

· 综述 ·

抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂在晚期乳腺癌中的应用

朱安婕 袁芃

【摘要】 晚期乳腺癌不可治愈,而抗血管生成治疗可以抑制肿瘤生长。小分子酪氨酸激酶抑制剂可以在多个靶点抗血管生成,在多种恶性肿瘤中体现出有效的抗肿瘤作用。笔者针对抗血管生成酪氨酸激酶抑制剂在晚期乳腺癌中单药及联合化疗的应用疗效进行概述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 新生血管化,病理性; 蛋白酪氨酸激酶类,拮抗剂

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

晚期乳腺癌是一种不可治愈的疾病,治疗目的是为了提 高患者的生活质量、减轻患者的痛苦、延长其生存期。化疗 往往是经过多线治疗患者的最终选择。目前,对于晚期乳腺 癌患者,除了使用抗 HER-2、多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂以及 CDK4/6 抑 制剂治疗以外,尚缺乏有效的靶向治疗药物。血管生成是肿 瘤包括乳腺癌生长、浸润和转移的重要因素,靶向抑制血管 生成可以有效抑制肿瘤生长^[1]。

小分子酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKIs) 如舒尼替尼和索拉菲尼等是多靶点抗血管生成 TKIs, 作用于血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板源生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)、干细胞因子受体、集 落刺激因子-1 受体和 FMS 样的酪氨酸激酶-3 等^[2-6]。目前, 舒尼替尼被批准应用于转移性肾细胞癌 (metastatic renal cell carcinoma, mRCC)^[7]、胃肠间质瘤^[8-10]和胰腺神经内分泌肿 瘤 (pancreatic neuroendocrine tumor, PNET)^[11]。索拉菲尼被 批准应用于 mRCC^[7]和肝细胞癌^[12]。阿帕替尼可高度选择 性地结合并抑制血管内皮细胞生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2), 目前被国家食 品药品监督管理局批准用于晚期胃腺癌或胃-食管结合部 腺癌三线或三线以上的治疗^[13]。已有研究显示,与血管生 成相关的 VEGF 和 PDGFR 等与乳腺癌的预后明显相 关^[14-15]。笔者就小分子抗血管生成 TKIs 在晚期/转移性乳 腺癌中的应用及疗效进行概述。

一、单药小分子 TKIs 在晚期/转移性乳腺癌中的应用

1. 舒尼替尼单药在晚期乳腺癌中的应用

舒尼替尼单药治疗多重治疗后的转移性乳腺癌的 2 期 临床研究显示,客观有效率 (objective response rate, ORR) 为 3%~11%,中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 2.0~3.6 个月,中位 OS 为 9.4~15.6 个月^[16-19]。在舒尼替 尼单组研究中,Burstein 等^[16]进行了多中心 2 期临床研究,

探索舒尼替尼单药治疗 64 例晚期乳腺癌的效果,患者 ORR 达 11%,中位 PFS 和 OS 分别为 2.5 个月和 9.5 个月,其中 36 例 (56%) 患者由于不良反应调整剂量,大部分不良反应 为 1~2 级。

基于这一结果,Yardley 等^[17]对转移性或局部复发性乳 腺癌患者也进行了 2 期临床研究,83 例患者的 ORR 为 8%, 临床获益率为 11%。但是,对于表浅的病灶包括皮肤或胸 壁转移者,ORR 可达 20%。患者中位 PFS 为 3.6 个月,中位 OS 为 15.6 个月。此研究未达到目标缓解率 25% 这一主要 终点,表明舒尼替尼的治疗效果尚有限。

舒尼替尼对比标准治疗的随机对照研究也显示了其疗 效和安全性优势。一项针对晚期三阴性乳腺癌的 2 期随机 对照研究对比舒尼替尼与多种标准单药化疗 (卡培他滨、长 春瑞滨、多西他赛、紫杉醇和吉西他滨) 的效果^[18]。舒尼替 尼 ($n=133$) 与标准化疗 ($n=104$ 例) 相比,患者中位 PFS 分 别为 2.0 个月和 2.7 个月 ($HR=1.20, P=0.889$),中位 OS 分 别为 9.4 个月和 10.5 个月 ($HR=1.22, P=0.892$),ORR 分别 为 3% 和 7% ($OR=0.37, P=0.963$)。因不良反应而停药 的患者中,舒尼替尼占 35%,而标准治疗仅占 6%。研究同样 没有到达主要终点和次要终点,舒尼替尼并没有延长 PFS、 OS 和提高 ORR,因此,不建议在晚期三阴性乳腺癌中单药应 用舒尼替尼^[18]。另一样本量较大的 3 期临床研究对比了舒 尼替尼与卡培他滨治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌的疗效,结 果显示,舒尼替尼治疗者 ($n=238$) 比卡培他滨治疗者 ($n=244$) 的中位 PFS 短 (2.8 个月比 4.2 个月, $HR=1.47, P=0.002$),且其中位 OS 和 ORR 结果均逊于卡培他滨,两者的 中位 OS 分别 15.3 个月和 24.6 个月 ($HR=1.17, P=0.35$), ORR 分别为 11% 和 16% ($P=0.109$)^[19]。舒尼替尼治疗不 良事件发生率较卡培他滨高,分别为 35% 和 32%。以上结 果进一步支持了舒尼替尼单药不推荐应用于晚期乳腺癌的 结论^[19]。

2. 索拉菲尼单药在晚期乳腺癌中的应用

在有关索拉菲尼单药治疗晚期乳腺癌的 2 期开放研究 中,54 例可评价患者有 1 例 (2%) 达部分缓解 (partial response, PR),20 例 (37%) 达疾病稳定 (stable disease, SD), SD 持续超过 6 个月者占 13%^[20]。另一项单药治疗的 2 期 临床研究分为 2 个阶段:第 1 阶段先入组 20 例,如超过 1 例

可达 CR 或 PR 则开始第 2 阶段入组^[21]。尽管在第 1 阶段 20 例可评估患者中有 2 例(10%)达 SD 超过 6 个月,但无一例达到 CR 或 PR,所以第 1 阶段研究结束后就停止了后续研究。根据上述结果,并不推荐索拉菲尼继续进行单药研究。

3. 帕唑帕尼单药在晚期乳腺癌中的应用

另一小分子酪氨酸激酶抑制剂帕唑帕尼单药也在多个中心进行了复发转移性乳腺癌的 2 期临床研究^[22], 20 例可评估患者既往均接受过一二线治疗,研究设计分为 2 个阶段,2/18 例患者确认有效后进入了第 2 阶段研究。但结果为 1 例(5%)达 PR,11 例(55%)达 SD,其中 20% 患者 SD 超过 6 个月,中位疾病进展时间(time to progression, TTP)为 5.3 个月,且总体不良反应可耐受。本研究由于未达到预先设计的疗效评估标准而终止。该研究提示帕唑帕尼单药可以在一定程度上控制疾病,进一步的研究可以考虑联合化疗治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者。

4. 阿帕替尼单药在晚期乳腺癌中的应用

相比舒尼替尼和索拉菲尼这种多靶点抗血管生成 TKIs 单药治疗晚期乳腺癌,目前有关阿帕替尼单药治疗的探索已经取得了一定的理想效果。针对晚期三阴性乳腺癌患者($n=56$)的多中心 2 期临床研究中,患者 ORR 达 10.7%,临床获益率为 25%,中位 PFS、OS 分别为 3.3 个月和 10.6 个月,至随访结束时仍有 2 例患者疗效评价为持续 PR 状态,并且 PFS 长达 30.0 个月和 14.7 个月^[23]。在晚期非三阴性乳腺癌($n=38$)的多中心单组 2 期临床研究中,中位随访时间为 10.1 个月,结果显示,患者中位 PFS 和 OS 分别为 4.0 个月和 10.3 个月,并且,36 例可评价的患者 ORR 为 16.7%,疾病控制率为 66.7%,大多数不良反应为 1~2 级且可以控制^[24]。

综上所述,就目前晚期乳腺癌抗血管生成 TKIs 治疗的单药选择而言,舒尼替尼、索拉菲尼和帕唑帕尼不作为推荐药物。究其原因,临床前研究观察到索拉菲尼和舒尼替尼可以促进乳腺癌模型的转移^[25],且传统的血管靶向药物可诱导血管生成拟态等改变而产生耐药^[26-27],同时,因为上述三者均为作用于多个靶点、抑制多条通路的药物,那么治疗中出现进展也许与“脱靶(off-target)”效应相关^[28-30]。而阿帕替尼可高效结合 VEGFR-2,对其他靶点结合活性较低。动物实验显示阿帕替尼对 VEGFR-2 的半数抑制浓度仅为 2 nmol/L,而索拉菲尼和舒尼替尼为 90 nmol/L 和 10 nmol/L^[31]。这也许与阿帕替尼单药对三阴性和非三阴性晚期乳腺癌的疗效较好有关。

二、小分子 TKIs 联合化疗在晚期/转移性乳腺癌中的应用

1. 舒尼替尼联合化疗在晚期乳腺癌中的应用

为探索舒尼替尼联合治疗的效果,研究者在晚期一线或多线治疗后均开展了联合治疗与单药化疗直接对比的 3 期临床试验,但是,与单药化疗相比,不管是联合卡培他滨还是联合多西他赛,患者 PFS 和 OS 均未延长。其中一项研究入组未经治疗的 HER-2 阴性晚期乳腺癌患者,随机分配至舒尼替尼联合多西他赛($n=296$)和单药多西他赛组($n=297$),联合组患者 ORR 为 55%,明显高于单药组的 42% ($P=0.001$),但 2 组患者间中位 PFS 和 OS 差异无统计学意

义^[32]。因为不良反应停药和出现不良反应的人数均为联合组多于单药组。结果提示,在一线治疗中,尽管可以看到联合组 ORR 提高,但是生存期并无延长优势,结合其带来的不良反应,目前不推荐联合方案继续应用于晚期乳腺癌^[32]。另一项研究入组经蒽环和紫杉治疗后的、进展后接受过一二线化疗的晚期乳腺癌患者($n=442$),对比舒尼替尼联合卡培他滨与卡培他滨单药的疗效,结果显示:舒尼替尼联合治疗组和单药卡培他滨治疗组患者中位 PFS 分别为 5.5 个月和 5.9 个月,2 组相比,差异无统计学意义($HR=1.22, P=0.941$);有效率和 OS 的差异也均无统计学意义,但不良反应在联合组更为严重,提示卡培他滨联合舒尼替尼未能提高生存获益^[33]。

在联合治疗方案的疗效对比方面,舒尼替尼联合紫杉醇(舒尼替尼组)与贝伐珠单抗联合紫杉醇(贝伐珠单抗联合组)对比一线治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌($n=485$)的 3 期临床研究显示,舒尼替尼组和贝伐珠单抗联合组患者中位 PFS 分别为 7.4 个月和 9.2 个月($HR=1.63, P=0.999$),OS 率分别为 79% 和 87% ($HR=1.82, P=0.996$),但是,舒尼替尼组患者不良反应也较贝伐珠单抗联合组严重,从而否定了舒尼替尼联合紫杉醇的应用^[34]。

2. 索拉菲尼联合化疗在晚期乳腺癌中的应用

索拉菲尼联合治疗 HER-2 阴性晚期乳腺癌的 2 期临床研究有 4 项,其中 2 项提示在化疗基础上加用索拉菲尼可显著延长患者 PFS。SOLTI-0701 试验($n=229$)表明,使用索拉菲尼联合卡培他滨行一线或二线治疗患者,其中位 PFS 比安慰剂联合卡培他滨组患者明显延长,分别为 6.4 个月和 4.1 个月($HR=0.58, P=0.001$),但中位 OS(22.2 个月比 20.9 个月, $P=0.420$)和 ORR(38% 比 31%, $P=0.25$)差异无统计学意义^[35]。根据此结果,进一步进行的随机双盲 3 期临床研究(RESILIENCE 试验)在 537 例患者中展开,但并未观察到患者 PFS、OS 及 ORR 的改善^[36]。AC01B07 试验($n=160$)对比了贝伐珠单抗联合治疗失败后的晚期乳腺癌患者使用索拉菲尼或安慰剂联合化疗(吉西他滨或卡培他滨)的疗效,其中索拉菲尼组患者中位 PFS 较安慰剂组明显延长,分别为 3.4 个月和 2.7 个月($P=0.020$),中位 TTP 也显著延长,分别为 3.6 和 2.7 个月($P=0.020$),ORR 和 OS 差异无统计学意义,且索拉菲尼组的不良反应比安慰剂组明显,因不良反应而调整剂量的也占多数,索拉菲尼组为 21.0%,而安慰剂组仅为 6%^[37]。

相反,另 2 项 2 期临床研究并未观察到患者生存期显著延长。其中一项 FM-B07-01IIB 研究对比索拉菲尼($n=111$)与安慰剂($n=107$)联合多西他赛或来曲唑一线治疗 HER-2 阴性转移性乳腺癌的效果^[38]。2 组患者中位 PFS 相一致,有效率分别为 42% 和 43%。联合索拉菲尼组因不良反应停药率比安慰剂组多 1 倍(22%),提示加用索拉菲尼并未观察到疗效获益。NU07B1 研究证明,索拉菲尼联合紫杉醇一线治疗晚期乳腺癌($n=237$)的疾病控制情况优于紫杉醇联合安慰剂(中位 TTP 分别为 8.1 个月和 5.6 个月, $P=0.034$; ORR 分别为 67% 和 54%, $P=0.046$),但患者中位 PFS(分别为 6.9 个月和 5.6 个月, $P=0.086$)和中位 OS(分别为 16.8 个

月和 17.4 个月, $P=0.904$) 差异无统计学意义^[39]。索拉菲尼联合其他药物包括长春瑞滨^[40]、伊沙匹隆并没有取得良好的效果^[41]。

3. 其他 TKIs 联合化疗在晚期乳腺癌中的应用

其他多靶点小分子 TKIs, 如阿西替尼、motesanib 和 vandetanib 等, 学者们也在晚期乳腺癌患者中对其进行了联合治疗的探索, 但大部分遭遇瓶颈。阿西替尼的 2 期临床研究显示, 多西他赛联合阿西替尼组患者 ($n=112$) 中位 TTP 比联合安慰剂组 ($n=56$) 增加, 分别为 8.1 个月和 7.1 个月, 但差异无统计学意义 ($P=0.156$), 但是, 在既往接受过辅助治疗的患者中, 联合治疗组和安慰剂组的中位 TTP 分别为 9.2 个月和 7.0 个月, 差异有统计学意义 ($P=0.043$), 提示也许阿西替尼可以逆转化疗耐药^[42]。一项 2 期双盲安慰剂对照研究对比了 motesanib 联合紫杉醇与安慰剂联合紫杉醇对 HER-2 阴性晚期乳腺癌的疗效和安全性, 结果显示, 患者 ORR 分别为 49% 和 41% ($P=0.310$), 且不良反应明显增加。该研究结果不支持继续应用 motesanib 联合治疗^[43]。另一纳入 64 例晚期乳腺癌患者的 2 期临床研究显示, vandetanib 联合多西他赛与安慰剂联合多西他赛相比, 用于二线治疗也没有临床获益^[44]。另一项在晚期乳腺癌患者中进行的 1 期临床研究, 初步探讨了 VEGFR 的选择性 TKIs——tivozanib 联合紫杉醇周疗法的疗效, 结果显示, 13 例可评估患者中有 4 例达到 PR, 4 例 SD 持续 ≥ 6 个月。此小样本研究获得了乐观的结果, 并将继续在 2 期临床研究中验证^[45]。

尽管上述部分小分子 TKIs 联合化疗的研究显示了治疗有效性, 但仍需大量的 3 期临床试验进行验证。同时, 联合治疗的不良反应几乎均比安慰剂发生的频率高且更为严重, 药物不良反应对于继续治疗的限制很可能是临床结局不理想的原因。上述提及的所有抗血管生成治疗药物相关研究的共同特点是纳入的晚期乳腺癌患者相对广泛, 并未考虑到肿瘤异质性^[17,43]。因此, 寻找预测疗效或不良反应的相关生物标志物, 在标志物的指导下挑选出可能从抗血管生成治疗中获益的具体患者尤为重要。

三、结语

综上所述, 虽然舒尼替尼和索拉菲尼单药在乳腺癌中的探索尚不理想, 但相对较新的阿帕替尼单药治疗却体现出了较好的疗效和耐受性。有关 TKIs 与化疗联合的研究尽管显示出一定的疗效, 但仍需进一步扩大样本量进行 3 期临床随机对照研究。对于单药治疗显露出优势的阿帕替尼, 也可开展进一步联合化疗的临床试验, 明确这一疗效显著的 TKIs 联合治疗的可行性。同时, 寻找预测疗效的生物标志物以指导应用人群的选择, 应成为进一步研究的方向。

参 考 文 献

- [1] Shibuya M. VEGF-VEGFR signals in health and disease[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(1):1-9.
- [2] Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(1):327-337.
- [3] Abrams TJ, Lee LB, Murray LJ, et al. SU11248 inhibits KIT and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(5):471-478.
- [4] Murray LJ, Abrams TJ, Long KR, et al. SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(8):757-766.
- [5] Wilhelm S, Carter C, Lynch M, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(10):835-844.
- [6] Lierman E, Lahortiga I, Van Mieghem H, et al. The ability of sorafenib to inhibit oncogenic PDGFR- β and FLT3 mutants and overcome resistance to other small molecule inhibitors [J]. *Haematologica*, 2007, 92(1):27-34.
- [7] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 2. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(6):804-834.
- [8] Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Gastrointestinal stromal tumors, version 2. 2014 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(6):853-862.
- [9] ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 Suppl 3:iii21-26.
- [10] Koo DH, Ryu MH, Kim KM, et al. Asian consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumor [J]. *Cancer Res Treat*, 2016, 48(4):1155-1166.
- [11] Kulke MH, Shah MH, Benson AB 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1. 2015 [J]. *J Natl Compr Canc Net*, 2015, 13(1):78-108.
- [12] Benson AB 3rd, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. NCCN guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 1. 2017 [J]. *Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(5):563-573.
- [13] 秦叔逵, 李进. 阿帕替尼治疗胃癌的临床应用专家共识 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 20(9):841-847.
- [14] Banerjee S, Dowsett M, Ashworth A, et al. Mechanisms of disease: angiogenesis and the management of breast cancer [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(9):536-550.
- [15] Paulsson J, Sjöblom T, Micke P, et al. Prognostic significance of stromal platelet-derived growth factor beta-receptor expression in human breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(1):334-341.
- [16] Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(11):1810-1816.
- [17] Yardley DA, Dees EC, Myers SD, et al. Phase II open-label study of sunitinib in patients with advanced breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3):759-767.
- [18] Curigiano G, Pivrot X, Cortés J, et al. Randomized phase II study of sunitinib versus standard of care for patients with previously treated advanced triple-negative breast cancer [J]. *Breast*, 2013, 22(5):650-656.
- [19] 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.
- [20] Bianchi G, Loibl S, Zamagni C, et al. Phase II multicenter, uncontrolled trial of sorafenib in patients with metastatic breast cancer

- [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(7): 616-624.
- [21] 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.
- [22] Taylor SK, Chia S, Dent S, et al. A phase II study of pazopanib in patients with recurrent or metastatic invasive breast carcinoma: a trial of the Princess Margaret Hospital phase II consortium [J]. *Oncologist*, 2010, 15(8): 810-818.
- [23] Hu X, Zhang J, Xu B, et al. Multicenter phase II study of apatinib, a novel VEGFR inhibitor in heavily pretreated patients with metastatic triple-negative breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(8): 1961-1969.
- [24] Hu X, Cao J, Hu W, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:820.
- [25] Ebos JM, Lee CR, Cruz-Munoz W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):232-239.
- [26] Yao N, Ren K, Jiang C, et al. Combretastatin A4 phosphate treatment induces vasculogenic mimicry formation of W256 breast carcinoma tumor in vitro and in vivo [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(11): 8499-8510.
- [27] 陈宇潇, 倪成铭, 张金梦, 等. 乳腺癌血管生成拟态的分子机制研究进展 [J/CD]. *中华乳腺癌杂志(电子版)*, 2017, 11(2): 97-101.
- [28] Cooke VG, LeBleu VS, Keskin D, et al. Pericyte depletion results in hypoxia-associated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis mediated by met signaling pathway [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(1): 66-81.
- [29] Welti JC, Powles T, Foo S, et al. Contrasting effects of sunitinib within in vivo models of metastasis [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(4): 623-641.
- [30] Chung AS, Kowanzet M, Wu X, et al. Differential drug class-specific metastatic effects following treatment with a panel of angiogenesis inhibitors [J]. *J Pathol*, 2012, 227(4): 404-416.
- [31] Tian S, Quan H, Xie C, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7):1374-1380.
- [32] Bergh J, Bondarenko IM, Lichinitser MR, et al. First-line treatment of advanced breast cancer with sunitinib in combination with docetaxel versus docetaxel alone: results of a prospective, randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 921-929.
- [33] Crown JP, Diéras V, Staroslawska E, et al. Phase III trial of sunitinib in combination with capecitabine versus capecitabine monotherapy for the treatment of patients with pretreated metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23): 2870-2878.
- [34] Robert NJ, Saleh MN, Paul D, et al. Sunitinib plus paclitaxel versus bevacizumab plus paclitaxel for first-line treatment of patients with advanced breast cancer: a phase III, randomized, open-label trial [J]. *Clin Breast Cancer*, 2011, 11(2): 82-92.
- [35] 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.
- [36] Baselga J, Zamagni C, Gómez P, et al. RESILIENCE: Phase III randomized, double-blind trial comparing sorafenib with capecitabine versus placebo with capecitabine in locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2017, 17(8): 585-594.
- [37] Schwartzberg LS, Tauer KW, Hermann RC, et al. Sorafenib or placebo with either gemcitabine or capecitabine in patients with HER-2-negative advanced breast cancer that progressed during or after bevacizumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(10):2745-2754.
- [38] Mariani G, Burdaeva L, Roman L, et al. A double-blind, randomized phase lib study evaluating the efficacy and safety of sorafenib (SOR) compared to placebo (PL) when administered in combination with docetaxel and/or letrozole in patients with metastatic breast cancer (MBC): FM-B07-01 trial [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(Suppl 2): 10.
- [39] Gradishar WJ, Kaklamani V, Sahoo TP, et al. A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b study evaluating sorafenib in combination with paclitaxel as a first-line therapy in patients with HER2-negative advanced breast cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(2): 312-322.
- [40] Luu T, Frankel P, Chung C, et al. Phase I/II trial of vinorelbine and sorafenib in metastatic breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2014, 14(2): 94-100.
- [41] Yardley DA, Dickson N, Drosick D, et al. Sorafenib plus ixabepilone as first-line treatment of metastatic HER2-negative breast cancer: a sarah cannon research institute phase I/II trial [J]. *Clin Breast Cancer*, 2016, 16(3):180-187.
- [42] Rugo HS, Stopeck AT, Joy AA, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind, phase II study of axitinib plus docetaxel versus docetaxel plus placebo in patients with metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18):2459-2465.
- [43] Martin M, Roche H, Pinter T, et al. Motesanib, or open-label bevacizumab, in combination with paclitaxel, as first-line treatment for HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(4):369-376.
- [44] Boer K, Lúg I, Llombart-Cussac A, et al. Vandetanib with docetaxel as second-line treatment for advanced breast cancer: a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(2): 681-687.
- [45] Mayer EL, Scheulen ME, Beckman J, et al. A phase I dose-escalation study of the VEGFR inhibitor tivozanib hydrochloride with weekly paclitaxel in metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 140(2): 331-339.

(收稿日期:2017-08-12)