

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.04.022

· 综 述 ·

乳腺癌生物治疗的研究进展

Research advance of biotherapy for breast cancer

孙强¹, 李涛¹ 综述; 孙卫民² 审阅 (1. 第二军医大学 研究生管理大队, 上海 200433; 2. 第二军医大学 免疫学研究所 暨 免疫学国家重点实验室, 上海 200433)

[摘要] 乳腺癌的发病率近年呈上升趋势, 生物治疗是继手术、放疗和化疗之后治疗乳腺癌的又一手段。曲妥珠单抗作为一线治疗药物, 联合化疗治疗血清 Her-2⁺ 的转移性或晚期乳腺癌患者有显著的临床效果, 可以在疾病恶化之前提升总反应率和疾病进展时间; 但该单抗药物有心脏毒性, 心脏病患者应慎用, 如左心室射血分数 ≤ 50% 应考虑停药。一种新的曲妥珠单抗与细胞毒药物的复合制剂可以增加疗效, 降低不良反应。正在研究的乳腺癌生物治疗方法包括树突状细胞治疗、溶瘤病毒治疗、细胞因子治疗、干细胞治疗和基因治疗等。

[关键词] 乳腺癌; 生物治疗; 乳腺癌干细胞; 曲妥珠单抗

[中图分类号] R737.9; R730.54

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)04-0461-05

乳腺癌是一种严重威胁妇女健康的恶性肿瘤, 近 20 年来其发病率呈上升趋势。生物治疗是继手术、放疗和化疗之后的第 4 种肿瘤治疗技术, 通过肿瘤宿主防御机制或生物制剂的作用调节机体自身的免疫学反应, 激发和增强机体自身免疫功能, 从而抑制或消除肿瘤, 是乳腺癌治疗中最为活跃的研究领域之一, 并逐渐成为临床上重要而有效的辅助治疗手段。乳腺癌的单抗治疗和基因治疗是生物治疗中两个主要研究方向, 肿瘤干细胞的发现为乳腺癌治疗提供了新的策略^[1-3]。

1 乳腺癌的单抗治疗

曲妥珠单抗 (trastuzumab, TRAST) 是人源性 IgG 1 型单克隆抗体, 能靶向结合人表皮生长因子受体-2 (human epidermal growth factor receptor-2, Her-2) 的胞外部分。检测血清 Her-2 的方法有酶联免疫吸附法和化学发光免疫分析法两种。Hayashi 等^[1] 发现, 在单独接受 TRAST 治疗的患者中, 化学发光免疫分析法检测的血清 Her-2 阳性率比酶联免疫吸附法高, 25% ~ 30% 的乳腺癌患者 Her-2 表达阳性。目前许多临床试验^[2] 已证实, 将 TRAST 作为一线药物联合化疗治疗血清 Her-2⁺ 的转移性或晚期乳腺癌患者有显著的临床效果, 同时临床随机对比试验发现, 使用联合 TRAST 的治疗, 可以在乳腺癌恶化之前提升总反应率 (overall response rate, ORR) 和疾病进展时间 (time to disease progression, TTP)。

1.1 TRAST 与化疗的协同作用

体外实验^[1-2] 显示, TRAST 与多种化疗药有相

加或协同作用。两个资助项目 NCCTG N9831 和 B-31 分析了 TRAST 联合化疗对 I ~ III 期 Her-2⁺ 的可手术乳腺癌患者的疗效, 发现联合组的 3 年无病存活率比对照组高 12%, 且死亡风险减低 33%^[4-5]。Perez 等^[5] 报道了 NCCTG N9831 研究的结果, 3 505 名患者随机分成 3 组, 全部患者先用多柔比星 (doxorubicin, DOX) + 环磷酰胺 (cyclophosphamide) 治疗, 3 周一次共 4 次。A 组 (1 087 人) 再用紫杉醇 (paclitaxel) 治疗, 每周一次, 共 12 次; B 组 (1 097 人) 在 A 组的基础上再续用 TRAST 治疗, 每周一次, 共 52 次; C 组 (949 人) 在紫杉醇治疗的同时联合 TRAST 治疗, 每周一次, 共 12 次, 随后再用 TRAST 治疗, 每周一次, 共 40 次。中位随访 5 年, 结果显示, 与 A 组相比, B 组可延长乳腺癌患者的 5 年无病生存率 (disease free survive, DFS) [71.9% vs 80.1%, 危险比 (hazard ratio, HR) = 0.67, P < 0.0001]。与 B 组相比, C 组的 DFS 得到进一步提高 (79.8% vs 84.2%, HR = 0.75, P = 0.013), 提示化疗与 TRAST 联合使用可提高患者存活率。在最近的一项 III 期临床研究^[6] 中, 随机将患者分为化疗

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 30872313, No. 31170827)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30872313, No. 31170827)

[作者简介] 孙强 (1990 -), 男, 浙江省绍兴市人, 本科, 主要从事肿瘤与免疫方面的研究。E-mail: 379017954@qq.com

[通信作者] 孙卫民 (SUN Wei-min, corresponding author), E-mail: sunwmww@hotmail.com

组和化疗联合 TRAST 治疗组, 先前用蒽环类抗生素 (anthracycline antibiotics) 进行辅助治疗的患者接受多柔比星或表柔比星 (epirubicin) 和环磷酰胺, 联合或不联合使用 TRAST。而先前未用蒽环类抗生素进行辅助治疗的患者, 则接受紫杉醇或紫杉醇联合 TRAST 的治疗。初步结果表明, 与未联合 TRAST 组相比, 使用 TRAST 组的疾病恶化时间较晚 (4.6 月 *vs* 7.4 月), 药物反应比更高 (32% *vs* 50%), 反应时间更长 (6.1 月 *vs* 9.1 月), 平均总存活时间也 longer (20.3 月 *vs* 25.1 月)。Kaufman 等^[7] 也证实, TRAST 联合阿那曲唑 (anastrozole) 比单药阿那曲唑能显著延长 Her-2⁺ 激素依赖转移型乳腺癌的无疾病进展期。另外, 用 TRAST 治疗时, 患者的疾病进展状态与转移数目是影响存活率的两个重要因素: 进展 1~2 期 *vs* 进展 0 期的 HR 为 2.18; 转移数目 ≥ 3 *vs* < 3 的 HR 为 1.95^[8]。Choi 等^[9] 对 348 例乳腺癌患者进行生存分析, 雌激素受体 (estrogen receptor, ER)、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 和 Her-2 均为阴性者占 19.3%, 5 年生存率为 88.7%, 明显低于非三阴者 (94%, $P = 0.013$)。由于三阴乳腺癌没有内分泌治疗和 TRAST 治疗的靶点, 所以化疗是其最主要的药物治疗, 其中使用作为二线化疗的顺铂类药物可达到超过 80% 的临床缓解率^[10-12]。由上可知, 对于 Her-2⁺ 的乳腺癌患者, 应尽早于辅助化疗中联合使用 TRAST, 以最大限度提高疗效, 而 Her-2⁻ 的患者多以化疗为主。

1.2 TRAST 的心脏毒性反应

尽管 TRAST 疗效显著, 但在临床应用上仍存在局限, 其最常见的不良反应为心脏毒性。BCIRG006 项目第三次分析结果^[13] 显示, 贯序组 (多柔比星 + 环磷酰胺, 再贯序使用多西他赛和 TRAST) 与联合组 (卡铂、多西他赛和 TRAST 同时使用) 均能显著延长患者生存期, 但前组更易发生 3~4 级的左心功能下降 (贯序组 21 例 *vs* 联合组 4 例, $P < 0.01$) 和无症状性左心室射血分数下降 (19 例 *vs* 9 例, $P < 0.01$), 提示蒽环类药物与 TRAST 联合使用会显著增加心脏毒性反应。Suter 等^[14] 的结果也显示, 单药 TRAST 所致的左心室射血分数下降的发生率为 3%, 严重的慢性心力衰竭发生率为 0.6%。Romond 等^[4] 发现, III/IV 期乳腺癌患者 3 年累计发生充血性心衰和死于心脏疾病比例分别为 4.1% 和 2.9%。另有报道单用 TRAST 时有 4% 可能并发心脏毒性反应, 与多柔比星联用时可升至 28%^[15]。

动物实验^[16] 发现, 褪黑素、巯基乙胍及 N-(3-(氨甲基)-苄基)乙脒等都可有效降低多柔比星或

多柔比星 + TRAST 治疗产生的实验性心脏毒性反应, 同时还可降低超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 提升血清肌酸激酶的水平。

临床上在使用 TRAST 治疗前, 必须询问病史并对心脏功能进行动态监测, 如患者出现心功能障碍, 应增加监测次数, 以确保患者的用药安全, 当左心室射血分数 $\leq 50\%$ 时应考虑停药^[17]。

1.3 TRAST 治疗乳腺癌的机制、评价和新制剂

虽然 TRAST 已广泛用于 Her-2⁺ 乳腺癌的临床治疗, 但其作用机制仍未明了, 存在多种猜测。TRAST 上的 Fc 段可结合自然杀伤细胞膜上的 Fc 受体, 从而激活抗体依赖细胞介导的细胞毒作用, 协助机体免疫系统杀伤 Her-2⁺ 肿瘤细胞。PI3K/Akt 信号通路是 Her-2 主要的下游信号通路, Razis 等^[8] 研究表明, Her-2⁺ 肿瘤患者的生存期比 Her-2⁻ 肿瘤患者长 (54.1 月 *vs* 39.1 月), 其抑癌基因 PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten) 丢失和 PIK3CA 突变也较 Her-2⁻ 患者比例高 (65% *vs* 50% 和 30% *vs* 16%)。TRAST 还可通过加强 PTEN 定位到细胞膜上和增强其磷酸酶活性, 抑制 PI3K 信号通路的转导。另外, TRAST 对血管生成有抑制作用。

综上所述, TRAST 可提升 Her-2⁺ 乳腺癌患者的总反应率和疾病进展时间, 联合化疗可提高疗效。TRAST 的心脏毒性反应明显, 原患有心脏病的患者应谨慎使用, 动物实验提示可用褪黑素等药物进行控制。TRAST 其他不良反应还包括血液毒性、输液反应。TRAST 治疗持续时间超过 12 个月, 会产生耐药性等, 而克服 TRAST 耐药性仍是目前亟需解决的问题。

针对 TRAST 存在的不良反应, 最新研究制成的 TRAST-DM1 (T-DM1) 是一种融合了抗 Her-2 单抗和细胞毒药物的新型靶向治疗药物, 结构中包括 TRAST、稳定的硫醚键连接和强效的细胞毒剂美坦辛衍生物 DM1 (derivative of maytansine, DM1)^[18]。由于 T-DM1 在体内由 TRAST 定向传递至 Her-2⁺ 细胞, 使其全身性的不良反应减到最小。在一项总例数为 112 例的 II 期临床试验中, 用 T-DM1 单药治疗已接受 TRAST 和化疗的 Her-2⁺ 的转移性乳腺癌患者, 有效率达 25.9% (95% CI 为 18.4% ~ 34.4%)^[19]。I 和 II 期研究显示, T-DM1 最大耐受剂量为每 3 周 3.6 mg/kg, 可静脉注射^[20]。T-DM1 联合化疗的 III 期随机临床试验正在进行中, 新药的开发为单抗治疗乳腺癌提供了新的治疗策略。

2 乳腺癌的其他生物治疗研究

2.1 DC 肿瘤疫苗治疗(dendritic cell-based tumor vaccine)

肿瘤疫苗治疗是通过接种肿瘤疫苗,诱导机体产生特异性抗癌能力,从而抑制肿瘤的生长、转移和复发,是一种主动性特异免疫治疗方法(active specific immunotherapy, ASI)^[21]。树突状细胞(dendritic cell, DC)肿瘤疫苗具有良好的耐受性、安全性、特异性和高效性。马腾等^[22]最近的实验观察了用热休克法制备的 DC 肿瘤疫苗对小鼠乳腺癌的疗效。乳腺癌小鼠每 20 只为一组, A 组皮下注射热休克后冻融法制备的 DC 肿瘤疫苗, B 组注射单纯冻融法制备的 DC 肿瘤疫苗, C 组注射生理盐水, D 组不做任何处理。结果显示, A 组小鼠肿瘤体积和肿瘤重量明显低于 B 组、C 组, B 组明显低于 C 组(均 $P < 0.05$); A、B 组中 IL-2、IL-12、IFN- γ 水平均明显高于 C、D 组, A 组明显高于 B 组(均 $P < 0.05$)。提示热休克法制备的 DC 肿瘤疫苗对乳腺癌有很好的疗效,且能增强机体的抗肿瘤免疫反应。

2.2 溶瘤病毒(oncolytic viral therapy)治疗

动物实验证明, 1 型单纯疱疹病毒的溶瘤突变体(HF10)是一种安全有效的抗原发肿瘤和再次接种肿瘤的生物制剂。Kimata 等^[23]将 HF10 接种于 6 例皮下或皮内转移的乳腺癌瘤体, 14 d 后取患者转移瘤体做病理检查, 证明 30% ~ 100% 的癌细胞死亡, 患者无任何不良反应。提示溶瘤病毒对人也是一种安全有效的抗转移性乳腺癌的生物制剂。

2.3 细胞因子(cytokine)治疗

细胞因子的抗癌机制主要包括以下几方面: (1)抑制癌细胞的生长和促进分化;(2)调节宿主的免疫应答;(3)对肿瘤细胞有直接杀伤作用;(4)破坏肿瘤血管和营养供应;(5)刺激造血功能, 促进骨髓恢复。目前用于临床治疗肿瘤细胞因子主要有干扰素(interferon, IFN)、白介素 2(interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)等, 但这些细胞因子较少用于治疗乳腺癌。

趋化因子 CXCL12 有促进乳腺癌细胞生长的效应, 其受体包括 CXCR4 和 CXCR7。CXCR4 在细胞质高表达, 是乳腺癌增殖、浸润及转移的重要因素, 也是乳腺癌预后不良的重要指标^[24]。Boudot 等^[25]发现, 抑制 CXCL12 或 CXCR4 与 CXCR7 的表达并阻断其信号, 可有效地抑制乳腺癌细胞的生长, 提示靶向趋化因子和(或)其受体可成为治疗 ER⁺ 乳腺

癌一种新手段。

3 基于乳腺癌干细胞的治疗

肿瘤复发的现象提示存在肿瘤干细胞(tumor stem cell), 肿瘤干细胞是一类具有自我更新能力和多向分化潜能的细胞, 在肿瘤的发生、发展、转移、复发等过程中具有重要意义。

2003 年 Muhammad 等^[26]在乳腺癌患者中鉴定并分离了乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC), 首次证明实体瘤中存在肿瘤干细胞。肿瘤干细胞是一小群有能力维持肿瘤的形成与生长, 分化出肿瘤细胞的细胞。这类具有高致瘤性和高增殖性的细胞, 在乳腺癌的转移和复发以及放化疗抵抗中起着重要作用。研究^[27]发现, BCSC 的特征是: CD44⁺ CD24^{-/low}、能形成微球体、CD133⁺、低表达醛脱氢酶等。因此, 针对 BCSC 的靶向治疗对提高乳腺癌的疗效, 甚至治愈乳腺癌具有重要意义。BCSC 可能的发生机制及治疗对策有以下几点:

3.1 EMT 与乳腺癌干细胞的发生

上皮-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是胚胎发育中受到精细调节的过程, 亦与肿瘤发生相关。Rhonda 等^[28]的动物实验发现, 在乳腺癌转移和复发的 EMT 环节中, CD44 由多变亚型(CD44V)变为标准亚型(CD44s), 而上皮细胞剪切调节蛋白 1(epithelial splicing regulatory protein-1, ESRP-1)控制 CD44 的亚型转变, 且 CD44s 在晚期乳腺肿瘤中高表达。CD44s 可激活 Akt 信号途径, 在上皮细胞转变为间质表型时起重要作用, 提示调节 CD44 的剪接作用可控制 EMT 和乳腺癌的进展。Tan 等^[29]证明, 局部微环境中的 TGF- β 能增强乳腺癌细胞的 EMT。Hong 等^[30]发现, 与来自同一乳腺癌细胞系或乳腺癌组织的非 CD44⁺/CD24^{-/low}细胞相比, CD44⁺/CD24^{-/low}细胞中共济失调毛细血管扩张突变体(ataxia-telangiectasia mutated, ATM)信号的活化显著增加。ATM 信号通路参与许多应激相关的反应, 还在保持染色体的完整性与稳定性方面有重要作用。因此, ATM 的突变, 很可能有诱导乳腺癌的倾向。ATM 抑制剂能增强乳腺癌细胞的放射敏感性, 也可抑制癌细胞的增殖^[31]。以上提示, 针对 EMT 或者 ATM 信号可能开发出新的药物来消灭干细胞样的肿瘤细胞, 即肿瘤干细胞, 为治疗甚至治愈乳腺癌提供契机。

3.2 诱导乳腺癌干细胞分化

Dickkopf1(Dkk1)是负向调节 Wnt 通路、具有抗增殖和促细胞分化作用的信号分子, 它通过群体感

应(quorum sensing, QS)激发细胞的自稳机制。研究^[32]证实, Notch 和 Wnt 信号通路之间存在联系, 它们共同调节细胞增殖与分化。Notch 信号通路已被证明可以增加癌细胞数量。Zvia 等^[3]发现, Dkk1 可能通过 QS, 决定乳腺癌干细胞的命运—增殖或分化, 而不是仅仅抑制增殖。因为小剂量的 Dkk1 对增殖无影响, 甚至促进增殖; 只有大剂量的才有促分化作用。因此 Dkk1 可以作为一种调节分化的治疗药物, 可能比其他方法具有更小的不良反应和更有效的消除肿瘤干细胞的作用。

3.3 靶向乳腺癌干细胞的载体

特异性靶向 BCSC 是治疗乳腺癌的关键之一, 除了 BCSC 的特异性表型外, 靶向载体也是研究的重点。Mangipudi 等^[33]制备了一种生物拟态质粒, 该质粒含有将 pDNA 浓缩进纳米载体的腺病毒 mu 肽、靶向乳腺癌细胞并促进纳米载体入胞的环肽、使纳米载体由内吞体进入胞浆的 pH 反应肽、以及 HIV 来源的入核信号。该质粒可浓缩肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)基因, 将其带入 ZR-75-1 乳腺癌细胞, 并在细胞中高表达, 导致 62% 的癌细胞死亡。这一技术为特异性靶向杀伤乳腺癌细胞或 BCSC 提供了可能性。

近来, Sun 等^[34]提出鉴别乳腺癌干细胞相关的 microRNA, 从新的角度来认识乳腺癌干细胞, 有助于研究者和临床肿瘤医生设计新的治疗策略。总之, 为了找到有效的靶向治疗方法, 必须深入研究乳腺癌干细胞与正常乳腺细胞的差异, 才能从根本上治疗乳腺癌。

4 基因治疗

基因治疗(gene therapy)将外源功能基因导入患者的细胞内, 以纠正先天代谢异常、补偿基因缺失或提供新的功能, 达到治疗疾病的目的。基因治疗包括免疫基因治疗、化学基因治疗、重建抑癌基因功能治疗等。其中与乳腺癌的发生发展紧密联系的基因有 P53、PTEN 等。P53 是重要的抑癌基因, 与癌症的发生发展关系紧密。Kim 等^[35]用黄连素(berberine, BBR)治疗乳腺癌患者后, P53 mRNA 和蛋白表达的基础水平都有所增加。另外, Phuong 等^[36]发现, 在他莫昔芬耐受的乳腺癌细胞株中, PTEN 的启动子发生异常甲基化使其表达降低, 使用 DNA 甲基转移酶抑制剂后可使 PTEN 表达增加, 提示 PTEN 甲基化可能是未来治疗乳腺癌的潜在靶点。谢轶群等^[37]发现, GATA3 在乳腺癌组织中低表达, GATA3

表达与 ER 表达正相关, 提示 GATA3 与乳腺癌的发生、发展、转移和预后相关。

综上所述, 对乳腺癌相关基因的转录、表达、翻译、突变等环节进行调控可有效控制乳腺肿瘤的生长, 还可解决化疗药物耐受的难题, 增加肿瘤细胞对放疗的敏感性。

5 结语

生物治疗作为恶性肿瘤的第 4 种治疗模式, 可提高患者的免疫应答能力, 抑制残留癌细胞的生长, 与化疗可协同作用并降低毒性反应。单抗治疗仍是乳腺癌生物治疗的主体, TRAST 的应用大大提高了患者的存活时间, 改善了生活水平, 与辅助化疗联合应用时对 Her-2⁺ 乳腺癌患者疗效更佳。T-DM1 作为新型靶向药物应用前景广阔, 具有反应性高且不良反应小的突出优势。目前乳腺癌基因治疗、肿瘤疫苗和肿瘤干细胞的研究尚处于细胞或动物研究阶段, 临床上仍无法代替常规疗法, 其中基因治疗与常规疗法相结合是目前乳腺癌生物治疗的发展趋势。生物治疗在乳腺癌等恶性肿瘤的综合治疗中将发挥越来越大的作用, 展示出更广阔的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] Hayashi N, Nakamura S, Tokuda Y, et al. Serum Her2 levels determined by two methods in patients with metastatic [J]. Int J Clin Oncol, 2012, 17(1): 55-62.
- [2] Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(19): 4265-4274.
- [3] Zvia A, Oleg UK, Genadiy V, et al. Dickkopf1 regulates fate decision and drives breast cancer stem cells to differentiation: An experimentally supported mathematical model [J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24225.
- [4] Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her2-positive breast cancer [J]. N Engl J Med, 2005, 353(16): 1673-1684.
- [5] Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Results of chemotherapy alone, with sequential or concurrent addition of 52 weeks of trastuzumab in the NCCTG N9831 Her2-positive adjuvant breast cancer trial [J]. Cancer Res, 2010, 70(13): 5640-5641.
- [6] Ohno S, Tanaka K, Koga C, et al. Can patients with metastatic breast cancer be cured after introduction of newer and more effective agents? [J]. Breast Cancer, 2012, 19(3): 212-217.
- [7] Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-posi-

- tive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5529-5537.
- [8] Razis E, Bobos M, Kotoula V, et al. Evaluation of the association of PIK3CA mutations and PTEN loss with efficacy of trastuzumab therapy in metastatic breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 128(2): 447-456.
- [9] Choi MY, Lee KE, Chang HJ, et al. Prognostic significance of triple-negative phenotype in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15): 11587-11587.
- [10] Byrski T, Huzarski T, Dent R, et al. Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(2): 359-363.
- [11] Byrski T, Gronwald J, Huzarski T, et al. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3): 375-379.
- [12] Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, et al. Triple-negative breast cancer-current status and future directions [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(12): 1913-1927.
- [13] Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in Her2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 62.
- [14] Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25): 3859-3865.
- [15] Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, et al. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (herceptin): Primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26(4 Suppl 12): 96-101.
- [16] Ozturk M, Ozler M, Kurt YG, et al. Efficacy of melatonin, mercaptoethylguanidine and 1400W in doxorubicin- and trastuzumab-induced cardiotoxicity [J]. *J Pineal Res*, 2011, 50(1): 89-96.
- [17] 单玉洁, 刘巍. 曲妥珠单抗治疗 HER-2 阳性乳腺癌的临床应用 [J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(3): 450-451, 454.
- [18] Lorusso PM, Weiss D, Guardino E, et al. Trastuzumab emtansine: A unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(20): 6437-6447.
- [19] Burris HA 3rd, Rugo HS, Vukelja SJ, et al. Phase II study of the antibody drug conjugate trastuzumab-DM1 for the treatment of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive breast cancer after prior HER2-directed therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(4): 398-405.
- [20] Mathew J, Perez EA. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: A review [J]. *Curr Opin Oncol*, 2011, 23(6): 594-600.
- [21] Knutson KL, Bishop MR, Schiffman K, et al. Immunotherapy for breast cancer [J]. *Cancer Chemother Biol Response Modif*, 2002, 20: 351-369.
- [22] 马腾, 王红月, 刘志勇, 等. 热休克法制备的 DC 肿瘤疫苗治疗小鼠乳腺癌效果观察 [J]. *山东医药*, 2011, 51(11): 41-42.
- [23] Kimata H, Imai T, Kikumori T, et al. Pilot study of oncolytic viral therapy metastatic breast cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2006, 13(8): 1078-1084.
- [24] 陈宏武, 吴国英, 张国君. CXCR4 表达对乳腺癌进展及预后的意义 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2011, 38(1): 36-38.
- [25] Boudot A, Kerdivel G, Habauzit D, et al. Differential estrogen-regulation of CXCL12 chemokine receptors, CXCR4 and CXCR7, contributed to the growth effect of estrogens in breast cancer cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20898.
- [26] Muhammad AH, Max SW, Adalberto BH, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(7): 3983-3988.
- [27] Lorico A, Rappa G. Phenotypic heterogeneity of breast cancer stem cells [J]. *J Oncol*, 2011, 2011: 135039.
- [28] Rhonda LB, Lauren MR, Marin SD, et al. CD44 splice isoform switching in human and mouse epithelium is essential for epithelial-mesenchymal transition and breast cancer progression [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3): 1064-1074.
- [29] Tan AR, Alexe G, Reiss M. Transforming growth factor-beta signaling: Emerging stem cell target in metastatic breast cancer? [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 115(3): 453-495.
- [30] Hong Y, Jonathan G. The phenotypic radiation resistance of CD44⁺/CD24^{-/low} breast cancer cells is mediated through the enhanced activation of ATM signaling [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24080.
- [31] Idowu MO, Kmiecik M, Dumur C, et al. CD44⁺/CD24^{-/low} cancer stem/progenitor cells are more abundant in triple-negative invasive breast carcinoma phenotype and are associated with poor outcome [J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(3): 364-373.
- [32] Kim TH, Shivdasani RA. Notch signaling in stomach epithelial stem cell homeostasis [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(4): 677-688.
- [33] Mangipudi SS, Canine BF, Wang Y, et al. Development of a genetically engineered biomimetic vector for targeted gene transfer to breast cancer cells [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(4): 1100-1109.
- [34] Sun JG, Liao RX, Qiu J, et al. Microarray-based analysis of micro-RNA expression in breast cancer stem cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(174): 1-8.
- [35] Kim S, Han J, Kim NY, et al. Effect of berberine on P53 expression by TPA in breast cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2011, 27(1): 210-215.
- [36] Phuong NT, Kim SK, Lim SC, et al. Role of PTEN promoter methylation in tamoxifen-resistant breast cancer cells [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 130(1): 73-83.
- [37] 谢轶群, 施俊义, 李曦洲. GATA3 在乳腺癌组织中的表达及其与 ER 表达的关系 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2011, 18(1): 89-91.
- [收稿日期] 2012-02-18 [修回日期] 2012-04-26
[本文编辑] 王莹