

化疗联合分子靶向药物治疗三阴性乳腺癌的研究进展

唐小飞^{1*},董志^{1#},傅洁民²,曾凡新²(1.重庆医科大学药学院药理教研室,重庆 400016;2.重庆医药工业研究院,重庆 400061)

中图分类号 R979.1⁹;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0941-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.30

摘要 目的:对化疗联合分子靶向药物治疗三阴性乳腺癌的研究进展进行综述,为三阴性乳腺癌的临床治疗提供理论依据。方法:根据国内外的文献报道,综述了针对三阴性乳腺癌的化疗、分子靶向治疗以及化疗联合分子靶向药物治疗等主要研究内容。结果与结论:针对三阴性乳腺癌的化疗和分子靶向治疗的研究取得了一定的成果,但是目前尚缺乏针对三阴性乳腺癌的临床治疗指南;而化疗联合分子靶向药物治疗比单一治疗策略效果更好,临床获益更大。

关键词 三阴性乳腺癌;化疗;靶向治疗;表皮生长因子

乳腺癌是女性发病率最高的恶性肿瘤,其发病率在世界范围内呈上升趋势^[1],其中三阴性乳腺癌(TNBC)占10%~20%^[2-3]。TNBC即为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和表皮生长因子受体2(HER-2)均为阴性表达的乳腺癌。TNBC的生物学行为和临床病理特征具有一定的特殊性,如肿块直径较大,发生淋巴结、脊髓、脑膜、脑、肝和肺的转移率较高,也可发生骨转移,并且是否转移与肿瘤的大小无关^[4]。TNBC虽然对放疗敏感,且放疗局控率较好,但尚缺乏针对TNBC的化疗指南,其复发率较高、预后较差。然而随着生物技术的不断发展,TNBC发生、发展中的各种机制不断被发现,为TNBC的分子靶向治疗提供了有力的依据。目前针对化疗药物联合分子靶向药物治疗TNBC也进行了广泛的研究。

1 TNBC的化疗

研究^[5]表明,与其他类型的乳腺癌相比,TNBC对化疗药物有较高的敏感性。可能与TNBC患者大部分为乳腺癌易感基因1(BRCA1)突变携带者有关。BRCA1的作用主要是通过同源重组参与基因修复来维持基因组的稳定、调节细胞周期等,因此BRCA1失活也将增加那些破坏DNA的化疗药物的敏感性。目前主要用于TNBC治疗的化疗药物包括蒽环类、紫杉醇类和铂类。由于它们均存在潜在的耐药机制,因此化疗时一般都采用多药联合和序贯化疗。目前较好的方案有环磷酰胺+表阿霉素+5-氟尿嘧啶(5-FU)序贯多西紫杉醇、阿霉素序贯多西紫杉醇、阿霉素+环磷酰胺序贯紫杉醇、环磷酰胺+甲氨蝶呤+5-FU以及紫杉类+卡铂等^[6-9]。

根据目前的多项研究表明,TNBC是一种对化疗比较敏感

的肿瘤。化疗能够提高患者的病理完全缓解率,并且绝大部分TNBC患者都有临床完全缓解或部分缓解。通过化疗还能增加TNBC患者的无瘤生存率和总生存率。不过,针对TNBC的化疗方案还有待进一步研究,使TNBC的临床治疗更加完善。

2 TNBC的分子靶向治疗

肿瘤的分子靶向治疗,是指在细胞分子水平上,药物特异地针对明确的致癌位点(肿瘤细胞内的一个蛋白分子或基因片段)发生作用,通过阻断肿瘤细胞或相关细胞的信号转导,控制细胞基因的表达,从而抑制或杀死肿瘤细胞。虽然TNBC的多个激素受体及HER-2受体均为阴性表达,但随着TNBC分子特征研究的深入,越来越多潜在的位点被运用于靶向治疗药物的开发。多项研究结果显示,针对TNBC的分子靶向治疗主要的几个靶点及其相应的代表药物见表1。

表1 TNBC的治疗靶点及其代表药物

作用靶点	代表药物
表皮生长因子受体(EGFR)	吉非替尼(Gefitinib) ^[10-11] 、埃罗替尼(Erlotinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、西妥昔单抗等
血管内皮生长因子(VEGF)	贝伐珠单抗、舒尼替尼、索拉非尼 ^[12] 、阿西替尼 ^[13] 等
多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)	奥拉帕尼(Olaparib)(AZD-2281)、Iniparib(BSI-201)、Veliparib(ABT-888)等 ^[14]
Src激酶	达沙替尼(Dasatinib)等 ^[15]
磷脂酰肌醇-3羟基激酶/酪氨酸和雷帕霉素(PKB/mTOR)	NVP-BEZ235 ^[16] 、LY294002 ^[17] 等
雌激素受体(AR)	比卡鲁胺(Bicalutamide) ^[18]
热休克蛋白90(HSP90)	阿螺旋霉素(Alvespimycin)(17-DMAG) ^[19]
胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)	BMS-754807 ^[20] 、AG1024
硫酸软骨素黏蛋白4(CSPG4)	单抗隆抗体(mAb) ^[21]
生长素	YM155 ^[22]

proximal deep vein thrombosis as assessed by compression ultrasonography inpatients receiving prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin after major orthopedic surgery[J].*Thromb Haemost*, 2005, 94(3):532.

[29] Kher A, Samama MM. Primary and secondary prophylaxis of venous thromboembolism with low-molecular-weight heparins, prolonged thromboprophylaxis an alternative to vita-

min katagonista[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(3):473.

[30] Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison[J]. *Lancet*, 2002, 359(9319):1715.

[31] Epstein NE. Efficacy of pneumatic compression stocking prophylaxis in the prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following 139 lumbar laminectomies with instrumented fusions[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2006, 19(1):28.

(收稿日期:2012-06-20 修回日期:2012-12-12)

* 硕士研究生。研究方向:新药筛选与药理毒理。电话:023-62505956-844。E-mail:xf_tang@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:神经药理学。电话:023-68486678。E-mail:zhidong073@hotmail.com

虽然这些针对 TNBC 靶向治疗的研究取得了一定进展,但是研究中还是获得了一些令人失望的结果。如同时作用于 EGFR/HER-2 的拉帕替尼,它抑制 EGFR 和 HER-2 激酶的半抑制浓度(IC₅₀)分别是 10.8 nmo/L 和 9.2 nmol/L^[19];但拉帕替尼单药对 EGFR 阳性而 HER-2 阴性患者无效。尽管 TNBC 中也高表达 EGFR,但临床试验^[20]发现拉帕替尼应用于 TNBC 新辅助治疗未取得理想疗效。此外,体外实验也发现,拉帕替尼抑制 EGFR 高表达的 A431 细胞增殖的 IC₅₀ 为 108 nmol/L,而其抑制 TNBC 来源的 HCC1937 细胞增殖的 IC₅₀ 却高达 71 μmol/L。这表明拉帕替尼单用治疗 TNBC 疗效并不好。因此,关于 TNBC 的分子靶向药物治疗还有待进一步研究。

3 TNBC 的联合治疗

虽然针对 TNBC 的化疗药物和分子靶向药物的研究都取得了一定成果,但单一的治疗策略其治疗效果仍不尽如人意。因此,对于化疗药物联合分子靶向药物治疗 TNBC 得到了广泛的研究,以探讨其联合用药的作用机制和治疗效果,为完善 TNBC 的治疗策略、提高疗效、增加患者受益提供依据。

3.1 化疗联合 EGFR 抑制剂

研究^[21]表明, TNBC 中 EGFR 的表达显著升高,因此 EGFR 成为 TNBC 靶向治疗的一个重要位点。Corkery B 等^[10]研究发现,吉非替尼可降低 TNBC 细胞丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化,并诱导细胞 G₁ 期阻滞作用;并且证实吉非替尼能增强卡铂和多西紫杉醇对 TNBC 细胞的抑制活性,三者的联合治疗表现出了协同作用。然而,关于吉非替尼是否能提高对 TNBC 患者的临床治疗效果还有待进一步研究。

此外, Baselga J 等^[22]的一项随机的临床 II 期试验发现, EGFR 的单克隆抗体西妥昔单抗能明显提高顺铂对 TNBC 患者的总反应率(ORR)和无进展生存期(PFS)。另一项随机、开放标签的新辅助治疗的 II 期临床试验还正在进行中,主要是对伊沙匹隆单药与伊沙匹隆联合西妥昔单抗对 TNBC 患者进行治疗的疗效和毒性进行评价(NCT01097642)。

3.2 化疗联合 VEGF 靶向药物

VEGF 在肿瘤的形成、浸润和转移中起着重要作用。贝伐珠单抗是重组的人源性单克隆抗体,可与 VEGF 结合,阻止 VEGF 与血管内皮细胞上的 VEGF 受体结合,从而抑制 VEGF 调控信号通路,进而抑制血管生成。无论单药使用还是联合化疗,贝伐珠单抗对 TNBC 的治疗都有一定疗效。在三大临床试验(E2100、AVADO、RIBBON1)^[23-25]中发现,贝伐珠单抗不能延长转移性乳腺癌、晚期乳腺癌和 HER-2 阴性乳腺癌患者的总生存时间(OS),但能显著延长其 PFS 和 ORR。Ryan PD 等^[26]研究也表明,贝伐珠单抗用于新辅助治疗能使 TNBC 患者获益。

3.3 化疗联合 PARP 抑制剂

多聚二磷酸腺苷核糖聚合物酶[Poly (ADP-ribose) polymerase 1, PARP1]在 1963 年第一次被报道^[27]。1980 Durkacz 等^[28]提出对 PARP1 进行调节可能会增强烷化药物的化疗效果。PARP1 是 DNA 单链断裂基础切补修复途径的重要蛋白,因此 PARP1 是一个较好的抗癌药物作用的靶点^[29]。现在已有多个 PARP1 抑制剂进入临床试验阶段,主要是研究化合物的细胞毒性和检测其单一化合物对具有同源重组(HR)缺陷[如乳腺癌易感基因(BRCA)突变型]癌症患者的治疗效果,以及当 DNA 被其他已知药物破坏后 PARP1 抑制剂对细胞的杀伤作用。就目前的研究结果表明,PARP1 抑制剂在治疗 BRCA

突变的肿瘤和 TNBC 中表现出了活性,并且在这一领域的药物具有很好的开发前景。目前进入临床研究的药物主要有奥拉帕尼、Iniparib 和 Veliparib。

奥拉帕尼联合紫杉醇治疗 TNBC 的临床 I/II 研究结果显示,19 例患者首先给予紫杉醇治疗,再口服 200 mg 的奥拉帕尼联合 90 mg/m² 紫杉醇静脉滴注,每周 1 次进行治疗。其中 37% 的患者具有部分缓解(PRs)。此外,研究还发现奥拉帕尼可降低 TNBC 患者对紫杉醇治疗的抵抗作用,由此证实了奥拉帕尼对 BRCA 突变相关的肿瘤的治疗作用^[30]。在一项 TNBC 的临床 II 期试验中,化疗(吉西他滨+卡铂)组与化疗联合 Iniparib 组的试验结果显示,与化疗组相比化疗联合 Iniparib 组能显著提高患者的 PFS,并且不良反应无显著性差异;但是在 III 期临床试验中发现,化疗联合 Iniparib 并不能显著提高患者的临床获益^[31-32]。另一项随机的临床 II 期试验研究发现, Veliparib 联合环磷酰胺对 BRCA 突变或晚期浆液型卵巢癌、TNBC 及淋巴瘤进行治疗时可耐受,并且表现出了治疗作用^[33]。

PARP 抑制剂是一类新兴的、有一定疗效的抗肿瘤药物,尤其是对 BRCA 突变相关和晚期浆液型的卵巢癌及 TNBC 有效。近来对多个针对 PARP 抑制剂的研究发现,它们在毒性、疗效及治疗抵抗机制上都有一定的差异。就目前的研究现状表明,PARP 抑制剂可以单一药物进行治疗,也可和化疗药物联合使用以提高治疗效果。

3.4 化疗联合 Src 激酶抑制剂

Src 激酶可与多种受体蛋白结合,从而发挥调节细胞增殖、分化、黏附、运动、侵袭和血管生成的过程。Src 激酶介导的信号转导与乳腺癌密切相关,因此 Src 激酶成为乳腺癌新的治疗靶点。Tryfonopoulos D 等^[34]的研究发现,达沙替尼联合 5'-5'-DFUR 或顺铂对 TNBC 细胞株(MDA-MB 231、HCC1143、HCC1937)均有协同作用(CI 值 < 1)。然而 Finn RS 等^[35]进行的一项开放标签的临床 II 期试验表明,达沙替尼以单药对 TNBC 患者进行治疗时疗效有限,试验中剂量为 70 mg、bid 的耐受性较 100 mg、bid 好。关于化疗联合达沙替尼用于临床 TNBC 的治疗效果还有待进一步研究。

3.5 化疗联合胰岛素样生长因子 1(IGF-1)受体和胰岛素受体(InsR)抑制剂

研究^[36]发现,在 TNBC 及 TNBC 细胞株中均存在 IGF-1 的基因信号表达。BMS-754807 是一个双重的 IGF-IR 和 InsR 抑制剂。在 TNBC 细胞中 IGF-IR/InsR 的表达及活性水平较高,因此 BMS-754807 对其表现出抑制活性,并且当 BMS-754807 与多西他赛联用时可达到完全抑制的作用。其作用主要与抑制细胞增殖、促进细胞凋亡及抑制细胞有丝分裂有关。

3.6 其他相关研究

Jing J 等^[37]研究发现,MEK 抑制剂 GSK1120212 对 TNBC 细胞株也具有抑制作用。此外,UNCLineberger 综合癌症中心也组织了 GSK1120212 对 TNBC 患者中 MEK 等激酶的影响的临床研究(NCT01467310),以便为今后的抗癌治疗提供依据。

美国安德森肿瘤中心组织的一项关于 Seliciclib 的临床 I 期试验(NCT01333423),主要是研究脂质体阿霉素联合周期素依赖蛋白激酶(CDK)抑制剂 Seliciclib 在治疗转移型 TNBC 患者的最大耐受剂量(MTD)。阿拉巴马大学伯明翰分校组织的一项关于 TNBC 治疗的临床 II 期试验(NCT01307891),主要研究是将白蛋白结合型紫杉醇(Abraxane)与 TNBC 特异性抗体(Tigatuzumab)结合起来,使其选择性地诱导 TNBC 细胞死亡,并且看它是否比单一的 Abraxane 作用效果好。

4 结语

随着对 TNBC 研究的不断深入, 针对 TNBC 的化疗和靶向治疗也取得了一定成果。但是由于 TNBC 恶性程度高、预后差, 目前尚无标准的治疗方案。研究表明, 化疗联合分子靶向药物进行的治疗其临床获益比单一用药方案要好。因此, 在有限的可以用于 TNBC 治疗的药物中, 选择化疗联合分子靶向药物治疗可能会取得更好的效果。希望开展更多相关研究工作, 为 TNBC 患者的治疗提供更加有效的治疗方案; 也希望有更多的药物得到开发, 为 TNBC 的治疗提供更多的选择。

参考文献

- [1] Sun B, Zhang F, Wu SK, *et al.* Gene expression profiling for breast cancer prognosis in Chinese populations [J]. *Breast J*, 2011, 17(2): 172.
- [2] Rakha EA, El-Sayed ME, Green AR, *et al.* Prognostic markers in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer*, 2007, 109(1): 25.
- [3] Morris GJ, Naidu S, Topham AK, *et al.* Differences in breast carcinoma characteristics in newly diagnosed African American and Caucasian patients: a single-institution compilation compared with the national cancer institute's surveillance, epidemiology, and end results database[J]. *Cancer*, 2007, 110(4): 876.
- [4] Thike AA, Cheok PY, Jara Lazaro AR, *et al.* Triple negative breast cancer: clinicopathological characteristics and relationship with basal like breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(1): 123.
- [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(8): 1 275.
- [6] Bidard FC, Matthieu MC, Chollet P, *et al.* p53 status and efficacy of primary anthracyclines/alkylating agent-based regimen according to breast cancer molecular classes[J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(7): 1 261.
- [7] Di Leo A, Isola J, Piette F, *et al.* A meta-analysis of phase trials evaluating the predictive value of HER-2 and topoisomerase alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(12): 705.
- [8] O'Malley FP, Chia S, Tu D, *et al.* Topoisomerase alpha protein and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy with CEF compared to CMF in the NCIC CTG randomized MA. 5 adjuvant trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 401.
- [9] Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, *et al.* Efficacy of neoadjuvant cisplatin in triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1 145.
- [10] Corkery B, Crown J, Clynes M, *et al.* Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple-negative breast cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2009, 20(5): 862.
- [11] 石小鹏, 缪珊, 吴振宇, 等. 分子靶向的小分子抗肿瘤药物的临床合理应用[J]. *中国药房*, 2011, 22(14): 1 318.
- [12] 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: 469S.
- [13] 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): 2 459.
- [14] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2 750.
- [15] 唐静, 祖旭宇. 乳腺癌靶向治疗药物的研究进展[J]. *中国药房*, 2011, 22(41): 3 909.
- [16] Litzenburger BC, Creighton CJ, Tsimelzon A, *et al.* High IGF-1R activity in triple-negative breast cancer cell lines and tumorgrafts correlates with sensitivity to anti-IGF-1R therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8): 2 314.
- [17] Wang X, Osada T, Wang Y, *et al.* CSPG4 protein as a new target for the antibody-based immunotherapy of triple-negative breast cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(19): 1 496.
- [18] Yamanaka K, Nakata M, Kaneko N, *et al.* YM155, a selective survivin suppressant, inhibits tumor spread and prolongs survival in a spontaneous metastatic model of human triple negative breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2011, 39(3): 569.
- [19] Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, *et al.* The Effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/erbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2001, 1(2): 85.
- [20] 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(6): 1 068.
- [21] Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, *et al.* Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16): 5 367.
- [22] Baselga J, Gomez P, Awada A, *et al.* The addition of cetuximab to cisplatin increases overall response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC): results of a randomized phase II study (BALI-1)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(8): 96.
- [23] 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*, 2008, 26: LBA1 011.

白消安在造血干细胞移植中的应用及治疗药物监测进展

彭倩雯*, 陈冰, 杨婉花[#](上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R979.1⁺1;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0944-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.31

摘要 目的:综述白消安在造血干细胞移植(HSCT)中的应用及其治疗药物监测进展。方法:查阅国内、外相关文献,对有代表性的文献进行分析、归纳、总结。结果:白消安的血药浓度与治疗结果相关,适宜的治疗窗能提高疗效,减少药品不良反应和降低移植后并发症的风险。结论:对白消安进行治疗药物监测对于提高预处理方案的临床效果、提高HSCT患者的生存率具有十分重要的意义。

关键词 白消安;造血干细胞移植;治疗药物监测;有限取样法

传统的造血干细胞只能通过骨髓获得。在过去的10年中,研究者们发现造血干细胞还能从外周血、脐带血中获得,从而使造血干细胞移植(HSCT)得到了极大发展。新的造血干细胞可在患者体内发挥重建造血及免疫系统的功能,这已成为根治某些恶性及遗传性血液免疫疾病的有效手段之一。预处理是HSCT的重要环节之一,其主要目的是:(1)消灭患者体内的异常细胞或肿瘤细胞,最大限度地减少复发;(2)破坏患者的免疫系统,为造血干细胞的植入提供条件,防止移植后被排斥;(3)为造血干细胞的植入提供必要的空间。早期全身

放疗照射(TBI)和环磷酰胺联合治疗是骨髓性治疗中的标准方案,但TBI仪器设备技术要求较高、价格昂贵、毒性较大,使其广泛应用受到一定限制。因此,目前作为替代方案——白消安联用环磷酰胺被广泛应用于HSCT预处理中。

1 白消安在HSCT中的应用

白消安是一种甲烷磺酸类的双功能烷化剂,常用静脉给药或血管外给药方式,后者包括整片口服给药、压碎片剂混悬于水或葡萄糖溶液中通过鼻胃管给药或者配以辅料乳糖制成胶囊给药。与白消安注射液相比,口服制剂存在以下缺点:胃

- [24] Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, *et al.* Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30):4 966.
- [25] 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):1 252.
- [26] 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*, 2009, 27(15s):551.
- [27] Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1963, 11(1):39.
- [28] Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, *et al.* (ADP-ribose) n participates in DNA excision repair[J]. *Nature*, 1980, 283(5 747):593.
- [29] Alice Chen. PARP inhibitors: its role in treatment of cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(7):463.
- [30] Dent R, Lindeman GJ, Clemons M, *et al.* Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first-or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial[C]. ASCO. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2010:1 018.
- [31] 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, 27:18S.
- [32] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, *et al.* Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3):205.
- [33] Kummar S, Chen AP, Ji JJ, *et al.* A phase I study of ABT-888 (A) in combination with metronomic cyclophosphamide (C) in adults with refractory solid tumors and lymphomas[C]. ASCO. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2010:2 605.
- [34] Tryfonopoulos D, O'Donovan N, Corkery B, *et al.* Activity of dasatinib with chemotherapy in triple-negative breast cancer cells[J]. *J Clin Onco*, 2009(suppl):e14 605.
- [35] Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, *et al.* 达沙替尼 as a single agent in triple-negative breast cancer: results of an open-label phase 2 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21):6 905.
- [36] Litzenburger BC, Creighton CJ, Tsimelzon A, *et al.* High IGF-1R activity in triple-negative breast cancer cell lines and tumor grafts correlates with sensitivity to anti-IGF-1R therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8):2 313.
- [37] Jing J, Greshock J, Holbrook JD, *et al.* Comprehensive predictive biomarker analysis for MEK inhibitor GSK1120212[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3):720.

(收稿日期:2012-06-25 修回日期:2012-07-25)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 021-64370045-663208。E-mail: pengqw99@gmail.com

[#] 通信作者: 主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 021-64370045-662618。E-mail: yangwanhuaxy@163.com