

· 综述 ·

三阴性乳腺癌分子标志物的研究进展

孟迪 黄焰

最新统计数据显示乳腺癌已成为中国女性发病率最高的恶性肿瘤,成为妇女健康的最大威胁^[1]。三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)是指 ER、PR、HER-2 表达均缺失的特殊亚型,约占 15%~20%^[2-3]。与非三阴性乳腺癌相比,其生物侵袭性较高、复发转移早^[4],且倾向于肺、脑、肝脏为主的内脏转移,预后较差^[5]。鉴于其易复发转移的高侵袭性及不良预后,目前有大量的临床前及临床试验正在进行,以更好的明确三阴性乳腺癌的生物学特性,寻找有效治疗靶点,改善预后。本文就相关的研究进展综述如下。

1 三阴性乳腺癌与基底样型乳腺癌

Perou 等^[6]通过分析乳腺癌基因表达特征,将其分为 5 个亚型。尽管存在形态学和临床特征上的异质性,这些亚型部分个体呈现为 TNBC 表型^[7]。大量研究表明 TNBC 与基底细胞样型(basal-like breast cancer, BLBC)有一定的交叉关系,大约有 75% 的 TNBC 属于 BLBC^[2],但二者不完全等同。Oakman 等^[7]的研究也证实了二者的交叉关系及相异性。Lehmann 等^[8]通过 21 个乳腺癌数据库的基因表达谱分析,将三阴性乳腺癌分为基底样型(包括 basal-like 1 和 basal-like 2)、免疫调节型、间叶型、间叶干细胞型、导管雄激素受体型六个亚型。而 Prat 等^[9]主张将其分为基底样型及非基底样三阴性乳腺癌两大类。因此,同样被诊断为 TNBC 的个体仍存在着肿瘤生物学异质性。将三阴性乳腺癌进一步分型,能更好的对不同亚型进行针对性治疗,对不同类型 TNBC 预后评估具有重要意义。

2 与疾病进展、预后相关的标志物

2.1 P53

P53 基因是一种肿瘤抑制基因,突变后,失去

对细胞生长、凋亡、DNA 修复等的调控作用,转变为癌基因,与被激活的原癌基因起协同作用,导致细胞异常增生,最终形成恶性肿瘤。多项研究表明 P53 与肿瘤预后、药物耐药具有相关性^[10-14]。Lee 等^[10]对 197 例乳腺癌患者的 P53 表达及生存状况分析发现,P53 过表达患者 OS 明显低于 P53 阴性者,P53 过表达在发病年龄<50 岁的乳腺癌及 TNBC 患者中具有重要的预后意义。Chae 等^[11]的研究结论与其一致,同时指出 P53 状态与 TNBC 患者的 OS、DFS 相关,是 TNBC 无瘤生存的独立影响因素。Biganzoli 等^[12]主张根据 P53 的表达将 TNBC 分为与预后相一致的两个亚群,P53 过表达者有较差的 OS 和 DFS。另有文献报道^[13] P53 过表达与绝经前妇女他莫西芬耐药具有相关性,其过表达患者内分泌治疗、化疗总缓解率低,OS 低。目前靶向突变 P53 蛋白、P53 再激活的治疗方法已有文献报道^[14]。因此,P53 在 TNBC 中的预后价值、药物靶点的相关性等值得进一步研究,从而更好的明确 P53 的临床应用价值。

2.2 Ki67

细胞增殖核抗原 Ki67,是目前较为成熟的肿瘤增殖率指标之一。研究表明 Ki67 与乳腺癌患者的 OS、DFS 具有相关性,同时也是远处转移的预后指标^[15-16]。Ki67 在不同亚型乳腺癌及辅助治疗、新辅助治疗中的预后、预测价值也逐渐被验证^[17-20]。Kashiwagi 等^[17]研究指出在接受辅助治疗的 TNBC 中,E-cadherin 阴性、Ki67 阳性患者 OS 较差($P=0.004$),两者联合可以作为 II 期乳腺癌辅助化疗是否必要的有效预测指标。Tanei 等^[21]更是指出,是新辅助化疗后的 Ki67 值而非治疗前的数值在乳腺癌患者中具有预后价值,在接受新辅助化疗后未达病理完全缓解(pathologic complete remission, pCR)的乳腺癌患者中具有重要的临床预后及预测作用。目前 Ki67 标记指数临界值仍存在争议^[15,22]。2011 年 St. Gallen 共识将 Ki67 标记指数 14% 作为分界值纳入新乳腺癌亚型分类^[19]。Ishihara 等^[23]研究指出,相对于 Ki67 <

30% 的乳腺癌患者, Ki67 $\geq 30\%$ 者具有较低的 OS 及 DFS, 和较高的中枢转移, 表明 Ki67 过表达可以作为乳腺癌患者中枢转移的危险因素。最新研究显示, Ki67 还可作为分子靶向的治疗靶点^[24]。总之, Ki67 的临床价值已得到公认, 确定标记指数临界值, 靶向 Ki67 需进一步探讨, 为优化个体化治疗方案提供参考。

2.3 雄激素受体

雄激素受体 (androgen receptor, AR) 是核受体, 依赖雄激素调节相关基因参与细胞的增殖和分化, 在 >70% 的乳腺癌患者中表达, 也有实验证实雄激素信号通路在乳腺癌的发病机制中具有重要作用^[25]。Gonzalez-Angulo 等^[26] 分析了 347 例原发乳腺癌患者后发现, 高 AR 水平与高龄确诊、ER 或 PR 的表达及低核分级有关, TNBC 患者 AR 表达水平最低。AR 高表达与复发风险及肿瘤死亡降低显著相关, 表达 AR 的 TNBC 患者较未表达 AR 者, 相应的无复发生存及 OS 提高, 因此 AR 表达是乳腺癌患者 OS 和 DFS 的重要预后因素。He 等^[27] 分析 287 例 TNBC 患者 AR 表达情况, 认为 AR 表达是 DFS、OS 的有利因素。检测 AR 表达情况, 对手术后区分低危与高危患者, 予以不同的治疗有着重要意义。

2.4 新发现分子标志物

哈佛医学院 Elledge 实验室用 shRNA 文库技术筛选肿瘤细胞转化因子时发现了阳性蛋白分子蛋白酪氨酸磷酸酶非受体类型 12 (protein tyrosine phosphatase non-receptor type 12, PTPN12), PTPN12 在多种 TNBC 细胞系中有功能缺失性基因突变^[28]。在 60% 的 TNBC 患者标本病理切片中, PTPN12 蛋白表达低下, 经研究将其锁定为 TNBC 新型抑癌基因, 通过抑制包括 HER-2、EGFR 在内的多条致癌通路起作用。

Possemato 等^[29] 将具有破坏性的基因片段注入癌细胞中, 以探明哪种基因与肿瘤的形成和生长有关, 发现了磷酸甘油酸脱氢酶 (phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH) 基因。该室研究人员将对激素疗法具抵抗力的乳腺癌称为顽固性乳腺癌, 发现 PHGDH 基因在该类乳腺癌中异常活跃。抑制 PHGDH 过表达导致细胞增殖的明显下降及丝氨酸合成减少。研究指出, PHGDH 也许会成为可能的肿瘤靶点, 尤其对于 ER 阴性及三阴性的乳腺癌患者更是如此。探索新的分子标志物, 发现

TNBC 的独特靶向是研究者的共同关注点。

3 药物敏感、治疗相关标志物

3.1 BRCA1 与 DNA 修复通路

乳腺癌易感基因 BRCA1 是一个重要的肿瘤抑制基因, 在双链 DNA 修复中发挥重要作用^[30]。其缺失不仅可以导致基因组的异常, 还可以导致遗传不稳定, 增加患乳腺癌的风险。有研究表明 80%~90% BRCA1 相关性乳腺癌为 TNBC, BRCA1 已经成为 TNBC 治疗的靶点之一^[31]。Rakha 等^[32] 在分析基底样与非基底样型 TNBC 表达特征时指出, BRCA1 突变更多出现在表达 CK5/6 和或 EGFR 的 TNBC 中, 且预后差。BRCA1 功能缺失可导致 S 期检测点及 G₂-M 期转变异常, 细胞对放射线敏感。有研究证明 TNBC 患者对放射线敏感, 表明放疗对局部控制有一定效果^[33]。一项关于 BRCA 基因突变的 TNBC 回顾性研究显示, 顺铂治疗组较其他药物组的 pCR 高^[34]。Vollebergh 等^[35] 指出, 相对于传统化疗, BRCA1 基因突变的肿瘤在高剂量铂方案组显现出更好的 DFS 和 OS。这些研究均证实 BRCA 突变的肿瘤细胞对铂类药物更敏感。

基因组稳定性和细胞存活关键依赖于各 DNA 修复通路的协同作用。聚 ADP 聚合酶-1 [Poly (adenosine disphosphate-ribose) polymerase enzyme 1, PARP1] 是 DNA 切除修复通路中的关键因子^[36]。BRCA1 缺陷的细胞更多依赖 PARP1 来维持基因组的完整性, 如果基因突变细胞中 PARP1 被抑制, 就会出现致命性合成障碍。作为常伴 BRCA 基因突变的 TNBC, PARP 的相关研究也正在进行中。研究发现约 34.2% 的 TNBC 表达 PARP1, 其高表达患者具有较高的病理缓解率 ($P < 0.05$), PARP 抑制剂能够增强铂类药物的化疗敏感性^[37]。临床前实验表明, TNBC 细胞系比非三阴性细胞系对 PARP1 抑制剂更敏感, 而且 PARP1 抑制剂在 TNBC 而非管腔型乳腺癌中, 与吉西他滨、顺铂具有协同作用^[38]。2011 年 ASCO 大会上报道了同样应用吉西他滨、卡铂加 (不加) iniparib (PARP1 抑制剂) 治疗晚期 TNBC 的 III 期对照临床试验, 联合靶向药物与化疗并没有比单用化疗改善生存^[39], 可能是由于 iniparib 主要作用于 BRCA1 突变肿瘤, 所以研究和更好的界定 PARP1 抑制剂的预测获益, 明确 BRCA 修复通路是该领

域的重点。

3.2 EGFR

绝大多数 TNBC 患者为基底样乳腺癌,高表达 EGFR(其表达率超过 60%)^[31,40],是 TNBC 的不良预后因子^[41],因此被视为有效的分子靶向。有许多研究探索抗 EGFR 靶向药物在 TNBC 中的作用,包括抗体和络氨酸酶抑制剂。其单药抑制、联合化疗方案的临床疗效正在不同的验证阶段。TBCRC001 实验表明可能存在其他替代通路的激活等,导致抗 EGFR 治疗疗效不明显^[42]。Yotsumoto 等^[43]的最新研究显示,肝素结合的 EGFR 的特异性抑制剂 CRM197 (cross-reacting material 197) 对 TNBC 肿瘤细胞的凋亡作用显著,抑制肿瘤生长,有望成为新的分子靶向药物。TNBC 患者 EGFR 高表达与抗 EGFR 靶向治疗的效果不显著之间的矛盾机制值得进一步探讨。

3.3 血管内皮生长因子(VEGF)

VEGF 作为肿瘤形成中最重要的血管生成因子,在肿瘤进展中起着重要作用,>30% 的 TNBC 中存在 VEGF-A 拷贝数异常^[44]。Linderholm 等^[45]发现 TNBC 患者瘤内 VEGF 平均水平显著高于非 TNBC,且无复发生存及 OS 明显较差。王瑞才等^[46]通过研究不同类型乳腺癌中 MMP-13、VEGF 的表达发现,MMP-13、VEGF 高表达与 TNBC 侵袭和转移密切相关,可作为判断 TNBC 侵袭转移能力的有效指标。大量实验研究为 TNBC 患者抗血管生成药物应用治疗提供了理论依据。E2100、AVADO 以及 RIBBON-1 III 期临床试验研究结果显示,在转移性乳腺癌治疗中贝伐珠单抗联合一线化疗药物可明显提高治疗有效率及无进展生存率^[47-49]。但是在 OS 上,贝伐珠单抗并未显示明显优势(相较于单纯化疗组 OS 26.7 个月,联合化疗组 26.4 个月)^[50]。据上述相关结论及临床研究数据审查,没有充足证据表明与单纯化疗患者相比,使用该药患者的生存期延长或有更好的生活质量,即获益没有明显超过用药的风险,美国 FDA 于 2011 年 11 月发布公告取消贝伐珠单抗联合一线化疗治疗转移性乳腺癌这一适应症^[51]。该药在转移性 HER-2 阴性乳腺癌中的临床价值也未有充足证明。因此,贝伐珠单抗在转移性乳腺癌的应用尚局限于临床研究^[52]。目前进一步评价贝伐珠单抗在 TNBC 新辅助化疗疗效的多

项临床研究正在进行中(GeparQuinto、NSABP B-40 和 CALGB 40603)^[52-54],GeparQuinto 和 NSABP B-40 的研究表明联合应用贝伐珠单抗抗体的患者有较高 pCR,但二者具体的更好获益人群不同,GeparQuinto 实验显示三阴性乳腺癌较激素受体阳性者获益更大。CALGB 40603 的研究结果则将会帮助界定贝伐珠单抗在 TNBC 新辅助化疗中的应用价值。而专家们指出化疗并不能通过抗血管生成来阻止新生血管的形成,因此研究肿瘤血管形成机制,更大程度地抑制新生血管形成才是关键所在^[52]。

3.4 其他

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)信号通路下游的蛋白,该通路由 AKT(蛋白激酶 B)和肿瘤抑制因子第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因 PTEN 调控^[55]。TNBC 普遍存在 PI3K 通路蛋白异常表达及 PTEN 表达缺失,致使 mTOR 活性增加。目前两个 mTOR 抑制剂在 HER-2 阴性或 TNBC 中的临床疗效正在评估中。

此外,原癌基因 c-src 蛋白产物的络氨酸激酶(Src tyrosine kinase, Src),在 TNBC 中过量表达,并且和肿瘤的转移和进展相关。达沙替尼(dasatinib)是目前研究较多的一种 Src 抑制剂,体外实验证实可以抑制基底样型和三阴性乳腺癌细胞系的增殖^[56]。

4 结语

TNBC 作为乳腺癌的一种特殊亚型,因其独特的分子学及临床特性,治疗有一定的难度。信号通路、靶向药物的进一步研究揭示了 TNBC 这一特殊亚型的异质性,因此寻找可靠的分子标志物,更细致、准确的对其进行分型,对于提高预后判断准确性,增加 TNBC 的临床治疗有效率,改善预后具有重要意义。

【关键词】 乳腺肿瘤; 分子标志物

【中图分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

参考文献

- [1] 赫捷,赵平,陈万青. 中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2012;26.
- [2] Ismail-Khan R, Bui MM. A review of triple-negative breast cancer[J]. Cancer Control, 2010,17(3):173-176.

- [3] Yao-Lung K, Dar-Ren C, Tsai-Wang C. Clinicopathological features of triple-negative breast cancer in Taiwanese women [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 16(5):500-505.
- [4] Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies [J]. *PLoS Med*, 2010, 7(5):e1000279.
- [5] Heitz F, Harter P, Lueck HJ, et al. Triple-negative and HER2-overexpressing breast cancers exhibit an elevated risk and an earlier occurrence of cerebral metastases [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(16):2792-2798.
- [6] Perou CM, Sørbye T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2000, 406(6797):3108-3114.
- [7] Oakman C, Viale G, Leo AD, et al. Management of triple negative breast cancer [J]. *Breast*, 2010, 19(5):312-321.
- [8] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7):2750-2767.
- [9] Prat A, Adamo B, Cheang MC, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer [J]. *Oncologist*, 2013, 18(2):123-133.
- [10] Lee DS, Kim SH, Suh YJ, et al. Clinical implication of p53 overexpression in breast cancer patients younger than 50 years with a triple-negative subtype who undergo a modified radical mastectomy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(7):854-866.
- [11] Chae BJ, Bae JS, Lee A, et al. p53 as a specific prognostic factor in triple-negative breast cancer [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(4):217-224.
- [12] Biganzoli E, Coradini D, Ambrogi F, et al. p53 status identifies two subgroups of triple-negative breast cancers with distinct biological features [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2011, 41(2):172-179.
- [13] Kim HS, Yom CK, Kim HJ, et al. Overexpression of p53 is correlated with poor outcome in premenopausal women with breast cancer treated with tamoxifen after chemotherapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 121(3):777-788.
- [14] Liang Y, Besch-Williford C, Benakanakere I, et al. Targeting mutant p53 protein and the tumor vasculature: an effective combination therapy for advanced breast tumors [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 125(2):407-420.
- [15] Jung SY, Han W, Lee JW, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16(5):1112-1121.
- [16] Delpech Y, Wu Y, Hess KR, et al. Ki67 expression in the primary tumor predicts for clinical benefit and time to progression on first-line endocrine therapy in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 135(2):619-627.
- [17] Kashiwagi S, Yashiro M, Takashima T, et al. Advantages of adjuvant chemotherapy for patients with triple-negative breast cancer at Stage II: usefulness of prognostic markers E-cadherin and Ki67 [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(6):R122.
- [18] Niikura N, Iwamoto T, Masuda S, et al. Immunohistochemical Ki67 labeling index has similar proliferation predictive power to various gene signatures in breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(8):1508-1512.
- [19] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(8):1736-1747.
- [20] Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:486.
- [21] Tanei T, Shimomura A, Shimazu K, et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2011, 37(2):155-161.
- [22] Klintman M, Bendahl PO, Grabau D, et al. The prognostic value of Ki67 is dependent on estrogen receptor status and histological grade in premenopausal patients with node-negative breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(2):251-259.
- [23] Ishihara M, Mukai H, Nagai S, et al. Retrospective analysis of risk factors for central nervous system metastases in operable breast cancer: effects of biologic subtype and Ki67 overexpression on survival [J]. *Oncology*, 2013, 84(3):135-140.
- [24] Rahmzadeh R, Rai P, Celli JP, et al. Ki-67 as a molecular target for therapy in an in vitro three-dimensional model for ovarian cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(22):9234-9242.
- [25] Gucalp A, Traina TA. Triple-negative breast cancer: role of the androgen receptor [J]. *Cancer J*, 2010, 16(1):62-65.
- [26] Gonzalez-Angulo AM, Stemke-Hale K, Palla SL, et al. Androgen receptor levels and association with PIK3CA mutations and prognosis in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7):2472-2478.
- [27] He J, Peng R, Yuan Z, et al. Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2):406-410.
- [28] Albeck JG, Brugge JS. Uncovering a tumor suppressor for triple-negative breast cancers [J]. *Cell*, 2011, 144(5):638-640.
- [29] Possemato R, Marks KM, Shaul YD, et al. Functional genomics reveal that the serine synthesis pathway is essential in breast cancer [J]. *Nature*, 2011, 476(7360):346-350.
- [30] Anders CK, Carey LA. Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2009, 9 Suppl 2:S73-81.
- [31] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, et al. Prognostic markers in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(1):25-32.

- [32] Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, et al. Triple-negative breast cancer: distinguishing between basal and nonbasal subtypes[J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(7):2302-2310.
- [33] Haffty BG, Yang Q, Reiss M, et al. Locoregional relapse and distant metastasis in conservatively managed triple negative early-stage breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(36):5652-5657.
- [34] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(7):1145-1153.
- [35] Vollebergh MA, Lips EH, Nederlof PM, et al. An aCGH classifier derived from BRCA1-mutated breast cancer and benefit of high-dose platinum-based chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients[J]. *Ann Oncol*, 2011,22(7):1561-1570.
- [36] Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality-a new direction in cancer-drug development[J]. *N Engl J Med*, 2009,361(2):189-191.
- [37] Kwei KA, Kung Y, Salari K, et al. Genomic instability in breast cancer: pathogenesis and clinical implications[J]. *Mol Oncol*, 2010,4(3):255-266.
- [38] Hastak K, Alli E, Ford JM. Synergistic chemosensitivity of triple-negative breast cancer cell lines to poly (ADP-Ribose) polymerase inhibition, gemcitabine, and cisplatin[J]. *Cancer Res*, 2010,70(20):7970-7980.
- [39] O'Shaughnessy J, Schwartzberg LS, Danso MA. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) [EB/OL]. [2013-08-24]. <http://meetinglibrary.asco.org/content/78038-78102>.
- [40] Gelmon K, Dent R, Mackey JR, et al. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes[J]. *Ann Oncol*, 2012,23(9):2223-2234.
- [41] Corkery B, Crown J, Clynes M, et al. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009,20(5):862-867.
- [42] Carey LA, Rugo HS, Marcom PK, et al. TBCRC 001: randomized phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in stage IV triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012,30(21):2615-2623.
- [43] Yotsumoto F, Oki E, Tokunaga E, et al. HB-EGF orchestrates the complex signals involved in triple-negative and trastuzumab-resistant breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010,127(11):2707-2717.
- [44] Andre F, Job B, Dessen P, et al. Molecular characterization of breast cancer with high-resolution oligonucleotide comparative genomic hybridization array[J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(2):441-451.
- [45] Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2009,20(10):1639-1946.
- [46] 王瑞才,李湘渊,张居民,等. MMP-13、VEGF 在三阴性乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2010,20(6):872-875.
- [47] Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007,357(26):2666-2676.
- [48] Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(20):3239-3247.
- [49] 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 human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(10):1252-1260.
- [50] O'Shaughnessy J, Miles D, Gray RJ, et al. A meta-analysis of overall survival data from three randomized trials of bevacizumab (BV) and first-line chemotherapy as treatment for patients with metastatic breast cancer (MBC) [J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(15S):1005.
- [51] FDA. Proposal to withdraw approval for the breast cancer indication for AVASTIN ((bevacizumab) [EB/OL]. [2013-05-20]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm279485.htm>.
- [52] Anders CK, Cary LA. Emerging therapies for triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer*, 2013,2(1):47-55.
- [53] von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012,366(4):299-309.
- [54] Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. The effect on pCR of bevacizumab and/or antimetabolites added to standard neoadjuvant chemotherapy: NSABP protocol B-40[J]. *J Clin Oncol*, 2011,29(18S):1005.
- [55] Saal LH, Holm K, Maurer M, et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2005,65(7):2554-2559.
- [56] Tryfonopoulos D, Walsh S, Collins DM, et al. Src: a potential target for the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2011,22(10):2234-2240.

(收稿日期:2013-05-06)

(本文编辑:刘军兰)