隆抗体的重链相连接,每个曲妥珠单克隆抗体有两个美登素分子。这种化合物不仅保留曲妥珠单克隆抗体和美登素本身的抗肿瘤活性,而且能将美登素细胞毒类药物稳定地带到 HER-2 过表达细胞表面,从而大大增加抗肿瘤活性,显著降低了不良反应。Krop 等[9] 进行的曲妥珠单克隆抗体-DM1 Ⅰ期临床试验研究表明,在人体的最大耐药量为 3.6 mg/kg(每 3 周 1 次),限制性剂量毒性表现为血小板减少。Burris 等[10] 进行的一项评估曲妥珠单克隆抗体-DM1 安全性和有效性的单组Ⅱ期临床试验,共入组 112 例曲妥珠单克隆抗体靶向治疗后进展的晚期乳腺癌患者,曲妥珠单克隆抗体-DM1 用量为 3.6 mg/kg,每 3 周 1 次,结果显示曲妥珠单克隆抗体-DM1 对于曲妥珠单克隆抗体治疗后进展的晚期乳腺癌患者仍具有良好的抗肿瘤作用,并且用此剂量的患者耐受性尚可。曲妥珠单克隆抗体-DM1 是一种与传统化疗不同的肿瘤治疗新途径。目前,曲妥珠单克隆抗体-DM1 尚在初期研究阶段,相信不久的将来这种化合物将开辟另一种全新的抗体药物结合物治疗途径。

1.3 帕妥珠单克隆抗体

帕妥珠单克隆抗体是一种新的 HER-2 重组单克隆抗体, 与 HER-2 胞外受体结构域Ⅱ区结合,抑制二聚体的形成,从而抑制受体介导的信号转导通路。因此,帕妥珠单克隆抗体既对 HER-2 高表达的乳腺癌有效, 又对 HER-2 低表达的乳腺癌有效。Gianni 等[11] 的研究结果显示,帕妥珠单克隆抗体单药并不能有效治疗 HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者。而 Baselga 等[12] 进行的Ⅱ期临床试验结果显示,帕妥珠单克隆抗体联合曲妥珠单克隆抗体对曲妥珠株单克隆抗体治疗过的 HER-2 阳性乳腺癌患者具有显著疗效。

1.4 拉帕替尼

拉帕替尼是一种口服的小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,可同时与 HER-1 和 HER-2 的胞内区 ATP 位点结合从而抑制两个受体的酪氨酸激酶磷酸化。众多研究显示拉帕替尼在 HER-2 阳性的复发性或难治性炎性乳腺癌表现突出,而对 HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者无明显临床获益[13-14]。EGF30008 临床研究显示,与单用来曲唑组相比,联合组可显著提高患者的 PFS、ORR 和临床获益率(clinical benefit rate, CBR),PFS 分别是 8.2 个月和 3.0 个月,ORR 分别是 28% 和 15%,CBR 分别是 48% 和 29%[15]。此外,拉帕替尼与曲妥珠单克隆抗体无交叉耐药,且能通过血脑屏障,为脑转移的 HER-2 阳性乳腺癌患者提供了一个新的治疗方案。Lin 等[16] 进行的Ⅱ期临床研究显示,拉帕替尼对脑转移的 HER-2 阳性乳腺癌患者具有温和的抗肿瘤作用。

1.5 来那替尼

来那替尼是一种作用于 HER-1 和 HER-2 受体酪氨酸激酶抑制剂。一项研究来那替尼治疗晚期乳腺癌的Ⅰ期预临床试验,共入组 25 例晚期乳腺癌患者,其中 8 例获得了部分缓解[17]。另一项研究来那替尼治疗晚期乳腺癌的Ⅱ期临床试验,共入组 66 例接受过曲妥珠单克隆抗体治疗的患者,70 例未接受过曲妥珠单克隆抗体治疗的晚期乳腺癌患者,来那替尼用量为 240 mg(每日 1 次),结果显示来那替尼对接受和未接受过曲妥珠单克隆抗体治疗的晚期乳腺癌患者都具有较好的疗效,两组的中位 PFS 和 ORR 分别是 22.3 周和 39.6 周,22% 和 56%[18]。来那替尼与曲妥珠单克隆抗体及化疗药物联合的临床试验正在进行,结果尚未报道。

2 血管生成抑制剂

肿瘤血管生长在肿瘤的生长、转移和预后中起着重要的作用。目前研究最多的是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。VEGF 在乳腺癌的发生、发展及预后方面起重要作用。目前,主要的血管生成抑制剂有贝伐单克隆抗体。贝伐单克隆抗体是第一个抑制 VEGF 的人源化单克隆抗体,能识别 VEGF 与内皮细胞膜上受体的结合位点并与之结合,从而抑制血管生成,起到抗肿瘤的作用。目前,研究显示贝伐单克隆抗体能明显延长患者的 PFS,未能提高总生存率,同时药物经济学分析显示贝伐单克隆抗体 PFS 每增加 1 年,需付出巨大的医疗费用。FDA 已取消贝伐单克隆抗体治疗乳腺癌的适应证。Kountourakis 等[19] 的研究显示贝伐单克隆抗体每周 10 mg/kg,紫杉醇 135 mg/m^2,每 2 周重复,患

者具有更好的耐受性。Pivot 等[20]进行的单药多西紫杉醇与多西紫杉醇联合贝伐单克隆抗体治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌的临床试验研究,共入组 736 例 HER-2 阴性的晚期乳腺癌患者,随机分为 3 组,多西紫杉醇单药组,多西紫杉醇联合贝伐单克隆抗体 7.5 mg/kg, 多西紫杉醇联合贝伐单克隆抗体 15 mg/kg,结果显示:与多西紫杉醇单药组相比,多西紫杉醇联合贝伐单克隆抗体可显著改善患者的 PFS 和有效率(effective rate,RR),多西紫杉醇单药组、多西紫杉醇联合贝伐单克隆抗体 7.5 mg/kg 组和多西紫杉醇联合贝伐单克隆抗体 15 mg/kg 组的 PFS 分别是 8.0 个月、9.0 个月和 10.1 个月;RR 分别是 46%、55% 和 64%。

3 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2,COX-2)抑制剂

COX-2 是花生四烯酸合成前列腺素的限速酶,在正常生理状态下人体大部分组织中不表达,但当受到生长因子、内毒素、激素及致瘤因子刺激时可大量表达。在多种恶性肿瘤中可发现 COX-2 过表达。COX-2 过表达通过多种途径促进肿瘤的生长、增殖。COX-2 过表达与肿瘤直径、高增殖率、腋窝淋巴结转移、HER-2 过表达及患者无瘤生存期降低相关。此外两项临床研究显示 COX-2 抑制剂和芳香化酶抑制剂类药物联合使用优于单用芳香化酶抑制剂类药物[21-22]。COX-2 抑制剂是新的治疗靶点,它的疗效还需更多的研究证实。

4 其他靶向药物

吉非替尼是一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,竞争性抑制 ATP 与 EGFR 的酪氨酸激酶部分的结合,从而抑制 EGFR 的自身磷酸化。一项比较阿那曲唑与联合吉非替尼治疗激素受体阳性的绝经后转移性乳腺癌患者的Ⅱ期临床研究发现,与对照组相比,联合组可明显提高患者的 PFS 和临床获益率[23]。

索拉非尼为小分子酪氨酸激酶抑制剂,是一种能够抑制血管生成通路多靶点的药物。SOLTI-0701 试验评价了卡培他滨联合索拉非尼或安慰剂治疗晚期乳腺癌的疗效,索拉非尼组与安慰剂组的 PFS 分别为 6.4 个月与 4.1 个月($P=0.0006$)[24]。N0336 试验研究索拉非尼治疗使用过蒽环类或紫杉醇的晚期乳腺癌患者,结果显示索拉非尼并不能显示很好的疗效[25]。

PARP1 抑制剂 BSI-201 是一种通过不可逆共价修饰作用而抑制 PARP1 和其他酶的药物[26]。2009 年的圣·安东尼奥乳腺癌会议报道了另一种 PARP1 抑制剂 Olaparib 治疗乳腺癌易感基因缺陷性晚期乳腺癌亦获得很高的有效率。每次剂量为 100 mg(每日 2 次)的有效率为 22%,当剂量增加到每次 400 mg(每日 2 次)时,有效率达 41%,且既往治疗对疗效无明显影响[27]。

依维莫司可选择性抑制细胞内雷帕霉素受体(mammalian target of rapamycin, mTOR),从而抑制乳腺癌细胞的生长。BOLERO-2 试验研究的是依维莫司联合依西美坦治疗晚期乳腺癌,结果显示依维莫司可明显延长患者的 PFS[28]。另一项Ⅲ期临床研究入组 210 例 HER-2 阴性乳腺癌患者,对比新辅助化疗联合贝伐单克隆抗体与新辅助化疗联合依维莫司的治疗效果,结果显示在化疗基础上加入依维莫司,患者耐受性良好[29]。该研究正在进行中。mTOR 为 PI3K/AKT 通路的下游,在许多人类肿瘤细胞中,发现该通路失调。此外,PI3K/AKT/mTOR 通路的激活经常是肿瘤侵袭性增强、对治疗耐药和进展以及预后较差的标志[30]。

5 靶向药物的联合

尽管靶向治疗使众多乳腺癌患者获益,但是,在晚期乳腺癌的治疗中,仍然推荐联合治疗为主,以使患者最大程度获益。目前,靶向药物与化疗药物联合、靶向药物与内分泌药物联合治疗晚期乳腺癌已运用于临床实践。而靶向药物之间的联合运用也在如火如荼地开展,如曲妥珠单克隆抗体在晚期乳腺癌的热点研究则集中于和其他靶向药物的联合运用。Baselga 等[12]进行的帕妥珠联合曲妥珠单克隆抗体治疗晚期乳腺癌的临床研究,共入组 66 例接受过曲妥珠单克隆抗体治疗的晚期乳腺癌患者,使用曲妥珠单克隆抗体每周方案:首次剂量为 4 mg/kg,随后每周 2 mg/kg,或 3 周方案:首次剂量为 8 mg/kg,随后 6 mg/kg;帕妥珠单克隆抗体 3 周方案:首次剂量为 840 mg/kg,随后 420 mg/kg,结果显示 5 例患者达到完全缓解,11 例患者获得部分缓解,17 例患者达到病情稳定。患者的中位 PFS 为 5.5 个月。EGF104900 试验研究拉帕替尼联合曲妥珠单克隆抗体治疗接受过曲妥珠单克隆抗体的晚期乳腺癌患者的疗效,

结果显示与单用拉帕替尼相比,拉帕替尼联合曲妥珠单克隆抗体疗效更显著[31]。在新辅助化疗中,Neo-ALTTO 试验研究的是曲妥珠单克隆抗体联合拉帕替尼的临床疗效,共入组 455 例 HER-2 阳性、肿瘤直径>2 cm 的局部晚期乳腺癌患者,结果显示联合治疗组明显优于单药治疗组[32]。CLEOPATRA 研究是一项有关帕妥珠单克隆抗体联合曲妥珠单克隆抗体治疗晚期乳腺癌的Ⅲ期临床试验,其结果显示与曲妥珠单克隆抗体单药治疗组相比,联合治疗组可延长 PFS 近 6 个月[33]。随着分子生物学的发展,靶向药物联合又是一条新的治疗乳腺癌的途径。

6 结语

近年来,分子生物学的进展使得分子靶向药物得到巨大发展。曲妥珠单克隆抗体已作为标准治疗广泛应用于 HER-2 阳性的乳腺癌患者。拉帕替尼也已被 FDA 批准用于曲妥珠单克隆抗体治疗无效的 HER-2 阳性晚期乳腺癌患者。但是,靶向治疗目前也存在许多待解决的问题:首先,分子靶向药物价格目前都比较昂贵,不能使大多数患者受益。其次,每种靶向药物最好要有非常特异的分子标记,以便使适用于此药的患者得到最大临床获益同时避免不适用者的经济浪费。再者,尽管靶向药物疗效显著,但其特异的某些不良反应常常使患者无法耐受,如何降低这些不良反应也是将来研究的重点。虽然目前许多靶向药物还存在很多不足,但是相信不久的将来,会有更多有效的特异靶向药物进入临床,为肿瘤患者带来福音。

【关键词】 乳腺肿瘤;靶向治疗;曲妥珠单克隆抗体
【中图法分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

参考文献

[1] Procter M, Suter T, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21): 3422-3428.

[2] Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31[J]. J Clin Oncol, 2005,23(31): 7811-7819.

[3] Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(21):3416-3421.

[4] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. 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 HER2neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study[J]. Cancer Res, 2009,69(24 suppl):nr 62.

[5] Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouacil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial[J]. J Clin Oncol,2009,27(34): 5685-5692.

[6] Wolff A C, Wang M, Li H, et al. Phase Ⅱ trial of pegylated liposomal doxorubicin plus docetaxel with and without trastuzumab in metastatic breast cancer: Eastern Cooperative Oncology Group trial E3198[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 121(1):111-120.

[7] Christodoulou C, Kostopoulos I, Kalofonos HP, et al. Trastuzumab combined with pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. phase Ⅱ study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) with biomarker evaluation[J]. Oncology,2009,76(4):275-285.

[8] Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, et al. Randomized phase Ⅲ trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group[J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(1):127-136.

[9] Krop IE, Beeram M, Modi S, et al. Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody-drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16):2698-2704.

[10] Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase Ⅱ study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy[J]. J Clin Oncol, 2011,29(4):398-405.

[11] Gianni L, Lladó A, Bianchi G, et al. Open-label, phase Ⅱ, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7):1131-1137.

[12] Baselga J, Gelmon KA, Verma S, et al. Phase Ⅱ trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal

growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7):1138-1144.

[13] Di Leo A, Gomez H L, Aziz Z, et al. Phase Ⅲ, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(34):5544-5552.

[14] Guan ZZ, Xu BH, Arpornwirat W, et al. Overall survival benefit observed with lapatinib (L) plus paclitaxel (P) as first-line therapy in patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer (MBC)[J]. Cancer Res, 2010, 70(24 suppl): nr P3-14-24.

[15] Fleeman N, Bagust A, Boland A, et al. Lapatinib and trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor for the first-line treatment of metastatic hormone receptor-positive breast cancer which over-expresses human epidermal growth factor 2 (HER2): a systematic review and economic analysis [J]. Health Technol Assess, 2011, 15(42):1-93.

[16] Lin NU, Eierman W, Greil R, et al. Randomized phase Ⅱ study of lapatinib plus capecitabine or lapatinib plus topotecan for patients with HER2-positive breast cancer brain metastases [J]. J Neurooncol, 2011,105(3):613-620.

[17] Wong KK, Fracasso PM, Bukowski RM, et al. A phase I study with neratinib (HKI-272), an irreversible pan ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with solid tumors [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(7):2552-2558.

[18] Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010,28(8):1301-1307.

[19] Kountourakis P, Doufexis D, Maliou S, et al. Bevacizumab combined with two-weekly paclitaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer[J]. Anticancer Res, 2010, 30(7): 2969-2971.

[20] Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO [J]. Eur J Cancer, 2011, 47(16):2387-2395.

[21] Falandry C, Canney PA, Freyer G, et al. Role of combination therapy with aromatase and cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with metastatic breast cancer [J]. Ann Oncol, 2009, 20(4):615-620.

[22] Falandry C, Debled M, Bachelot T, et al. Celecoxib and exemestane versus placebo and exemestane in postmenopausal metastatic breast cancer patients: a double-blind phase Ⅲ GINECO study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2009,116(3): 501-508.

[23] Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, et al. Phase Ⅱ, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(6):1904-1914.

[24] Baselga J, Segalla JG, Roché H, et al. Sorafenib in combination with capecitabine: an oral regimen for patients with HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer[J]. J Clin Oncol,2012, 30(13):1484-1491.

[25] 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]. J Clin Oncol, 2009, 27(1):11-15.

[26] 王涛,江泽飞. 2011 年第 12 届 St. Gallen 国际乳腺癌研讨会最新报道[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2011,5(2): 123-126.

[27] No authors listed. BiPar Sciences presents interim phase 2 results for PARP inhibitor BSI-201 at San Antonio Breast Cancer Symposium [J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8(1):2-3.

[28] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer[J]. N Engl J Med,2012,366(6):520-529.

[29] Von Minckwitz G, Eidtmann H, Loibl S, et al. Integrating bevacizumab, everolimus, and lapatinib into current neoadjuvant chemotherapy regimen for primary breast cancer. Safety results of the Geparquinto trial [J]. Ann Oncol,2011,22(2):301-306.

[30] Korsse SE, Peppelenbosch MP, van Veelen W. Targeting LKB1/AMPK/mTOR signaling in cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2013,1835(2):194-210.

[31] Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al. Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7):1124-1130.

[32] Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. Lancet,2012, 379(9816):633-640.

[33] Baselga J, Cortés J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer [J]. N Engl J Med, 2012, 366(2):109-119.

(收稿日期:2012-07-11)

(本文编辑:罗承丽)

邱梅清,佟仲生. 乳腺癌靶向药物的最新进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2013,7(1):47-51.