

# 分子靶向药物在乳腺癌中研究进展

李鸿涛, 罗琳, 马斌林

(新疆医科大学附属肿瘤医院, 新疆 乌鲁木齐 830011)

**摘要:** 分子靶向药物治疗是乳腺癌重要的治疗手段。研究表明, 在 Her-2 阳性乳腺癌患者中, 使用靶向药物曲妥珠单抗能明显改善预后, 无病生存期可提高 20%~30%。手术、放化疗与靶向治疗的联合应用, 具有治疗靶点明确、临床获益确切、副反应少等优点, 寻找多靶点共同抑制乳腺癌侵袭与转移是未来研究的重要方向。

**关键词:** 靶向药物; 乳腺肿瘤; 研究进展

**中图分类号:** R737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)03-0175-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.03.B003

## Research Progress of Molecular Targeted Drugs in Treatment of Breast Cancer

LI Hong-tao, LUO Lin, MA Bin-lin

(Xinjiang Medical University Affiliated Tumor Hospital, Urumqi 830011, China)

**Abstract:** Molecular targeted drug therapy becomes an important therapeutic modality for breast cancer. Studies have shown that targeted drug can significantly improve the prognosis of cancer patients; for example trastuzumab(Herceptin) can increase disease-free survival(DFS) by 20%~30% in Her-2 positive breast cancer patients. Combined with surgery, radiotherapy and chemotherapy, targeted therapy will bring more clinical benefits with less side effect. For future research focus, it is important to find multiple targets to inhibit invasion and metastasis of breast cancer.

**Subject words:** targeted drugs; breast cancer; progress

目前, 乳腺癌是女性发病率较高的恶性肿瘤之一, 但死亡率呈下降趋势<sup>[1]</sup>; 众所周知, 乳腺癌是目前研究较多、较成熟的恶性肿瘤之一; 这得益于乳腺癌的早发现、早诊断、早治疗以及多种治疗手段相结合的多学科综合治疗的发展。回顾以往, 乳腺癌治疗采用以手术为主, 化学治疗、放疗及内分泌治疗为辅的综合治疗模式, 并结合个体化原则, 加之分子靶向治疗的应用使得乳腺癌死亡率得到良好的控制。

乳腺癌的靶向治疗是指在细胞分子水平上, 通过对乳腺癌基因调控、代谢通路某一靶点特异性结合而达到治疗作用, 最终导致部分癌基因表达失调、肿瘤增殖减弱、受体表达缺失等。全文将对乳腺癌常用的靶向药物作一系统阐述。

## 1 抗肿瘤血管生成靶向药物

自 1971 年 Folkman 提出“恶性肿瘤生长血管依赖性”的学说<sup>[2]</sup>之后, 对恶性肿瘤侵袭与转移机制的研究有了更多探索, 当肿瘤直径大于 2mm 以上时, 就必定会依赖与自身血管的形成, 凋亡丧失, 这是恶性肿瘤治疗中较为棘手的原因之一<sup>[3]</sup>; 乳腺癌组织中也表达大量血管生成因子, 其中最主要的就是 VEGF 家族。

贝伐单抗是一种重组的人源化单克隆抗体, 通过与 VEGF 竞争 VEGFR 结合位点, 阻断 VEGF 介导的生物活性, 从而抑制内皮细胞的有丝分裂, 减少肿瘤血管生成, 达到抑制肿瘤生长的目的<sup>[4]</sup>。贝伐单抗是美国 FDA 第一个批准用于恶性肿瘤治疗的药物; 目前, 贝伐单抗主要用于结直肠癌、肺癌、乳腺癌等, 也取得了令人欣喜的抗癌效果, 作为血管生成抑制剂, 贝伐单抗本身无抗肿瘤作用, 只是通过破坏肿

**基金项目:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2014211C116)

**通讯作者:** 马斌林, 主任医师, 本科; 新疆医科大学附属肿瘤医院乳腺头颈外科, 新疆乌鲁木齐市新市区苏州路东街 789 号 (830011); E-mail: mbldoctor@126.com

**收稿日期:** 2016-10-21; **修回日期:** 2017-01-16

瘤血管的生成达到间接杀灭肿瘤细胞的目的;所以,目前关于贝伐单抗的研究多是将其与化疗联合。目前,贝伐单抗主要应用于 Her-2 阴性的乳腺癌患者,尤其是三阴性乳腺癌,因其缺乏特异性靶点,分子表达水平无规律可循,治疗原则多是联合化学治疗的综合疗法<sup>[5]</sup>,但总体预后令人担忧。E2100<sup>[6]</sup>是一项Ⅲ期、开放的实验研究,主要比较贝伐单抗联合紫杉醇与紫杉醇单药化疗在晚期乳腺癌中的治疗;该研究共纳入 763 例乳腺癌患者,均为 Her-2 阴性乳腺癌患者,其中,三阴性乳腺癌为试验组(233 例),联合用药组客观缓解率明显提高(28.2% vs 14.2%),无进展生存期(PFS)也显著性延长(8.1 个月 vs 6.0 个月)。E2100 研究证实,与单药紫杉醇相比,贝伐单抗联合紫杉醇 PFS 显著提高。ASCO 公布了 RIB-BON-2 试验三阴性乳腺癌亚组分析结果,报道了贝伐单抗联合多西他赛与多西他赛单药治疗转移性乳腺癌的数据结果,这是由 Miles 等<sup>[7]</sup>学者共同开展的随机、开放、Ⅲ期临床实验;该研究随机将患者分为贝伐单抗+多西他赛组和多西他赛+安慰剂治疗组,684 例入组患者中 159 例(23%)为三阴性乳腺癌,其中化疗联合贝伐单抗组中位 PFS 较化疗组延长(6.0 个月 vs. 2.7 个月,HR=0.49,  $P<0.01$ ),中位总生存率(OS)有延长的趋势(17.9 个月 vs. 12.6 个月,HR=0.62,  $P=0.05$ )。结果提示含贝伐单抗药物治疗组无病生存期均有延长,提示贝伐单抗在抑制乳腺癌方面确实存在诸多好处,且在该研究中结果显示相关毒副反应在可控制范围内。为进一步验证贝伐单抗在三阴性乳腺癌中的治疗效果及评估该药物可能带来的不良反应,CALGB 40603 研究<sup>[8]</sup>对进行新辅助治疗的三阴性乳腺癌患者验证,在该研究中,纳入Ⅱ期或Ⅲ期三阴性乳腺癌患者共计 443 例,在规范完成 TEC 方案或 AC 序贯 T 方案,后续化疗中根据添加药物随机分为三组,分别为贝伐单抗组、卡铂组、贝伐单抗+卡铂组;研究结果可以看出,贝伐单抗+卡铂组可提高患者腋窝病理完全缓解(pCR)率,但总有效率未见明显差异;需要强调的是联合贝伐单抗带来的不良反应也随之增加,例如中性粒细胞减少,3 级高血压出现率也随之增高;并且因不良反应的严重后果而停止用药;故 2011 年美国 FDA 取消贝伐单抗在转移性乳腺癌治疗上的许可,原因主要在于大多数研究未发现使用贝伐单抗可使患者

OS 提高以及不良反应对患者造成的影响;贝伐单抗的不良反应主要包括高血压、中风、器官损伤、影响切口愈合等;有数据报道,贝伐单抗药物相关死亡率达到 1.29%<sup>[9]</sup>。虽然贝伐单抗无法使用于乳腺癌中,但在结直肠癌、肺癌、肾癌和脑恶性肿瘤中仍有较多应用<sup>[10]</sup>。

## 2 抗 Her 家族靶向治疗

人类表皮生长因子受体(Her)家族中酪氨酸激酶受体包括四种跨膜蛋白,分别为 Her-1、Her-2、Her-3 及 Her-4,这四种蛋白错综复杂的相互作用及协同,与许多恶性肿瘤的发生、发展及预后密切相关<sup>[11]</sup>。

### 2.1 针对 Her-2 靶向治疗

Her-2 是结合在细胞表面的受体酪氨酸激酶,由原癌基因编码。Her-2 阳性表达在乳腺癌中的比例约为 20%~30%,是乳腺癌预后差的表现之一。

#### 2.1.1 曲妥珠单抗

约有 20%~30%乳腺癌为 Her-2 过表达型,该基因的强阳性表达是判断乳腺癌恶性程度、复发危险度的重要指标之一,曲妥珠单抗是第一个运用于乳腺癌抗 Her-2 治疗的单克隆抗体,该靶向药物的上市,使该类型乳腺癌患者得到了显著的生存获益<sup>[12]</sup>;该药的作用机制主要表现在可与 Her-2 受体胞外区域结合,干扰二聚体形成,抑制促分裂原活化蛋白激酶(MARK)活性和磷脂酰肌醇激酶(PI3K)及 Akt 的活性,最终导致原癌基因失活,抑制癌症发生<sup>[13]</sup>。在 Her-2 过表达亚型的乳腺癌中,现治疗方案多建议使用针对此靶点的曲妥珠单抗联合化疗的治疗手段,2013 年 NCCN 指南建议的化疗方案包括 AC 序贯 TH 方案,AC 序贯 T, TCH 等治疗方案,目前 NCCN 指南更将其纳入乳腺癌新辅助化疗方案中供临床选择。曲妥珠单抗靶向药物治疗是乳腺癌研究领域的里程碑式的进展;这也是基于许多临床试验共同验证的结果;NSABP-31 和 N9831 研究<sup>[14,15]</sup>即针对 Her-2 阳性乳腺癌患者中,通过化疗是否联合靶向药物,将试验人群分为 AC 序贯 TH 方案组和 AC 序贯 T 方案,结果显示化疗联合靶向治疗组的 DFS 和 OS 均有显著性提高,局部复发风险降低 50%( $P<0.001$ ),并且 N9831 试验指出 AC 序贯 TH 方案可作为 Her-2 阳性乳腺癌患者的标准化疗方案。众所周

知,赫赛汀药物治疗中最主要的不良反应为心脏毒性,故对心脏功能差及老年患者,BCIRG006<sup>[15]</sup>研究结果除在验证赫赛汀治疗地位的以外,还比较了不含蒽环的化疗方案TCH(紫杉醇+卡铂+赫赛汀)与含蒽环化疗方案(AC序贯TH)组,结果显示曲妥珠单抗治疗组可使早期乳腺癌复发风险降低36%~52%,死亡风险降低33%。曲妥珠单抗联合紫杉醇治疗晚期乳腺癌,其中位生存期也可明显延长10个月。关于赫赛汀使用年限问题,HERA临床试验<sup>[16]</sup>也给出了答案,将完成4周期辅助化疗的Her-2阳性乳腺癌患者随机分为三组:赫赛汀治疗1年组、赫赛汀治疗2年组、观察组,随访4年结果显示2年组较1年组并未显示出明显的生存获益,故现有指南仍推荐,赫赛汀1年治疗为其标准治疗年限。在新辅助治疗上,NOAN临床试验具有一定代表性;该试验入组人群主要为Her-2阳性局部晚期乳腺癌或炎性乳腺癌患者共236例,按照化疗联合靶向治疗与单纯化疗分组,结果指出在联合靶向药物组,pCR率及生存获益均有明显改善。对于小病灶Her-2阳性乳腺癌,目前一项正在进行的ATEMPT研究<sup>[17]</sup>(TBCRC033)探讨T-DM1对比每周应用紫杉醇和曲妥珠单抗的临床疗效。对于小病灶( $\leq 2\text{cm}$ )Her-2阳性乳腺癌,现众多学者仍在探索以最小毒性的有效治疗取得更好的治疗效果。当然,在精准医学发展的大背景下,许多新的问题也引发我们更多思考:①能否免除蒽环类药物的使用?②缩短曲妥珠单抗给药时间为6个月给药是否可以?期望正在进行的PERSEPHONE研究能为我们提供些许解答。

### 2.1.2 帕妥珠单抗

帕妥珠单抗是一种人源化的单克隆抗体,与曲妥珠单抗不同的是,该药主要与Her-2受体胞外结构域Ⅱ区结合,从而对不同靶点实行双重阻断,达到对肿瘤细胞更加精准的靶向治疗。CLEOPATRA研究<sup>[18,19]</sup>主要是针对行新辅助化疗的人群,该研究比较了TH(多西他赛+曲妥珠单抗)、THP(多西他赛+曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)或HP(曲妥珠单抗+帕妥珠单抗)、TP(多西他赛+帕妥珠单抗)方案的新辅助疗效。在该研究中,417例Her-2阳性(均通过免疫组化或荧光原位杂交验证)的乳腺癌患者(Ⅱ期或Ⅲ期,包括局部进展)随机接受术前TH、THP、HP或TP 4个周期的新辅助治疗,显示THP治疗组获得的

pCR率(45.8%)显著性高于TH组( $P=0.01$ )和TP组( $P=0.00$ )。故帕妥珠单抗于2013年9月被FDA批准为高风险的早期乳腺癌的新辅助药物,其主要目标仍是提高pCR率,DFS和OS结果尚需长期随访获得。同时,也有研究<sup>[20]</sup>指出,在曲妥珠单抗治疗失败的转移性乳腺癌中加用帕妥珠单抗,其临床获益率也可达40%左右;提示双靶向药物联合化疗可能是晚期乳腺癌的福音。NeoALTTO研究<sup>[21]</sup>中的三组试验人群:①拉帕替尼联合紫杉醇;②曲妥珠单抗联合紫杉醇;③拉帕替尼联合曲妥珠单抗及紫杉醇。结果发现三组pCR率分别为24.7%、29.5%、51.3%( $P=0.00$ );2014年ASCO公布ALTTO结果显示,Her-2阳性早期乳腺癌辅助治疗中,曲妥珠单抗联合或序贯拉帕替尼未带来DFS和OS获益,且不良反应增加。到目前为止,拉帕替尼尚无在Her-2阳性早期乳腺癌辅助治疗中应用的适应症,后续期待帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗的双靶向辅助研究结果的公布。并且,从经济学角度出发,高额的经济负担也阻碍了其临床使用。

### 2.1.3 曲妥珠单抗克隆抗体-DM1

2013年2月,美国FDA批准Her-2阳性乳腺癌靶向药物T-DM1,主要用于治疗Her-2受体阳性的转移性乳腺癌和晚期病人,它是一种将曲妥珠单抗和美登素类细胞毒药物相互偶联的新型靶向药物<sup>[22]</sup>,它不仅具有曲妥珠单抗的靶向治疗作用及细胞毒药物的抗肿瘤作用,更能促进细胞毒药物与Her-2受体细胞表面结合而增强抗肿瘤活性,降低不良反应。EMILIA<sup>[23,24]</sup>报道了针对接受过赫赛汀联合化疗的Her-2阳性局部晚期或转移性乳腺癌患者采用T-DM1或希罗达联合拉帕替尼(XL)治疗结果,T-DM1显著性延长了患者的中位无疾病进展时间(9.6个月vs 6.4个月);并且随访2年后观察,T-DM1组的中位生存明显高于XL组(65.4% vs 47.5%)。这使T-DM1成为Her-2阳性转移性乳腺癌在赫赛汀治疗失败后的最优选择。ASCO将这一新型药物的批准列为2013年度临床肿瘤领域的重大进展;目前T-DM1在中国尚未上市,大型临床试验针对其不良反应评估尚需验证。

### 2.1.4 对HER家族的多靶点抑制药物

拉帕替尼<sup>[25]</sup>是一种小分子表皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂,可同时抑制Her-1和Her-2的双靶点,



通过竞争性结合 Her-1 和 Her-2 在细胞内的结合位点, 双重阻碍酪氨酸激酶, 阻止肿瘤细胞磷酸化, 阻断 PI3K-AKT 细胞通路, 最终导致肿瘤细胞的凋亡。结合其本身为小分子特点, 对晚期乳腺癌的脑转移患者, 可有效穿透血脑屏障, 因此可用于晚期乳腺癌患者; 有研究证实<sup>[26]</sup>, 即使是抗 Her-2 治疗失败的晚期乳腺癌患者, 拉帕替尼的临床获益率仍为 8%。在与抗血管生成对比研究方面, EGF103890 临床试验比较了口服拉帕替尼与使用贝伐单抗联合治疗用于晚期乳腺癌的疗效, 其结果显示: 联合用药的临床获益率可达 34%; 在新辅助治疗的相关研究 Neo-ALLTO、CALGB-40601 等临床试验也证实, 双靶向药物联合紫杉醇化疗, 使病理完全缓解率提高 47%~56%。上述结果启发我们: 针对特异性传导通路的多靶点抑制是恶性肿瘤治疗的新思路。

## 2.2 抗 EGFR 药物

吉非替尼是 EGFR 的酪氨酸激酶抑制剂, 在小细胞肺癌的治疗中占据举足轻重的位置; 在乳腺癌治疗方面, 有学者指出<sup>[27]</sup>, 吉非替尼联合内分泌治疗对乳腺癌无进展生存及临床受益率均有所提高, 但尚需大样本的数据深入探讨。

西妥昔单抗是人鼠源的单克隆抗体, 与 EGFR 具有很高的亲和性, 通过与 EGFR 结合来降低 EGFR 的表达, 在三阴性乳腺癌的研究中有所报道<sup>[28]</sup>。

## 3 其他分子靶向药物

环氧合酶-2(COX-2)选择性抑制剂在恶性肿瘤中的发病机制尚不完全明了; 其机制主要集中在以下几方面: ①诱导基因组不稳定性发生, 促使原癌基因激活, 抑癌基因凋亡<sup>[29]</sup>。②促进恶性肿瘤细胞增殖, 与其他生长因子协同诱导, 如血管内皮生长因子(VEGF)、缺氧诱导因子(HIF)、基质金属蛋白酶(MMP)等; ③其代谢产物前列腺素 E2(PGE2)等能直接促进血管内皮细胞增殖, 促进恶性肿瘤的生长和转移<sup>[28]</sup>。

研究表明<sup>[30]</sup>, COX-2 抑制剂(NSAIDs)具有抗肿瘤活性; 其主要包括非选择性和选择性抑制剂, 非选择性抑制剂因副作用较大在恶性肿瘤研究中较少, 选择性抑制剂 NS-398 与化疗药物阿霉素的联合使

用可表现为协同作用, 使细胞凋亡明显增加、抗凋亡蛋白表达明显下降<sup>[31]</sup>。COX-2 抑制剂在恶性肿瘤作用机制复杂, 针对该靶点的研究愈来愈多, 期待大样本的数据更新及指导。

现阶段, 针对 Her-2 靶点的分子治疗在乳腺癌靶向治疗仍占有主导地位, 规范的 1 年赫赛汀治疗可显著、改善 Her-2 阳性乳腺癌患者 DFS 和 OS, 在新辅助化疗阶段, 无论是联合化疗、还是双靶向治疗, 众多研究结果均显示有良好的 pCR 率, 也可延长晚期乳腺癌患者生存时间, 在临床应用中已成为不可或缺的治疗手段之一。目前, 靶向药物研究较多, 对于乳腺癌的靶向治疗, 需综合考虑并结合循证医学证据为患者提供个体化的全面治疗方案。

## 参考文献:

- [1] Balazs BI, Tusso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations[J]. Perm J, 2015, 19(2): 48-79.
- [2] Folkman J, Merler E, Abernathy C, et al. Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis[J]. J Exp Med, 1971, 133(2): 275-288.
- [3] Fukumura D, Duda DG, Munn LL, et al. Tumor microvasculature and microenvironment: novel insights through intravital imaging in pre-clinical models [J]. Microcirculation, 2010, 17(3): 206-225.
- [4] Amit L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. The impact of Bevacizumab (Avastin) on survival in metastatic solid tumors-a meta-analysis and systematic review[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e51780.
- [5] Ogata H, Kikuchi Y, Natori K, et al. Liver metastasis of a triple-negative breast cancer and complete remission for 5 years after treatment with combined Bevacizumab/Paclitaxel/Carboplatin case report and review of the literature [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(42): e1756.
- [6] 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): 4966-4972.
- [7] Miles DW, de Haas SL, Dirix LY, et al. Biomarker results from the AVADO phase 3 trial of first-line bevacizumab plus docetaxel for HER2-negative metastatic breast cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 108(5): 1052-1060.
- [8] Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete re-

- sponse rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(1): 13-21.
- [9] Huang HX, Zheng YY, Zhu JH, et al. An updated meta-analysis of fatal adverse events caused by bevacizumab therapy in cancer patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89960.
  - [10] Bonifazi M, Rossi M, Moja L, et al. Bevacizumab in clinical practice: prescribing appropriateness relative to national indications and safety[J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 117-124.
  - [11] Eroglu Z, Tagawa T, Somlo G, et al. Human epidermal growth factor receptor family-targeted therapies in the treatment of her2-overexpressing breast cancer[J]. *Oncologist*, 2014, 19(2): 135-150.
  - [12] Figueroa-Magalhães MC, Jelovac D, Connolly RM, et al. Treatment of HER2-positive breast cancer[J]. *Breast*, 2014, 23(2): 128-136.
  - [13] Boekhout AH, Beijnen JH, Schellens JH, et al. Trastuzumab[J]. *Oncologist*, 2011, 16(6): 800-810.
  - [14] Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NS-ABP B-31[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3366-3373.
  - [15] Perez EA, Press MF, Dueck AC, et al. Immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization assessment of HER2 in clinical trials of adjuvant therapy for breast cancer (NCCTG N9831, BCIRG 006, and BCIRG 005) [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(1): 99-108.
  - [16] Dowsett M, Procter M, McCaskill-Stevens W, et al. Disease-free survival according to degree of Her2 amplification for patients treated with adjuvant chemotherapy with or without 1 year of trastuzumab; the HERA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 2962-2969.
  - [17] O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C, et al. Efficacy of adjuvant trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive early breast cancer and tumors  $\leq 2$ cm; a meta-analysis of the randomized trastuzumab trials[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(24): 2600-2608.
  - [18] Miles D, Baselga J, Amadori D, et al. Treatment of older patients with HER2-positive metastatic breast cancer with pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel; subgroup analyses from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial (CLEOPATRA)[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 142(1): 89-99.
  - [19] Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6): 461-471.
  - [20] Mendes D, Alves C, Afonso N, et al. The benefit of HER2-targeted therapies on overall survival of patients with metastatic HER2-positive breast cancer - a systematic review[J]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 140.
  - [21] Carey LA, Berry DA, Cirincione CT, et al. Molecular heterogeneity and response to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2 targeting in CALGB 40601, a randomized phase III trial of paclitaxel plus trastuzumab with or without lapatinib [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(6): 542-549.
  - [22] Girish S, Gupta M, Wang B, et al. Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(5): 1229-1240.
  - [23] Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 113-119.
  - [24] Vogel C, Chan A, Gril B, et al. Management of ErbB2-positive breast cancer: insights from preclinical and clinical studies with lapatinib[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 40(11): 999-1013.
  - [25] Opdam FL, Guchelaar HJ, Beijnen JH, et al. Lapatinib for advanced or metastatic breast cancer[J]. *Oncologist*, 2012, 17(4): 536-542.
  - [26] Osborne CK, Neven P, Dirix LY, et al. Gefitinib or placebo in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive metastatic breast cancer: a randomized phase II study[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(5): 1147-1159.
  - [27] Baselga J, Gómez 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): 2586-2592.
  - [28] Fordyce C, Fessenden T, Pickering C, et al. DNA damage drives an actin a-dependent induction of COX-2 in premalignant cells and lesions [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(2): 190-201.
  - [29] Yoon AR, Stasinopoulos I, Kim JH, et al. COX-2 dependent regulation of mechanotransduction in human breast cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(3): 430-437.
  - [30] Gurpinar E, Grizzle WE, Piazza GA, et al. NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1104-1113.
  - [31] Zatelli MC, Molè D, Tagliati F, et al. Cyclo-oxygenase 2 modulates chemoresistance in breast cancer cells involving NF-kappaB[J]. *Cell Oncol*, 2009, 31(6): 457-465.