

晚期转移性三阴乳腺癌治疗进展

张婧*, 邹立群#(四川大学华西医院肿瘤中心肿瘤一病房, 成都 610041)

中图分类号 R737.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4598-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.50

摘要 目的:为临床治疗晚期转移性三阴乳腺癌(TNBC)提供参考。方法:查阅近年来国内外相关文献,对晚期转移性TNBC的治疗进展进行归纳和总结。结果与结论:晚期转移性TNBC的治疗主要以全身化疗为主,尤以蒽环类/紫杉类为最佳,铂类药物潜力较大。仍处于临床试验阶段的单药靶向治疗或与化疗方案的联合治疗、免疫治疗为其指出了新方向,有望为临床提供更多选择,有效改善预后。

关键词 晚期转移性三阴乳腺癌;化疗;靶向治疗;免疫治疗

三阴乳腺癌(Triple-negative breast cancer, TNBC)是指采用基因芯片技术对乳腺癌基因进行表达谱分析,其雌激素受体(ER)及孕激素受体(PR)均为阴性且人表皮生长因子受体2(HER-2)缺乏过表达。TNBC的发病率占乳腺癌的15%,多见于40岁以下的女性^[1]。TNBC有特殊的生物学特性,恶性程度较高,预后差,5年生存率低,高侵袭性,易原位复发及远处转移(多见于脑、脑脊膜、脊髓、肺、肝)。晚期转移性TNBC的治疗一直是临床治疗难题,本文拟对晚期转移性TNBC的治疗进展进行归纳和总结。

1 TNBC 的治疗

TNBC的ER、PR、HER-2均为阴性,不能采用内分泌治疗和曲妥珠单抗治疗,可选治疗方法少,晚期TNBC的转移性及多药耐药性更增加了治疗难度。晚期转移性TNBC的治疗方案以化疗为主,手术切除范围极为有限,新辅助化疗对于晚期转移性TNBC疗效不明显。

1.1 化疗

晚期转移性TNBC的治疗以含蒽环类/紫杉类化疗药物为基础的化疗方案为最佳方案。Jones S等^[2]对这两种药物分别联合环磷酰胺进行了疗效对比。结果显示,中位随访时间(7年)后,紫杉醇+环磷酰胺组的无病生存率(DFS)明显高于阿霉素+环磷酰胺组,分别为81% vs. 75% [风险比(HR):0.74, 95%

置信区间(CI):0.56~0.98, $P=0.033$];总生存率分别为87% vs. 82% (HR: 0.69, 95% CI:0.50~0.97, $P=0.032$),差异均有统计学意义。Ghersi D等^[3]的Meta分析结果显示,晚期转移性乳腺癌(包括TNBC)治疗中,含紫杉醇的化疗方案明显优于不含紫杉醇的化疗方案,组间比较总生存期(OS)(HR:0.93, 95% CI:0.88~0.99, $P=0.002$)及无进展生存期(PFS)(HR:0.92, 95% CI:0.87~0.97, $P=0.002$)差异均有统计学意义。Rivera E等^[4]的研究表明,单周给予以紫杉醇为基础的辅助化疗疗效优于每3周给予1次的化疗方案。大量研究^[5-6]显示,白蛋白结合型紫杉醇的药效更优。

铂类药物的作用机制是通过直接与DNA结合,引起DNA链内或链间交联致双链DNA的解离,触发细胞生长停滞,也可能诱导细胞凋亡。在DNA双链损伤修复时,都需要进行有基因BRCA1和BRCA2参与的同源重组修复过程,其中的任何一个蛋白发生变异都将致同源重组修复失常。伴有BRCA1/2突变细胞的特点之一就是DNA交联药物敏感。Fan Y等^[7]的研究将53名晚期TNBC患者随机分配为多西他赛+顺铂(TP)组和多西他赛+卡培他滨(TX)组,化疗6个周期。结果显示,TP组的总缓解率(ORR)明显高于TX组,分别为63.0% vs. 15.4% ($P=0.001$);PFS分别为10.9月 vs. 4.8月 ($P<0.001$);OS分别为32.8月 vs. 21.5月 ($P=0.027$),差异均有统计学意

erties and therapeutic efficacy in pain control[J]. *Drugs*, 1997, 53(1):109.

[19] 刘晶煜,胥萍.芬太尼透皮贴剂不同治疗方案在癌痛治疗中的疗效观察[J]. *中国药房*, 2010, 21(4):360.

[20] 杨传胜.芬太尼透皮贴剂治疗中晚期癌痛80例临床观察[J]. *中国社区医师:医学专业*, 2011, 25(23):161.

[21] 张志俊,朱保国,王小峰.芬太尼贴剂治疗晚期癌痛的临床疗效分析[J]. *中国临床研究*, 2012, 25(2):63.

[22] 韩蓓明,李玲.芬太尼透皮贴剂在晚期癌痛治疗中的应用效果观察和护理[J]. *当代护士*, 2014, 10(3):121.

[23] 刘伟,孙一平,隋永佳.食管癌患者应用透皮贴剂止痛的效果观察[J]. *中国卫生产业*, 2014, 12(1):74.

[24] 程俊.应用芬太尼透皮贴剂治疗癌痛的临床效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2014, 12(10):24.

[25] Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37(1):17.

[26] Tegeder I, Geisslinger G, Lotsch J. Therapy with opioids in liver or renal failure[J]. *Schmerz*, 1999, 13(3):183.

[27] 樊艳丽,尹珊珊,朱珠.芬太尼透皮贴剂的安全性及其合理使用[J]. *药物不良反应杂志*, 2007, 9(1):28.

[28] 余华琴,陈华英,任若梅.芬太尼透皮贴剂治疗晚期癌性疼痛的疗效观察[J]. *华西医学*, 2011, 26(7):1092.

[29] 路春雷,魏莉,鲍玉琳,等.芬太尼贴剂用于外科术后镇痛的临床研究[J]. *临沂医学专科学校学报*, 2003, 25(4):245.

[30] 四川美康医药软件研究开发有限公司. *药物临床信息参考*[M]. 成都:四川科学技术出版社, 2005:1253-1254. (收稿日期:2015-01-05 修回日期:2015-10-10) (编辑:陶婷婷)

* 硕士研究生。研究方向:肿瘤内科综合治疗。电话:028-85422565。E-mail:jjing_825@163.com

教授,博士。研究方向:肿瘤内科综合治疗。电话:028-85422565。E-mail:hxlcyxy@163.com

义。Staudacher L等^[8]的回顾性分析显示,以铂类药物为基础的化疗方案治疗晚期转移性TNBC较非TNBC的ORR更高,分别为33.3% vs. 22%。Isakoff SJ等^[9]的Ⅱ期临床试验纳入86例患者,缓解率(RR)为25.6%(95% CI: 16.8%~36%);11例为BRCA1/2突变,RR为54.5%,显示BRCA1/2突变是使用铂类药物的良好指标。Zhang J等^[10]进行了吉西他滨+顺铂(GP)方案用于晚期转移性TNBC的一线治疗的Ⅱ期临床试验。结果显示,中位PFS为7.2月(95% CI: 5.6~8.9),中位OS为19.1月(95% CI: 12.4~25.8),ORR为62.5%,常见不良反应为骨髓抑制及消化道反应。较高的ORR使得GP方案进一步行Ⅲ期临床试验(CBCSG006)^[11]。结果显示,GP方案的PFS为7.73月(95% CI: 6.16~9.30),吉西他滨+紫杉醇的PFS为6.47月(95% CI: 5.76~7.18);化疗毒副作用方面,GP组的消化不良反应较重,紫杉醇组的秃头率及外周神经病变发生率较高。由此表明,GP方案在治疗晚期转移性TNBC方面有较高价值。

伊沙匹隆是一种半合成埃博霉素B的衍生物,这种新型的化疗药物通过促使肿瘤细胞微管稳定,抑制微管解聚活性而发挥抗肿瘤作用。3项Ⅱ期临床试验^[12-14]均证明,伊沙匹隆对晚期转移性乳腺癌的有效性,尤其是对蒽环类、卡培他滨或紫杉醇耐药的晚期转移性乳腺癌疗效更明显。

艾日布林(Eribulin)是从海绵(Halichondria okadai)中提取的大环内酯类化合物Halichondrin B的衍生物,作用机制是通过直接与微管蛋白结合抑制有丝分裂,抑制癌细胞生长而发挥治疗作用。艾日布林对晚期转移性乳腺癌有效,尤其是那些经多线化疗后仍进展的乳腺癌患者。Kaufman PA等^[15]纳入762名晚期转移性乳腺癌患者的研究证实,艾日布林组明显延长患者的生存率(53.9% vs. 43.7%),中位OS为13.1月 vs. 10.7月,差异有统计学意义($P=0.041$);患者中19%为晚期转移性TNBC,TNBC组的风险比(HR)降低了29%,降低的幅度明显大于激素受体阳性的乳腺癌患者。

1.2 靶向治疗

1.2.1 血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)抑制剂 TNBC有比非TNBC表达更高的血管内皮生长因子(VEGF),由此开辟了一条针对VEGF的靶向治疗路径。3项Ⅲ期临床试验E2100^[16]、AVADO^[17]和RIBBON-1^[18]的研究结果显示了贝伐单抗在转移性TNBC治疗中的地位。E2100的紫杉醇+贝伐单抗组的疾病进展风险较单用紫杉醇组降低了51%,中位PFS分别为11.8月 vs. 5.9月,差异有统计学意义(HR: 0.60, $P<0.001$);中位OS分别为26.7月 vs. 25.2月,差异无统计学意义(HR: 0.88, $P=0.16$)。AVADO及RIBBON-1的结论与之类似,贝伐单抗联合化疗(紫杉醇、多西他赛、蒽环类药物、卡培他滨)PFS显著优于单化疗。Rossari JR等^[19]对3项研究449例TNBC患者进行Meta分析显示,贝伐单抗联合化疗可显著延长患者PFS(HR: 0.67, 95% CI: 0.57~0.78),但其OS(HR: 0.95, 95% CI: 0.85~1.06)未显示出明显优势。贝伐单抗提高远期生存率仍缺乏有效的数据支持,2011年美国食品与药物管理局(FDA)平衡其毒副作用及医疗费用,撤销了贝伐单抗可应用于晚期转移性TNBC的许可。Brufsky AM等^[20]的Ⅲ期临床试验RIBBON-2研究贝伐单抗联合化疗作为二线治疗的价值,纳入159例晚期转移性TNBC患者分为两组,分别接受化疗+贝伐单抗以及单化疗。结果显示,中位PFS分别为6月 vs. 2.7月,差异有统计学意义($P=0.0006$);OS分别为17.9月 vs. 12.6月,差异无统计学意义(HR: 0.624, 95% CI: 0.39~

1.007, $P=0.0534$)。亚组分析显示,贝伐单抗+紫杉醇/吉西他滨/卡培他滨组PFS均高于单化疗组(紫杉醇组HR: 0.64, 吉西他滨组HR: 0.90, 卡培他滨组HR: 0.73),但贝伐单抗+长春瑞滨组未显示出这一优势(HR: 1.42)。于是学者们开始寻找与贝伐单抗联合获益较大的药物。Lang I等^[21]和Brodowicz T等^[22]的研究发现,紫杉醇+贝伐单抗组优于卡培他滨+贝伐单抗组,其生存率分别为44% vs. 27% ($P<0.0001$),中位PFS分别为11.0月 vs. 8.1月($P=0.0052$),差异均有统计学意义;临床RR分别为49% vs. 19%。Rugo HS等^[23]的研究表明,贝伐单抗+紫杉醇的PFS、OS均优于贝伐单抗+伊沙匹隆。以上研究均显示,紫杉醇+贝伐单抗是目前临床疗效最好的方案。

阿帕替尼、索拉非尼及舒尼替尼等有抗血管生成作用的小分子酪氨酸激酶抑制剂也得到关注。Hu X等^[24]探寻阿帕替尼在晚期转移性TNBC临床价值的Ⅱ期临床试验显示,ORR 10.7%,中位PFS 3.3月(95% CI: 1.7~5.0),中位OS 10.6月(95% CI: 5.6~15.7),建议其使用剂量500 mg/d。Baselga J等^[25]的关于索拉非尼+卡培他滨的临床试验显示,TNBC亚组中联合用药与单用卡培他滨的中位PFS分别为4.3月 vs. 2.5月(HR: 0.60, 95% CI: 0.31~1.14)。Baselga J等^[26]的另一项Ⅲ期临床试验并未显示出舒尼替尼+化疗在晚期转移性TNBC中的疗效。

1.2.2 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂 约60%的基底细胞型TNBC表达EGFR^[27],过表达的EGFR及CK5/6是TNBC的不良预后指标^[28-29],EGFR的靶向治疗联合化疗是治疗晚期转移性TNBC的潜力方案。Baselga J等^[30]进行西妥昔单抗+顺铂治疗晚期转移性TNBC的Ⅱ期临床试验显示,联合组与单化疗组的RR分别为20% vs. 10%,PFS分别为3.7月 vs. 1.5月,差异有统计学意义(HR: 0.67, 95% CI: 0.47~0.97, $P=0.032$);OS分别为12.9月 vs. 9.4月,差异无统计学意义(HR: 0.82, 95% CI: 0.56~1.20, $P=0.31$)。Carey LA等^[31]的Ⅱ期临床试验显示,卡铂+西妥昔单抗的ORR及疾病进展时间(TTP)均优于西妥昔单抗组,但RR分别为17% vs. 6%,究其原因认为TNBC存在EGFR通路的突变,EGFR抑制剂只封锁了其中小部分,仍需其他抑制剂的协同作用。

帕尼单抗的临床试验也在不断开展中。在Cowherd S等^[32]进行的帕尼单抗+紫杉醇+卡铂治疗晚期转移性TNBC的Ⅱ期临床试验中,ORR 46%,中位TTP 3.6月,但并未显现出帕尼单抗的优势。

1.2.3 多聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)抑制剂 PARP作为DNA单链修复过程中的关键酶,主要通过碱基切除的方式修复DNA^[33]。BRCA1/2突变的肿瘤细胞中,缺乏同源重组修复,这种单链修复方式被PARP抑制剂破坏,断裂的单链DNA转换至双链断裂,累积诱导基因组的不稳定性和细胞死亡机制。所以,PARP抑制剂在BRCA1/2缺乏的肿瘤细胞中的应用可发挥出“化学合成杀伤力”^[34]。O'Shaughnessy J等^[35]纳入123例患者的Ⅱ期临床试验评估Iniparib+卡铂+吉西他滨在晚期转移性TNBC中的临床疗效。结果显示,Iniparib的加入使得临床获益率由34%提升至56% ($P=0.01$);ORR由32%提升至52% ($P=0.02$);中位PFS分别为3.6月 vs. 5.9月 ($P=0.01$);OS分别为7.7月 vs. 12.3月 ($P=0.01$),以上差异均有统计学意义。O'Shaughnessy J等^[35-36]纳入590例患者的Ⅲ期临床试验亚组分析显示,接受Iniparib+卡铂+吉西他滨二/三线治疗的患者OS(HR: 0.65, 95% CI: 0.46~0.91)、PFS(HR: 0.68,

95%CI:0.50~0.92)都有获益,但该结论仍需大量针对晚期转移性TNBC患者的临床试验来证实。

Kaufman B等^[37]进行的针对既往接受过化疗的且BRCA1/2突变的晚期实体肿瘤患者的多中心II期临床试验,旨在探寻Olaparib的临床疗效及安全性。乳腺组(62例)的结果显示,肿瘤缓解率(CR+PR)为12.9%(95%CI:5.7~23.9),疾病稳定率(SD)为47%(95%CI:34.0~59.9),但毒副作用也较明显,3级以上不良反应率54%,其中贫血17%。Olaparib治疗晚期乳腺癌有一定的应用前景,但仍需关注其毒副作用。

1.3 程序性死亡分子1(PD-1)及其配体(PD-L1)免疫治疗

PD-1是一种重要的免疫抑制分子,PD-1结合配体PD-L1和PD-L2影响T细胞功能,肿瘤能够通过高表达PD-L1来与PD-1结合,使肿瘤细胞逃避免疫监控。第37届圣安东尼奥乳腺癌研讨会上的一项I期研究结果显示,对于经化疗的具有PD-L1的转移性TNBC患者,人源化抗PD-1抗体Pembrolizumab可以使约20%的患者产生持久应答。入组32例具有PD-L1阳性肿瘤的晚期转移性TNBC患者,15例(42.8%)接受过≥3个疗法治疗转移性疾病,7例(21.9%)接受过≥5个疗法治疗晚期癌症,大多数患者接受过紫杉烷类、蒽环霉素和以卡培他滨/铂类为基础的治疗。结果显示,CR 1例(3.7%),PR 4例(14.8%),SD 7例(25.9%);治疗期间发生疾病进展12例(44.4%);不良反应18例(56.3%),其中关节痛18.8%、乏力18.8%、肌痛15.6%和恶心15.6%。数据支持Pembrolizumab用于晚期转移性TNBC。

PD-L1抗体通过阻断PD-1与PD-L1之间相互作用,破坏肿瘤的免疫逃逸,并恢复T淋巴细胞功能,从而起到抗肿瘤作用。Gibson J^[38]的临床试验纳入54例经多线治疗后的晚期TNBC患者,其中PD-L1阳性肿瘤21例。结果显示,PD-L1阳性肿瘤患者中客观RR为24%(95%CI:8%~47%),其中CR 2例,PR 3例,PFS>24周6例。

2 展望

晚期转移性TNBC预后较差,死亡率高,对内分泌治疗和曲妥珠单抗靶向治疗无效且无特异性治疗靶点,导致TNBC的治疗无针对性的治疗指南,而晚期转移性TNBC的多药耐药机制增加了其治疗难度。目前的治疗方案主要以全身化疗为主,尤以蒽环类/紫杉类为最佳。近年来,学者们开始尝试铂类、吉西他滨等针对BRCA1/2的治疗,以及针对VEGFR、EGFR、PARP的靶向药物的单用或与化疗方案联合治疗,免疫治疗也为晚期转移性TNBC提供了新的治疗方向,但均处于各期临床试验阶段。这些研究可以为晚期转移性TNBC治疗指出新方向,有望为临床提供更多选择,有效改善预后。

参考文献

- [1] Bauer KR, Brown M, Cress RD, et al. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry[J]. *Cancer*, 2007, 109(9): 1 721.
- [2] Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of us oncology research trial 9 735 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(8): 1 177.
- [3] Ghersi D, Willson ML, Chan MM, et al. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(6): CD 003 366.
- [4] Rivera E, Mejia JA, Arun BK, et al. Phase 3 study comparing the use of docetaxel on an every-3-week versus weekly schedule in the treatment of metastatic breast cancer[J]. *Cancer*, 2008, 112(7): 1 455.
- [5] Lluch A, Alvarez I, Munoz M, et al. Treatment innovations for metastatic breast cancer: nanoparticle albumin-bound (NAB) technology targeted to tumors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 89(1): 62.
- [6] Palumbo R, Sottotetti F, Trifiro G, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) as second-line chemotherapy in HER2-negative, taxane-pretreated metastatic breast cancer patients: prospective evaluation of activity, safety, and quality of life[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9(2): 189.
- [7] Fan Y, Xu BH, Yuan P, et al. Docetaxel-cisplatin might be superior to docetaxel-capecitabine in the first-line treatment of metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(5): 1 219.
- [8] Staudacher L, Cottu PH, Dieras V, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer: the Institut Curie experience[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(4): 848.
- [9] Isakoff SJ, Mayer EL, He L, et al. TBCRC009: a multicenter phase II clinical trial of platinum monotherapy with biomarker assessment in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1 902.
- [10] Zhang J, Wang Z, Hu X, et al. Cisplatin and gemcitabine as the first line therapy in metastatic triple negative breast cancer[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(1): 204.
- [11] Hu XC, Zhang J, Xu BH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus paclitaxel plus gemcitabine as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (CBCSG006): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(4): 436.
- [12] Perez EA, Lerzo G, Pivov X, et al. Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23): 3 407.
- [13] Roche H, Yelle L, Cognetti F, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23): 3 415.
- [14] Thomas E, Taberner J, Fournier M, et al. Phase II clinical trial of ixabepilone (BMS-247550), an epothilone B analog, in patients with taxane-resistant metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(23): 3 399.
- [15] Kaufman PA, Awada A, Twelves C, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic bre-

- ast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6):594.
- [16] 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.
- [17] 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):2 387.
- [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 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.
- [19] Rossari JR, Metzger-Filho O, Paesmans M, *et al*. Bevacizumab and breast cancer: a meta-analysis of first-line phase III studies and a critical reappraisal of available evidence[J]. *J Oncol*, 2012, 2012:417 673.
- [20] Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, *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 human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(32):4 286.
- [21] Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, *et al*. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(2):125.
- [22] Brodowicz T, Lang I, Kahan Z, *et al*. Selecting first-line bevacizumab-containing therapy for advanced breast cancer: TURANDOT risk factor analyses[J]. *Br J Cancer*, 2014, 111(11):2 051.
- [23] Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, *et al*. Randomized phase III trial of paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H : Alliance [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21):2 361.
- [24] 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):1 961.
- [25] Baselga J, Segalla JG, Roche 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):1 484.
- [26] Baselga J, Costa F, Gomez H, *et al*. A phase 3 trial comparing capecitabine in combination with sorafenib or placebo for treatment of locally advanced or metastatic HER2-negative breast cancer (the RESILIENCE study) : study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2013, 14:228.
- [27] 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.
- [28] Nogi H, Kobayashi T, Suzuki M, *et al*. EGFR as paradoxical predictor of chemosensitivity and outcome among triple-negative breast cancer[J]. *Oncol Rep*, 2009, 21 (2) : 413.
- [29] Sutton LM, Han JS, Molberg KH, *et al*. Intratumoral expression level of epidermal growth factor receptor and cytokeratin 5/6 is significantly associated with nodal and distant metastases in patients with basal-like triple-negative breast carcinoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 134(5):782.
- [30] Baselga J, Gomez P, Greil R, *et al*. Randomized phase II study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab with cisplatin versus cisplatin alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20):2 586.
- [31] 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):2 615.
- [32] Cowherd S, Miller LD, Melin SA, *et al*. A phase II clinical trial of weekly paclitaxel and carboplatin in combination with panitumumab in metastatic triple negative breast cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(5):678.
- [33] Helleday T, Petermann E, Lundin C, *et al*. DNA repair pathways as targets for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(3):193.
- [34] 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(16):8 109.
- [35] 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.
- [36] O' Shaughnessy J, Schwartzberg L, Danso MA, *et al*. Phase III study of iniparib plus gemcitabine and carboplatin versus gemcitabine and carboplatin in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(34):3 840.
- [37] Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, *et al*. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3):244.
- [38] Gibson J. Anti-PD-L1 for metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):e264.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-11)

(编辑:陶婷婷)