

三阴性乳腺癌的分子分型及靶向治疗进展

秦 岩^{1,2}, 石 岩^{1,2}, 赵明慧¹, 宋 磊¹, 梁月勉¹, 王小磊¹, 杨 琳¹

(1. 河北大学附属医院, 河北 保定 071000; 2. 河北省放化疗机制与规程研究重点实验室, 河北 保定 071000)

摘 要:三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)具有高度侵袭性,组织学分级较高,易发生早期复发转移,对于内分泌治疗及 HER2 靶向治疗往往不敏感。因此准确识别三阴性乳腺癌有效靶点及积极研制新型靶向治疗药物是临床科研中亟待解决的问题。全文就三阴性乳腺癌的分子分型及靶向治疗最新进展作一综述。

关键词:三阴性乳腺癌;分子分型;靶向治疗

中图分类号:R737.9 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2017)11-1027-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.11.B019

Progress in Molecular Type and Targeted Therapy in Triple-negative Breast Cancer

QIN Yan^{1,2}, SHI Yan^{1,2}, ZHAO Ming-hui¹, et al.

(1. Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China; 2. The Key Laboratory of Hebei Province, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Triple-negative breast cancers (TNBC) usually present higher histological grade; are highly invasive and prone to metastasis at the early stage. TNBC are often not sensitive to endocrine therapy and HER2-targeted therapy. So it is crucial to accurately identify novel therapeutic targets and to develop new targeted drugs for TNBC. In this paper, the molecular classification and targeted therapy of TNBC are reviewed.

Subject words: triple-negative breast cancer; molecular classification; targeted therapy

三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancers, TNBC)是指雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因素受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)表达均为阴性的肿瘤,与非三阴性乳腺癌不同, TNBC具有高度侵袭性,组织学分级较高,易发生早期复发转移,对于内分泌治疗及HER-2靶向治疗往往不敏感。因此准确识别三阴性乳腺癌有效靶点及积极研制新型靶向治疗药物是临床科研中亟待解决的问题。本文就三阴性乳腺癌的分子分型及靶向治疗最新进展作一综述。

1 三阴性乳腺癌分子学分类

近年来,随着三阴性乳腺癌的分类研究的深

入^[1,2],有研究发现在乳腺癌分子亚型中存在基因变异^[3],乳腺癌基因组学进一步的研究发现新的乳腺癌驱动突变基因^[4]。Curtis等^[5]利用基因表达谱可将三阴乳腺癌进一步分型以期获得最大的临床效果。Lehmann等^[6]通过对3247例乳腺癌患者的基因表达谱进行研究,将三阴乳腺癌分为7类:基底细胞样1(basal-like 1, BL1)、基底细胞样2(basal-like 2, BL2)、免疫调节(immunomodulatory, IM)、间充质样细胞(mesenchymal, M)、间充质样干细胞(mesenchymal stem-like, MSL)、管腔雄激素受体类(luminal androgen receptor, LAR)和其他不稳定集群(UNS)。根据基因表达类似程度进一步缩小为四种亚型:BL1和BL2、IM、M和MSL、LAR亚型。

1.1 BL1、BL2 亚型

乳腺基底细胞即位于乳腺基底部位的细胞,紧邻基底膜。基底细胞样肿瘤的命名是由于在正常基底/肌上皮乳腺细胞中发现包括高分子量的基底细胞角蛋白(CK;CK5/6,CK14和CK17)等基因的表达^[7]。基底样乳腺癌往往发生于年轻患者,常常存在

基金项目:国家自然科学基金(31301143)

通讯作者:石岩,主治医师,硕士;河北大学附属医院,河北省放化疗机制与规程研究重点实验室,河北省保定市莲池区裕华东路212号(071000);E-mail:11651735@qq.com

收稿日期:2017-01-11; **修回日期:**2017-02-07

TP53 突变,组织学分级高,侵袭能力强^[8]。BL1 亚型含有大量的细胞分裂通路成分以及 DNA 损伤应答(ATR/BRCA)通路。BL2 亚型包含很多生长因子信号通路,包括表皮生长因子通路、神经生长因子通路、MET 通路、Wnt 基因/ β -链蛋白通路及 IGF1R 通路)、以及糖酵解、糖异生和肌上皮标志物 TP63 和 MME 的表达。

1.2 IM 亚型

三阴性乳腺癌的 IM 亚型富含参与免疫细胞生理过程的基因^[6],包括免疫细胞和细胞因子信号,如 1 型辅助性 T 细胞(Th1),2 型辅助性 T 细胞(Th2),自然杀伤细胞(NK),B-细胞受体和树突状细胞通路,参与抗原加工、提成的基因及重要的免疫通路信号,如 B 细胞中核因子 κ 多肽基因、肿瘤坏死因子(TNF)及 Janus 激酶/信号转导、转录通路的激活均增强。研究发现,三阴性乳腺癌 IM 亚型预后良好^[9]。三阴性乳腺癌是否与免疫炎症反应相关及含有内在免疫基因表达的三阴性乳腺癌是否有特定的基因损伤模式,仍有待进一步探究^[10]。

1.3 M 和 MSL 亚型

三阴性乳腺癌的 M 和 MSL 亚型,其特点是含有大量涉及细胞运动、分化及生长的通路以及涉及上皮-间质转化(EMT)相关基因,如无翅型 MMTV 整合位点家族(WNT),间变性淋巴瘤激酶(ALK)和转化生长因子 β (TGF- β)信号通路^[8]。然而,与 M 亚型不同的是,MSL 亚型还包括其有关生长因子信号传导通路的基因,如磷酸肌醇代谢、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor,EGFR)、血小板衍生生长因子、G-蛋白偶联受体和胞外信号调节激酶 1 和 2。MSL 亚型细胞增殖相关基因及 claudin3、4、7 表达水平较低,可能与乳腺癌 claudin-low 亚型有关。claudin-low 肿瘤往往间充质干细胞基因高表达,EMT 相关基因表达较高,可能来源于乳腺干细胞^[11]。

1.4 LAR 亚型

80 年代中期,Bryan 等^[12]首次发现了雄激素受体(AR)在乳腺癌中的表达。LAR 亚型在三阴性乳腺癌中表达多种不同的基因,尽管此型 ER 阴性,但富含各种激素调节通路,如类固醇合成、吡啶代谢、雄激素/雌激素代谢。LAR 亚型中高表达雄激素受体(androgen receptor,AR),mRNA 表达水平上约是其

他三阴性乳腺癌亚型的 9 倍,免疫组化染色强度约是其他三阴性乳腺癌亚型的 10 倍。有报道称比卡鲁胺 2 期临床试验结果表明约有 12%的 ER-PR-的乳腺癌患者表达 AR,其中将近 19%的患者临床获益^[13],表明三阴性乳腺癌中可能存在 AR 通路激活的亚组,在治疗干预方面具有显著性优势。因此亟需进行进一步的试验和研究以证实 AR 激活及敏感性的性质以及与三阴性乳腺癌其他分子亚型之间的关系。

2 三阴性乳腺癌生物标志物及靶向治疗

激素受体阳性的乳腺癌经内分泌治疗,如他莫昔芬、芳香化酶抑制剂或卵巢切除治疗后可获得良好的预后^[14]。然而三阴性乳腺癌由于缺乏激素受体及 HER-2 的表达,内分泌治疗及靶向治疗并不是最佳治疗方法,全身化疗虽可使三阴性乳腺癌患者生存获益,但毒性反应重,部分患者无法耐受,因此需要进一步研究以发现可用于评价治疗效果的生物标志物,开发新的靶点及靶向药物,以期减小毒性反应,降低疾病进展风险,促进三阴性乳腺癌患者的个体化治疗^[15,16]。

2.1 雄激素受体

AR 在约 70%乳腺癌患者中表达,与 ER 的表达显著性相关。约 75%ER 表达阳性的乳腺癌患者中有 AR 的表达,ER 表达阴性的乳腺癌患者中仅有 32%有 AR 的表达^[17]。在 ER 阳性乳腺癌中,AR 抑制细胞增殖活性。有趣的是,在 ER 阴性乳腺癌中,AR 可以雄激素依赖性的方式促进肿瘤发生^[18]。AR 通过直接转录诱导 WNT7B 和 HER3,介导 WNT 和 HER-2 信号通路的依赖性配体激活。特定靶向 AR 的药物比卡鲁胺在体内可抑制双氢睾酮刺激的 ER 阴性/HER-2 阳性肿瘤的生长^[19]。目前 AR 抑制剂在乳腺癌患者身上的效果仍未知,仅有体外实验结果显示,恩扎鲁胺对于 AR 阳性表达的三阴性乳腺癌细胞株有显著性生长抑制作用^[20]。

2.2 EGFR

EGFR 是 I 型跨膜酪氨酸激酶受体。研究发现 EGFR 在多种实体瘤的生长和浸润中发挥了重要作用^[21]。EGFR 信号转导通路是潜在的抗癌靶点,目前已开发多种特异性靶向 EGFR 药物。EGFR 在三阴性乳腺癌中过表达,与患者生存呈显著性负相关,是

靶向治疗中的又一靶点^[22]。目前在临床应用的两种 EGFR 抑制剂:单克隆抗体和小分子酪氨酸激酶抑制剂^[23]。其中,西妥昔单抗是一种嵌合性单克隆抗体,可特异性结合 EGFR 胞外结构域抑制其活性。在预临床试验中,与化疗药物联合使用或单独使用西妥昔单抗可以显著性抑制三阴性乳腺癌的生长^[24]。最近完成的临床试验研究在转移性三阴性乳腺癌中西妥昔单抗与铂类药物联合应用的临床效果。TBCRC001 试验中,单独使用西妥昔单抗和与卡铂联合治疗的缓解率分别为 6%和 17%^[25]。BALI-1 试验表明,西妥昔单抗与顺铂联合应用可将三阴性乳腺癌患者的总体有效率从原来的 10%提高到 20%^[26]。另最新临床试验研究使用西妥昔单抗联合他莫昔芬治疗三阴性乳腺癌患者可以增加 EGFR 表达阳性患者中他莫昔芬的治疗敏感性^[27]。然而,这种联合治疗仅轻度提高了患者的无病生存期及总生存期。以上研究结果表明西妥昔单抗可能并不抑制其靶点,EGFR 的激活是配体非依赖性,还存在其他生长因子通路,或 EGFR 表达水平并不表示肿瘤依赖该通路^[28]。

2.3 VEGF/R

血管生成在乳腺癌的发生、侵袭和转移中发挥重要作用,与非三阴性乳腺癌相比,TNBCs 的 VEGF 表达水平显著升高,均与预后不良有关^[29]。许多因素参与了 VEGF 的生成。缺氧诱导产生 VEGF 是通过与缺氧诱导因子 1(HIF1)的结合介导的,此外许多生长因子和细胞因子同样可以刺激 VEGF 产生,包括表皮生长因子、转化生长因子、胰岛素样生长因子、白细胞介素 1 α 和白细胞介素 6。VEGFR 是 TNBCs 的另一种潜在靶点,由 3 种膜结合的酪氨酸激酶跨膜糖蛋白。虽然目前没有任何临床前数据表明,靶向 VEGFR 可使 TNBCs 临床获益,但从 II 期试验数据初步证实,VEGFR 抑制剂舒尼替尼单药治疗在先前治疗转移性乳腺癌总体有效率 11%,而在 TNBCs 中达到 15%^[30]。然而 III 期临床试验研究中舒尼替尼联合卡培他滨并没有提高 TNBCs 的无病进展期^[31]。同样在 BEATRICE III 期临床试验中贝伐单抗联合辅助化疗在无疾病进展生存期方面也无明显改善^[32]。最新研究体外实验结果显示 VEGFR2 的抑制剂 SKLB646 可以抑制三阴性乳腺癌移植瘤的生长,同时可以抑制三阴性乳腺癌细胞的迁移和浸润^[33]。

这些实验表明 VEGFR 抑制剂可能在转移性 TNBCs 中,尤其是对化疗耐药肿瘤中起作用,具体的机制及临床试验仍需进一步的探讨研究。

2.4 FGFR

靶向成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor,FGFR)已在部分三阴性乳腺癌预临床试验中显示出良好前景,特别是当该受体扩增或突变^[34,35]。FGFR1 扩增发生在大约 10%乳腺癌和约 9%三阴性乳腺癌^[36]。FGFR2 扩增比较罕见,发生在约 1%~2%乳腺癌和 2%~4%三阴性乳腺癌^[37]。临床前研究表明,FGFR1 扩增或 FGFR2 和 FGFR4 突变的细胞系组成性激活对 FGFR 的 ATP 竞争性抑制剂 PD173074 敏感^[37]。除了基因改变,Basal-like 三阴性乳腺癌细胞系表达自分泌 FGF2 信号通路也是通过单克隆抗体靶向治疗方向之一^[38]。FGFR 诱导炎症趋化因子配体 1 (CX3CL1) 招募趋化因子受体 1 (CX3CR1),从而表达巨噬细胞,导致血管生成增加。肿瘤微环境对肿瘤进展过程中发挥重要作用,其中 FGFR 通路不可或缺。将近 12%三阴性乳腺癌患者会发生 FGFRs (FGFR1,9%,FGFR2,2%)的改变,提示这样的患者可能会是进行 FGFR 靶向治疗的最佳人选,但是相关临床试验有待于进一步证实^[39]。

2.5 PI3K/AKT/mTOR

研究发现 TNBCs 中 P53、PI3K 和 PTEN 基因突变率高,Montero 等^[40]发现在部分 TNBCs 多种酪氨酸激酶受体共激活以及 PI3K / AKT / mTOR 信号通路和 MAPK / ERK 信号通路激活。mTOR 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,以 mTORC1 和 mTORC2 两种复合物形式存在,通过 PI3K / AKT 信号通路调节。mTORC1 由 mTOR、mLST8 (mammalian LST8),PRAS40 和 raptor 构成。该复合物活化的下游效应与细胞转化相关,其过表达与肿瘤预后不良有关^[41]。mTORC2 包括 mTOR、mLST8、MAPK 相关蛋白 1 (mSIN1)及 rictor(rapamycin insensitive companion of mTOR),mTORC2 可通过调节整合素链接激酶促进 AKT 的磷酸化^[42-44]。研究发现,mTOR 抑制剂在 TNBCs 治疗中发挥重要作用^[45]。体外实验证实 mTORC1 和 mTORC2 抑制剂可以有效封闭 PI3K/AKT/mTOR 信号通路发挥抑制乳腺癌的作用^[46]。一项 II 期临床试验结果表明,mTOR 抑制剂与标准化疗方案联合应用治疗三阴性乳腺癌,总体缓解时间延长了 12

周,并且患者的耐受良好^[47]。最新研究结果显示TORC1/TORC2抑制剂,比如AZD2014可以封闭mTOR复合体以及AKT的激活,目前正在进行临床试验的证实^[48]。

乳腺癌是危害妇女生命的一种复杂的异质性疾病,根据分子分型的不同可将其划分成不同的亚型。近年来,靶向治疗被用于乳腺癌及其他肿瘤的治疗。但是,与其他乳腺癌亚型不同,由于缺乏确切的靶点,治疗三阴性乳腺癌成为临床上一个亟待解决的难题。探讨三阴性乳腺癌中的生物标志物及新的靶点,研发新的靶向药物,有望从根本上提高三阴性乳腺癌的总体生存率。

参考文献:

- [1] Burstein MD, Tsimelzon A, Poage GM, et al. Comprehensive genomic analysis identifies novel subtypes and targets of triple-negative breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(7):1688-1698.
- [2] Jézéquel P, Loussouarn D, Guérin-Charbonnel C, et al. Gene-expression molecular subtyping of triple-negative breast cancer tumours: importance of immune response[J]. Breast Cancer Res, 2015, 17: 43.
- [3] The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2012, 490(7418):61-70.
- [4] Shah SP, Roth A, Goya R, et al. The clonal and mutational evolution spectrum of primary triple-negative breast cancers[J]. Nature, 2012, 486(7403):395-399.
- [5] Curtis C, Shah SP, Chin SF, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups[J]. Nature, 2012, 486(7403):346-352.
- [6] Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7):2750-2767.
- [7] Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, et al. Basal cytokeratins and their relationship to the cellular origin and functional classification of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2005, 7(4):143-148.
- [8] Alluri P, Newman LA. Basal-like and triple-negative breast cancers: searching for positives among many negatives[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2014, 23(3):567-577.
- [9] Yadav BS, Chanana P, Jhamb S. Biomarkers in triple negative breast cancer: a review[J]. World J Clin Oncol, 2015, 6(6):252-263.
- [10] Prat A, Adamo B, Cheang MC, et al. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer[J]. Oncologist, 2013, 18(2):123-133.
- [11] Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(5):R68.
- [12] Bryan RM, Mercer RJ, Bennett RC, et al. Androgen receptors in breast cancer[J]. Cancer, 1984, 54(11):2436-2440.
- [13] Gucalp A, Tolaney S, Isakoff SJ, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with androgen receptor positive, hormone receptor negative metastatic breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(19):5505-5512.
- [14] Sethi S, Sarkar FH, Quratulain A, et al. Molecular markers of epithelial-to-mesenchymal transition are associated with tumor aggressiveness in breast carcinoma [J]. Transl Oncol, 2011, 4(4):222-226.
- [15] Li CY, Zhang S, Zhang XB, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of triple-negative breast cancer (TNBC) in Chinese patients: a retrospective study[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6):3779-3784.
- [16] Maka VV, Pancha H, Shukla SN, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of triple-negative breast cancer: single institute experience[J]. Gulf J Oncolog, 2016, 1(20):38-44.
- [17] Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. J natl cancer Inst, 2014, 106(1):djt319.
- [18] Doane AS, Danso M, Lal P, et al. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen[J]. Oncogene, 2006, 25(28):3994-4008.
- [19] Ni M, Chen Y, Lim E, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer[J]. Cancer Cell, 2011, 20(1):119-131.
- [20] Thakkar A, Wang B, Picon-Ruiz M, et al. Vitamin D and androgen receptor-targeted therapy for triple-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 157(1):77-90.
- [21] Brand TM, Iida M, Li C, et al. The nuclear epidermal growth factor receptor signaling network and its role in cancer[J]. Discov Med, 2011, 12(66):419-432.
- [22] Costa R, Shah AN, Santa-Maria CA, et al. Targeting epidermal growth factor receptor in triple negative breast cancer: new discoveries and practical insights for drug development[J]. Cancer Treat Rev, 2017, 53:111-119.
- [23] Burness ML, Grushko TA, Olopade OI. Epidermal growth factor receptor in triple-negative and basal-like breast cancer: promising clinical target or only a marker[J]. Cancer J, 2010, 16(1):23-32.
- [24] Brand TM, Iida M, Dunn EF, et al. Nuclear epidermal growth factor receptor is a functional molecular target in

- triple-negative breast cancer [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5):1356–1368.
- [25] 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):2615–2623.
- [26] 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.
- [27] Nechushtan H, Vainer G, Stainberg H, et al. A phase 1/2 of a combination of cetuximab and taxane for “triple negative” breast cancer patients[J]. *Breast*, 2014, 23(4):435–438.
- [28] Hoadley KA, Weigman VJ, Fan C, et al. EGFR associated expression profiles vary with breast tumor subtype [J]. *BMC Genomics*, 2007, 8: 258.
- [29] Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(10): 1639–1646.
- [30] 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(11):1810–1816.
- [31] Crown JP, Diéras V, Staroslawska E, et al. Phase III trial of sunitinib in combination with capecitabine versus capecitabine monotherapy for the treatment of patients with pretreated metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(23):2870–2878.
- [32] Cameron D, Brown J, Dent R, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): primary results of a randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10):933–942.
- [33] Zheng MW, Zhang CH, Chen K, et al. Preclinical evaluation of a novel orally available SRC/Raf/VEGFR2 inhibitor, SKLB646, in the treatment of triple-negative breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(3):366–378.
- [34] Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J]. *Sci Signal*, 2013, 6(269):Pii.
- [35] Cerami E, Gao J, Dogrusoz U, et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data[J]. *Cancer Discovery*, 2012, 2(5):401–404.
- [36] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490(7418):61–70.
- [37] Turner N, Lambros MB, Horlings HM, et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets[J]. *Oncogene*, 2010, 29(14):2013–2023.
- [38] Sharpe R, Pearson A, Herrera-Abreu MT, et al. FGFR signaling promotes the growth of triple-negative and basal-like breast cancer cell lines both in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(16):5275–5286.
- [39] Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes[J]. *J Pathol*, 2014, 232(2):142–150.
- [40] Montero JC, Esparís-Ogando A, Re-Louhau MF, et al. Active kinase profiling, genetic and pharmacological data define mTOR as an important common target in triple-negative breast cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 33(2):148–156.
- [41] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13):2278–2287.
- [42] McAuliffe PF, Meric-Bernstam F, Mills GB, et al. Deciphering the role of PI3K/Akt/mTOR pathway in breast cancer biology and pathogenesis [J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10(suppl 3):S59–S65.
- [43] Basu B, Dean E, Puglisi M, et al. First-in-human pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the dual mTORC 1/2 inhibitor AZD2014[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15):3412–3419.
- [44] Gökmen-Polar Y, Liu Y, Toroni RA, et al. Investigational drug MLN0128, a novel TORC1/2 inhibitor, demonstrates potent oral antitumor activity in human breast cancer xenograft models[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 136(3): 673–682.
- [45] Chen L, Jin T, Zhu K, et al. PI3K/mTOR dual inhibitor BEZ235 and histone deacetylase inhibitor trichostatin A synergistically exert anti-tumor activity in breast cancer[J]. 2017 Jan 2. [Epub ahead of print]
- [46] Guichard SM, Curwen J, Bihani T, et al. AZD2014, an inhibitor of mTORC1 and mTORC2, is highly effective in ER+ breast cancer when administered using intermittent or continuous schedules [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(11):2508–2518.
- [47] Gonzalez-Angulo AM, Green MC, Murray JL, et al. Open label, randomized clinical trial of standard neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel followed by FEC(T-FEC) versus the combination of paclitaxel and RAD001 followed by FEC (TR-FEC) in women with triple receptor-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(6):1122–1127.
- [48] Basu B, Dean E, Puglisi M, et al. First-in-human pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the dual mTORC 1/2 inhibitor AZD2014 [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(15):3412–3419.