

- hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2005, 45: 120-154.
- [30] Guilluy C, Sauzeau V, Rolli - Derkinderen M, et al. Inhibition of RhoA/Rho kinase pathway is involved in the beneficial effect of sildenafil on pulmonary hypertension[J]. British J Pharmacol, 2005, 146: 1010-1018.
- [31] Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al. Beneficial acute effects of Rho - kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. Circ J, 2006, 70: 174-178.
- [32] Barman SA, Zhu S, White RE. RhoA/Rho - kinase signaling: a therapeutic target in pulmonary hypertension[J]. Vasc Health Risk Manag, 2009, 5: 663-671.
- [33] Li F, Xia W, Yuan S, et al. Acute inhibition of Rho - kinase attenuates pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30: 363-366.
- [34] Doggrell SA. Rho - kinase inhibitors show promise in pulmonary hypertension[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2005, 14: 1157-1159.

## 三阴性乳腺癌的分子靶向治疗\*

【作 者】 姚舒洋<sup>1</sup> 徐兵河<sup>2\*\*</sup>

1 首都医科大学肺癌诊疗中心 (北京 100053)

2 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘 要】 三阴性乳腺癌(TNBC)是一种侵袭性极强的乳腺癌亚型,临床预后很差。近几年,随着对乳腺癌生物学研究的深入,出现了一些新的治疗方法。多项临床试验已经证实,聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)抑制药应用是一种治疗BRCA基因突变或散发的、具有同源重组调节修复缺陷乳腺癌的有效方法。亚组分析提示血管内皮生长因子单克隆抗体贝伐珠单抗联合化疗能有效治疗TNBC。包括舒尼替尼和索拉非尼在内的许多药物也能抑制肿瘤血管生成。基因芯片分析显示,与其他乳腺癌亚型相比,TNBC表皮生长因子受体(EGFR)的表达水平更高,而EGFR抑制药治疗乳腺癌的疗效却令人失望。临床前研究还发现,热休克蛋白90(Hsp90)和Src抑制药有抑制TNBC生长的活性,相关临床试验正在进行中。

【关键词】 三阴性乳腺癌;聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制药;血管生成抑制药;表皮生长因子受体抑制药

【中图分类号】 R737.9; R459.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-01-0025-06

乳腺癌是一种异质性疾病,包括许多生物学特征不同的亚型,表现出明显不同的形态学特征和临床行为,这可以帮助临床医师根据不同的肿瘤类型选择个体化治疗。根据国内外文献报道,有12%~23%乳腺癌患者其雌激素受体(ER),孕激素受体(PR)和HER-2表达均为阴性,称之为三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)。这部分患者的预后较其他类型乳腺癌差,目前尚没有标准治疗<sup>[1-4]</sup>。

大部分文献认为TNBC对化疗敏感。TNBC患者接受新辅助化疗,病理完全缓解率(pCR)很高,

但有肿瘤残余的TNBC预后不佳<sup>[5]</sup>。约30%TNBC终会复发转移<sup>[6]</sup>。而转移性TNBC患者如果仅接受化疗,其中位无进展生存期(PFS)<4个月<sup>[7]</sup>。以上结果说明,需要寻找针对TNBC更为有效且安全的治疗方法。近几年,随着对TNBC生物学行为的深入研究,新的分子靶向药物陆续面市,这部分患者的预后得到改善。

### 1 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶抑制药

在PARP的作用下,把NAD<sup>+</sup>作为底物,与二磷酸腺苷核糖共价结合到多种细胞蛋白质的谷氨

\* 基金项目:国家自然科学基金(30972934)

\*\* 作者简介:主任医师,教授,博士生导师,主要从事肿瘤内科治疗及乳腺癌的临床及基础研究。

酸  $\gamma$  羧基上,从而形成大量分支状态<sup>[8]</sup>。目前已经确定有 17 种 PARP。DNA 损伤依赖的 PARP (PARP1 和 PARP2) 能检测 DNA 的单链断裂 (SSBs), 并可以调节碱基切除修复 (BER) 反应。在大多数 TNBC 中能观察到 PARP1 表达的上调<sup>[9]</sup>。在聚二磷酸腺苷核糖生成过程中, ATP 不断消耗, 最终导致细胞因能量缺乏而死亡。在突变的患者中, PARP 抑制药能诱导一种被称为协同致死 (lethal synthesis) 的过程<sup>[10]</sup>。具体来说, 在 *BRCA* 突变的细胞中, PARP 抑制药能增加 SSBs 的累积, 进而导致双链 DNA 在复制叉处断裂, 但是由于肿瘤细胞的两个等位基因都已缺失或突变, 双链修复功能已经丧失, 最终导致细胞死亡; 相反, 正常细胞因为还保留有双链 DNA 的修复功能, 因此可以使细胞不被破坏<sup>[11]</sup>。这一理论已经在 *BRCA* 缺陷性细胞株的研究中得到证实, PARP 抑制药可产生明显的细胞毒性作用<sup>[12]</sup>。

### 1.1 olaparib

在 *BRCA1/2* 基因突变患者中正在进行 PARP 抑制药的临床研究。早期一项 I 期临床研究表明<sup>[9]</sup>, PARP 抑制药 olaparib (AZD2281; KU0059436) 400mg, bid, 口服是其最大耐受剂量 (MTD)。在可评价的患者中, 出现治疗反应的均为 *BRCA1/2* 基因突变的患者。有 63% (12/19) 的 *BRCA1/2* 基因突变者从 olaparib 治疗中获益, 47% (9/19) 达到部分缓解 (PR) 或完全缓解 (CR)。1 例患者维持缓解并持续用药治疗达 58 周。

正是这一令人鼓舞的结果, 目前正在对 *BRCA* 缺陷乳腺癌患者进行随机分组研究, 以明确 olaparib 治疗 *BRCA1/2* 基因突变的难治性晚期乳腺癌的有效性。此外, 一项多中心参与的 II 期临床研究对接受 olaparib 治疗的 *BRCA1/2* 突变乳腺癌患者进行评估<sup>[13]</sup>。该试验分为两组, 一组接受 olaparib 400mg, bid; 另一组接受 olaparib 100mg (这一剂量之前已被证实具有药物动力学活性), bid。每组各有 27 例患者, 高、低剂量组患者的中位年龄分别为 44 岁和 41 岁。入组前, 大部分患者曾接受过蒽环类及紫杉类治疗, 20% ~ 30% 患者曾接受过铂类

治疗, 只有一半患者为 TNBC。高、低剂量组中, 意向治疗人群 (ITT) 的 *RR* 分别为 41% 和 22%, 中位 PFS 分别为 5.7 个月和 3.8 个月。患者对口服 olaparib 耐受性好, 与 I 期临床试验的结果相似。仅有很少患者出现 III 级毒性反应, 主要是恶心和乏力。

### 1.2 BSI-201

BSI-201 是另外一种有效且作用持久的 PARP1 抑制药, 可以增强化疗介导的 DNA 损伤。在最近的 ASCO 会议上, 第一个 BSI-201 多中心开放性 II 期临床随机试验带来了令人振奋的消息。120 例转移性 TNBC 患者随机接受吉西他滨联合卡铂加或不加 BSI-201 的治疗<sup>[14]</sup>。理论上, 以铂类为基础的方案 (能诱导 DNA 损伤) 增强了 PARP 抑制药诱导的协同致死作用。入组条件包括, 须经组织学证实为 TNBC, 有可测量病灶, 接受过 2 种以下的化疗方案, 未接受过铂类、吉西他滨或 PARP 抑制药治疗。重要的是, 这项研究允许脑转移的患者入组 (46% TNBC 会出现脑转移)<sup>[15]</sup>。对照组: d1、8, AUC = 2 的卡铂, d1、8, 1000mg  $\cdot$  m<sup>-2</sup> 吉西他滨, 21d 为一周期; 试验组: 化疗方案同对照组, 只是在 d1、4、8、11, 另外给予剂量为 5.6mg  $\cdot$  kg<sup>-1</sup> 的 BSI-201。共有 116 例患者入组。>30% 的患者有脑转移; 大部分既往接受过蒽环或紫杉类药物化疗。50 例患者接受了 *PARP1* 基因表达谱的检查, 与非 TNBC 对照者进行配对相关性分析, 初步结果表明, TNBC 肿瘤组织的 *PARP1* 表达水平明显增高。加用 BSI-201 治疗的患者总 *RR* 显著高于单用化疗者 (48% 对 15%,  $P = 0.002$ ), 临床获益率 (CB) ( $CR + PR + SD > 6$  月) 也明显增加 (62% 对 21%,  $P = 0.0002$ )。加用 BSI-201 治疗后, PFS 由 3.3 个月延长到 6.9 个月 ( $P < 0.0001$ ), 总生存率 (OS) 由 5.7 个月延长到 9.2 个月 ( $P = 0.0005$ )。两组间的毒性反应以及减量的发生率没有显著性差别。2009 年圣安东尼奥乳腺癌会上研究者给出了此研究的最终结果, BSI-201 联合化疗组的中位 OS 明显好于单用化疗组 (12.2 个月对 7.7 个月,  $P = 0.005$ )。II 期随机对照临床研究显示出 BSI-201 疗效好且不良反应小, 并已于 2009 年 6 月开始进行开放性随机对照

的Ⅲ期临床研究。接下来大样本量的Ⅲ期临床试验将进一步评估 BSI-201 加强化疗诱导 DNA 损伤作用的潜力。

## 2 血管生成抑制药

TNBC 生长迅速且侵袭性强,需要更多的新生血管。研究发现 TNBC 的血管内皮生长因子(VEGF)表达水平明显升高。因此,从理论上来说,血管生成抑制药对 TNBC 有效。贝伐珠单抗是一种人源化的 VEGF 单克隆抗体,是目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于乳腺癌治疗的唯一抗血管生成药。许多其他同类药物仍在进行早期临床试验,例如能干扰 VEGF 信号传导通路的酪氨酸激酶抑制药(TKI)以及其他小分子药物。

ECOG2100 试验对每周紫杉醇联合贝伐珠单抗与每周单用紫杉醇一线治疗复发转移性乳腺癌的疗效进行了比较<sup>[16]</sup>。贝伐珠单抗联合紫杉醇组 PFS 比紫杉醇单药组明显延长(11.8 个月对 5.9 个月,  $P < 0.001$ )。根据激素受体状态进行的亚组分析显示,在贝伐珠单抗联合治疗组中,ER/PR(-)患者 PFS 与 ER/PR(+)者结果相似,没有显著性差异。AVADO 试验<sup>[17]</sup>研究了多西他赛联合贝伐珠单抗一线治疗局部复发或转移性乳腺癌的疗效。多西他赛  $100\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 分别与安慰剂、贝伐珠单抗  $7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、贝伐珠单抗  $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 联合用药。结果显示:多西他赛联合贝伐珠单抗的两组较多西他赛单药组的 RR 和 PFS 明显改善。该研究中有 22% 患者( $n = 167$ )为 TNBC。亚组分析表明,  $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 贝伐珠单抗的应用使 TNBC 患者中位 PFS 由 6.0 个月提高到 8.1 个月<sup>[18]</sup>。Ⅲ期双盲的 RIBBON I 和 II 试验评估了贝伐珠单抗联合化疗药物一线或二线治疗复发转移性乳腺癌的疗效及安全性<sup>[18-19]</sup>。在 RIBBON I 期试验中, TNBC 患者的亚组分析说明贝伐珠单抗联合卡培他滨能使 PFS 由 4.2 个月提高至 6.1 个月;贝伐珠单抗联合紫杉类/蒽环类药物使 PFS 由 8.2 个月提高至 14.5 个月。虽然在统计学上没有显著性差异,但是两种方案的危险比分别为 0.72 和 0.78<sup>[20]</sup>。ATHENA 试验<sup>[21]</sup>评估了贝伐珠单抗联合化疗(除外蒽环类药物)一

线治疗 HER-2 阴性复发转移性乳腺癌的安全性。577 例(26%) TNBC 患者的总 RR 为 47% (CR: 9%; PR: 38%), 中位无肿瘤进展时间(TTP)为 7.2 个月, 中位 OS 为 19.5 个月, 目前尚有 63% 患者生存。最近 Ryan 等报道了一项贝伐珠单抗用于新辅助治疗 TNBC 患者的前瞻性研究<sup>[22]</sup>。在该Ⅱ期新辅助治疗试验中, 51 例确诊为 TNBC 的患者术前给予顺铂  $75\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 联合贝伐珠单抗  $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的治疗, 每 3 周为 1 周期, 共治疗 3 个周期。46 例可评价疗效的患者(80% 的患者临床分期为  $T_2$ ) 中, 12 例(26%)达到临床 CR, 24 例(52%)达到 PR。共有 5 例(11%)因为毒性反应没能完成全部 3 个周期的新辅助治疗。尽管顺铂联合贝伐珠单抗的新辅助治疗有一定的毒性反应, 但大多数患者可以耐受。

除了贝伐珠单抗能与细胞外基质中可溶性 VEGF 结合外, 多种小分子 TKI 也能通过与细胞表面受体的胞内区结合达到抗肿瘤新生血管形成的目的。舒尼替尼是一种多靶点 TKI, 能与 VEGFR1, VEGFR2, 血小板衍生生长因子受体(PDGFR)和 KIT 蛋白结合。一项Ⅱ期研究中, 64 例蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌患者接受了舒尼替尼治疗, 总 RR 为 11%, 值得注意的是, TNBC 患者的 RR(RR = 15%)更高<sup>[23]</sup>。Ⅲ级以上最常见的毒性反应为手足综合征和乏力; 除此之外, 患者耐受性良好。正在进行的 SUN1077 研究随机比较了舒尼替尼与目前标准化疗作为二线或三线治疗晚期 TNBC 的效果。化疗药物可以选择卡培他滨、长春瑞滨、紫杉醇、多西他赛或吉西他滨, 计划入组 200 例患者。

索拉非尼是一种口服的多激酶抑制药, 一方面通过靶向作用于 Raf/MEK/ERK 信号传导通路中的 Raf 激酶而阻断肿瘤细胞增殖, 另一方面通过靶向作用于 VEGFR-2/3 和 PDGFR- $\beta$  酪氨酸激酶而发挥抗血管生成效应。Baselga 等<sup>[24]</sup>的研究包括了 220 例 HER-2 阴性、无法切除的局部晚期或转移性乳腺癌患者。这些患者随机口服索拉非尼  $400\text{mg}$ , bid 或安慰剂 + 卡培他滨  $1000\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , bid, d1 ~ 14, 21d 为一个周期。索拉非尼联合卡培他滨组的

中位 PFS(研究的主要终点)为 6.4 个月,而卡培他滨单药组为 4.1 个月,这意味着疾病进展或死亡风险降低了 42% ( $P=0.0006$ )。联合治疗的疗效更好,这一点在所有预先确定的患者亚组中是一致的。尤其值得注意的是,在转移性乳腺癌的一线治疗(危险比为 0.49;  $P=0.002$ )和二线治疗(危险比为 0.65;  $P=0.034$ )中均可观察到益处。相关毒性表现为手足综合征。联合治疗组的发生率为 89%,化疗组发生率为 63%。在另一项研究中<sup>[25]</sup>, 237 例转移性乳腺癌患者随机口服索拉非尼 400mg, bid 或安慰剂 + 静脉注射紫杉醇 90mg·m<sup>-2</sup> × 3 周,每周 1 次,4 周为 1 个周期。联合治疗组中位 PFS 为 6.9 个月,而紫杉醇单药组为 5.6 个月,这意味着疾病进展或死亡风险降低了 21%,但在统计学上无显著性差异。次要终点为 TTP,索拉非尼联合紫杉醇治疗组为 8.1 个月,而紫杉醇单药组为 5.6 个月,这意味着该研究终点的风险降低了 33%,具有显著性差异 ( $P=0.017$ )。此外,联合治疗组的总 RR 为 67%,显著高于化疗组(54%,  $P=0.002$ )。在治疗有效的患者中,中位疗效持续时间在联合治疗组为 5.6 个月,而紫杉醇单药组为 3.7 个月 ( $P=0.007$ )。虽然尚没有 TNBC 亚组分析的数据,但是目前的数据已经说明索拉非尼能增强化疗的作用,改善患者的 PFS。

### 3 表皮生长因子受体抑制药

研究显示 50%~60% TNBC 和约 80% 基底样乳腺癌有表皮生长因子受体(EGFR)的表达,所以抗 EGFR 的药物可以用于治疗 TNBC。虽然 ER 阳性患者接受 EGFR 抑制药的结果令人鼓舞,但是它们在 TNBC 患者中的有效性尚不明确,因为大部分的试验都纳入了经过二、三、四等多线治疗的多种分子亚型的乳腺癌患者。

乳腺癌中最常研究的 TKI 是 EGFR 和 HER-2 双靶点抑制药拉帕替尼。有关拉帕替尼治疗 TNBC 的研究很少。一项 I 期拉帕替尼治疗转移性乳腺癌的试验结果显示,该药对 EGFR 或 HER-2 阳性患者的疗效均较好;但只在 HER-2 阳性患者中见到了显著疗效<sup>[26]</sup>。拉帕替尼单药治疗的 II 期试验

显示它对 HER-2 阴性患者无效<sup>[27]</sup>。其他的 TKI 如厄罗替尼和吉非替尼也用于治疗乳腺癌,但结果令人失望<sup>[28-31]</sup>。

除小分子 TKI 以外,目前还有 EGFR 单抗用于治疗多种肿瘤。乳腺癌转化研究联合会(TBCRC)开展的一项 II 期临床研究中,一组患者先接受西妥昔单抗治疗,进展后加用卡铂(Arm1);另一组患者在试验开始就接受西妥昔单抗联合卡铂的治疗(Arm2)。共有 102 例转移性 TNBC 患者入组,83% 患者既往用过蒽环类药物,64% 用过紫杉类药物。虽然西妥昔单抗治疗(Arm1,  $n=31$ )的耐受性良好,但疗效不佳( $RR=6\%$ ;  $CB=10\%$ )。而 Arm2 组( $n=71$ )患者疗效好于 Arm1,总 RR 为 18%,CB 为 27%。另一项随机对照 II 期临床试验比较了每周卡铂/依立替康加或不加西妥昔单抗治疗晚期乳腺癌的疗效。该研究中有 138 例可评估疗效,其中 72 例是 TNBC。TNBC 接受化疗联合西妥昔单抗(Arm2)治疗的总 RR 为 49%,明显高于化疗组(Arm1)(总 RR = 30%);Arm1 和 Arm2 中位 PFS 分别为 5.2(2.8~9.4)个月和 6.4(4.8~7.6)个月;Arm1 和 Arm2 的中位 OS 分别为 12.3(9.7~22.1)个月和 15.5(10.4~19.2)个月。

### 4 其他分子靶向药物

与其他乳腺癌亚型相比,针对 TNBC 的靶向药物临床试验很少。然而,最近许多临床前研究显示多种药物在 TNBC 中有活性。一种口服小分子 TKI 达沙替尼与 BCR-ABL 和 Src 激酶有很强的亲和力。在基因芯片检测的 39 种人乳腺癌细胞中,用达沙替尼治疗过的基底样乳腺癌细胞株生长明显受到抑制<sup>[32]</sup>。另一项临床前研究表明,达沙替尼与细胞毒性药物(尤其是顺铂和氟尿苷)在 TNBC 细胞株中表现出协同作用<sup>[33]</sup>。根据临床前研究结果,一项 I 期试验表明未经选择的乳腺癌患者接受达沙替尼联合卡培他滨的治疗效果不佳,还有待观察这一方案对 TNBC 患者是否更为有效<sup>[34]</sup>。

热休克蛋白 90(Hsp90)抑制药在 TNBC 中有效。这类药物能抑制 Hsp90 伴侣蛋白的折叠功能<sup>[35]</sup>。Caldas-Lopes 的临床前研究发现,在 TNBC

移植瘤中 Hap90 抑制药 PU-H71 表现出明显的抗肿瘤活性<sup>[36]</sup>。

## 5 小结

虽然治疗 TNBC 新的靶向药物不断出现,化疗方案不断改进,但仍有很多问题亟待解决。很多研究表明年轻非洲裔美国妇女有更高的 TNBC 发病率,而且这部分人群的 TNBC 有其独特的生物学特征。虽然不同人种的 TNBC 都能从细胞毒治疗中获益,但仍要观察新的靶向治疗是否能给这部分患者带来相同的好处<sup>[37]</sup>。另外, TNBC 早期脑转移发生率高,这使患者的生存率更低而死亡率更高<sup>[38]</sup>,因此,还需要评估新药对中枢神经系统转移瘤的作用。

随着对耐药机制更深入的了解,合理的多药联合治疗可能避免耐药的发生。对 TNBC 生物行为的全面了解有助于设计更多新型药物。764 例乳腺癌患者接受肿瘤标本的基因芯片分析,通过与非 TNBC 对照组相比较,鉴定出 TNBC 过表达的多种基因(*AURKB*, *CHK1*, *IGF1R* 和 *RhoC* 等)<sup>[39]</sup>。目前正在对每种目的基因产物抑制药进行评估。特别是 Grb7,与 TNBC 复发风险的增加相关。因此,从理论上来说,Grb7 成为极有吸引力的治疗靶点。

## 【参考文献】

- [1] Carey LA, Dees EC, Sawyer L, et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13;2329-2334.
- [2] 袁中玉, 王树森, 高岩, 等. 305 例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析[J]. 癌症, 2008, 27;561-565.
- [3] 关印, 徐兵河. 三阴性乳腺癌的临床病理特征及预后分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30;196-204.
- [4] Yin WJ, Lu JS, Di GH, et al. Clinicopathological features of the triple - negative tumors in Chinese breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 115;325-333.
- [5] Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long - term survival in patients with triple - negative breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26;1275-1281.
- [6] Rody A, Karn T, Solbach C, et al. The erbB2 + cluster of the intrinsic gene set predicts tumor response of breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide within the GEPARTRIO trial[J]. Breast, 2007, 16;235-240.
- [7] Kassam F, Enright K, Dent R, et al. Survival outcomes for patients with metastatic triple - negative breast cancer: implications for clinical practice and trial design[J]. Clin Breast Cancer, 2009, 9;29-33.
- [8] Schreiber V, Dantzer F, Ame JC, et al. Poly(ADP - ribose): novel functions for an old molecule[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7;517-528.
- [9] Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP - ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers[J]. N Engl J Med, 2009, 361;123-134.
- [10] Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double - strand break repair[J]. J Clin Oncol, 2008, 26;3785-3790.
- [11] McCabe N, Turner NC, Lord CJ, et al. Deficiency in the repair of DNA damage by homologous recombination and sensitivity to poly(ADP - ribose) polymerase inhibition[J]. Cancer Res, 2006, 66;8109-8115.
- [12] Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy[J]. Nature, 2005, 434;917-921.
- [13] 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 (Meeting Abstracts), 2009, 18S;CRA501.
- [14] 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 (G/C) in patients with metastatic triple - negative breast cancer (TNBC): Results of a randomized phase II trial[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2009, 27;15S.
- [15] Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple - negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases[J]. Cancer, 2008, 113;2638-2645.
- [16] 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;2666-2676.
- [17] 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 (mBC): AVADO[J]. J Clin Oncol (Meeting Abstracts), 2008, 26(15\_suppl);LBA1011.
- [18] Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, et al. RIBBON - 1: Randomized, double - blind, placebo - controlled, phase III trial of chemotherapy

- with or without bevacizumab (B) for first-line treatment of HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC) [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2009, 27; S1005.
- [19] Brufsky A, Bondarenko IN, Smirnov V, et al. RIBBON-2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Bevacizumab In Combination with Chemotherapy for Second-Line Treatment of HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer [J]. *Cancer Research*, 2009, 69: 495S-496S.
- [20] Thomssen C, Pierga JY, Pritchard KI, et al. First-Line Bevacizumab (Bev) Combination Therapy in Triple-Negative (TN) Locally Recurrent/Metastatic Breast Cancer (LR/MBC): Subpopulation Analysis of Study M019391 in > 2000 Patients (Pts) [J]. *Cancer Research*, 2009, 69: 854S.
- [21] O'Shaughnessy J, Dieras V, Glaspy J, et al. Comparison of Subgroup Analyses of PFS from Three Phase III Studies of Bevacizumab in Combination with Chemotherapy in Patients with HER-2-Negative Metastatic Breast Cancer (MBC) [J]. *Cancer Research*, 2009, 69: 512S-512S.
- [22] Ryan PD, Tung NM, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): Safety and efficacy [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2009, 27; S551.
- [23] 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: 1810-1816.
- [24] Baselga J, Roche 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 Research*, 2009, 69: 497S-497S.
- [25] Gradishar WJ, Kaklamani V, Sahoo TP, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2b Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib in Combination with Paclitaxel as a First-Line Therapy in Patients with Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer [J]. *Cancer Research*, 2009, 69: 496S-496S.
- [26] Burris HA, III, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5305-5313.
- [27] Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER-2-positive and HER-2-negative advanced or metastatic breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 1068-1074.
- [28] Green MD, Francis PA, Gebski V, et al. Gefitinib treatment in hormone-resistant and hormone receptor-negative advanced breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20: 1813-1817.
- [29] von Minckwitz G, Jonat W, Fasching P, et al. A multicentre phase II study on gefitinib in taxane- and anthracycline-pretreated metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2005, 89: 165-172.
- [30] Dickler MN, Cobleigh MA, Miller KD, et al. Efficacy and safety of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115: 115-121.
- [31] Dickler MN, Rugo HS, Eberle CA, et al. A phase II trial of erlotinib in combination with bevacizumab in patients with metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 7878-7883.
- [32] Finn RS, 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 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105: 319-326.
- [33] Tryfonopoulos D, O'Donovan N, Corkery B, et al. Activity of dasatinib with chemotherapy in triple-negative breast cancer cells [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2009, 27(15S): e14605.
- [34] Somlo G, Atzori F, Strauss L, et al. Dasatinib plus capecitabine (Cap) for progressive advanced breast cancer (ABC): Phase I study CA180004 [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2009, 27: S1012.
- [35] Modi S, Stopeck AT, Gordon MS, et al. Combination of trastuzumab and tanespimycin (17-AAG, KOS-953) is safe and active in trastuzumab-refractory HER-2 overexpressing breast cancer: a phase I dose-escalation study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 5410-5417.
- [36] Caldas-Lopes E, Cerchiotti L, Ahn JH, et al. Hsp90 inhibitor PU-H71, a multimodal inhibitor of malignancy, induces complete responses in triple-negative breast cancer models [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 8368-8373.
- [37] Dawood S, Broglio K, Kau SW, et al. Triple receptor-negative breast cancer: the effect of race on response to primary systemic treatment and survival outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 220-206.
- [38] Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Survival among women with triple receptor-negative breast cancer and brain metastases [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20: 621-627.
- [39] Sparano JA, Goldestin LJ, Childs BH, et al. Genotypic characterization of phenotypically defined triple-negative breast cancer [J]. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*, 2009, 27: S500.