

Luminal B型乳腺癌的治疗及其靶点的研究进展

孙运坡 综述 应学翔, 何萍青 审校

上海交通大学附属第六人民医院普外科, 上海 200233

[摘要] 根据基因表达谱的不同, 乳腺癌被分成4种不同的亚型: 基底样型、人类表皮生长因子受体2(HER-2)过表达型、Luminal A型和Luminal B型。尽管Luminal型乳腺癌存在相似之处, 但研究发现Luminal A型和Luminal B型乳腺癌是两种不同的实体。Luminal B型乳腺癌激素受体低表达, 该类型乳腺癌预后相对较差, 对化疗及内分泌治疗的反应不同。该文回顾了Luminal B型乳腺癌对化疗及内分泌治疗不同反应的临床依据, 以及目前正在研究的新的治疗靶点。

[关键词] 乳腺癌; Luminal B型; 治疗; 靶点

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.07.011

中图分类号: R737.9 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)07-0555-06

Research progress of treatment and therapeutic target for Luminal B breast cancer SUN Yunpo, YING Xuexiang, HE Pingqing (Department of General Surgery, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Correspondence to: HE Pingqing E-mail: hpq0916@aliyun.com

[Abstract] Breast cancer can be classified into 4 intrinsic subtypes by gene expression profiling: basal-like, HER-2-positive, Luminal A and Luminal B. Although Luminal cancers share similarities, the studies showed that Luminal A and B breast cancers should be perceived as distinct entities. Luminal B breast cancer has lower expression of hormone receptors, and it also exhibits worse prognosis and has a distinct profile of response to chemotherapy and endocrine therapy. This review presented the available clinical evidence for chemotherapy and endocrine therapy patterns of response, and potential targets for treatment.

[Key words] Breast cancer; Luminal B subtype; Treatment; Target

迄今为止, 被公认的乳腺癌分子分型主要有4类: 基底样型、HER-2过表达型、Luminal A型和Luminal B型。由于基因分型在临床工作中难度较大, 2013年St. Gallen会议专家共识根据免疫组化指标对Luminal B型乳腺癌进行了重新定义为(1)人类表皮生长因子受体2(HER-2)阴性: ER阳性和HER-2阴性, 且至少符合以下1项, ①Ki-67高表达; ②PR阴性或低表达; ③多基因表达分析示高复发风险; (2)HER-2阳性: ER阳性, HER-2过表达或扩增, Ki-67和PR任何水平。这种分型方法使得乳腺癌的分类及分期更加具有合理性, 同时能更好地解释乳腺癌是一种具有高度异质性肿瘤这一概念, 为乳腺癌在临床中的判断及个体

化治疗提供非常重要的依据。

Ki-67抗原是细胞核内分裂增殖相关蛋白, 表达于细胞周期的G₁期、S期及G₂期, 而G₀期及其他细胞周期则不表达, 它的表达水平可以提示处于有丝分裂的细胞的数量, 是乳腺癌预后的一个独立的预测因子。HER-2由原癌基因*C-erbB2*编码, 为细胞生长因子受体(EGFR)家族中的成员之一, 在乳腺癌中的过表达提示肿瘤容易发生转移且预后不良。因Luminal B型乳腺癌具有HER-2阳性、Ki-67高表达等特点, 使得其与Luminal A型乳腺癌相比具有对内分泌治疗相对耐药、临床预后相对较差等更具侵略性的特点。

Jerjees等^[1]研究发现Ki-67的高表达(≥13%)及HER-2阳性与乳腺癌发病的年轻化、较高的组

织学等级和较差的预后有关。Ki-67的高表达者肿瘤相对较大, 进展相对较快及淋巴浸润, 而修复DNA损伤的标志物表达下降。HER-2阳性者与ER调节蛋白和E-cadherin的表达上调有关。Criscitiello等^[2]研究表明Luminal B型乳腺癌的复发率高与Ki-67的高表达有关。研究发现Luminal A型乳腺癌通过内分泌治疗显示出良好的临床结果, Luminal B型乳腺癌在诊断和治疗方面更复杂的类型^[3]。Inic等^[4]研究发现Luminal B型乳腺癌淋巴结转移率(51.4%)明显高于Luminal A型乳腺癌(10.7%), 两者差异有统计学意义($P<0.05$)。

Luminal B型乳腺癌在确诊后5年内复发率较高, 其复发转移的时间与HER-2过表达型及基底样型乳腺癌无明显差异^[5]。一项临床研究入组831例未经治疗的淋巴结阴性乳腺癌患者, 结果显示, Luminal B型乳腺癌与Luminal A型相比, 发生早期转移(<5年)的风险比为2.86, 晚期转移(>5年)的风险比为0.65^[5-6]。此外, Luminal B型乳腺癌易发生骨转移, 而肺转移相对少见。

1 Luminal B型乳腺癌与化疗

2015版NCCN指南对Luminal B型乳腺癌是否推荐化疗作出明确的阐述, 对原发肿瘤微浸润 ≤ 0.1 cm(pT_{1mic})、原发肿瘤 ≤ 0.5 cm(pT_{1a})及肿瘤大小0.6~1.0 cm(pT_{1b})可考虑给予辅助化疗; 原发肿瘤 >1 cm(pT_{1c} 、 pT_2 、 pT_3)或淋巴结阳性(指1个或多个同侧腋窝淋巴结有1个或多个 >2 cm的转移灶)者, 应给予辅助化疗。

SWOG 8814试验是将ER阳性淋巴结阳性的乳腺癌患者随机分成他莫昔芬组和他莫昔芬序贯化疗组, 研究结果同样显示RS高(≥ 31)的患者从化疗中获益($HR=0.59$, 95%CI: 0.35~1.01), 而RS低(≤ 18)的患者预后无明显差异^[7]。

在新辅助治疗研究中显示, Luminal B型乳腺癌与HER-2过表达型及三阴性乳腺癌相比, 显示出较低的pCR率^[8]。而当与Luminal B型乳腺癌相比较时, 结果是相互矛盾的, 与Luminal A型乳腺癌相比, Luminal B型乳腺癌的pCR率

高并不是在所有研究中都能得到这个结果^[9]。但是, 在Luminal B型乳腺癌中, 新辅助化疗对缩小肿瘤体积是明显有效的。能否达到pCR具有重要的预后参考价值。

EBCTCG最新研究显示, 由于Luminal B型乳腺癌定义的局限性, 尚不能确定Luminal B型乳腺癌对化疗的敏感性以及能否从特定的化疗方案中获益。低分化并不是ER阳性乳腺癌化疗敏感性的预测指标^[10]。St. Gallen会议专家一致认为, Luminal B型乳腺癌的化疗方案应包含蒽环类和紫杉类药物^[11]。

3项前瞻性随机试验—MINDACT、TAILORx和RxPONDER研究的是在ER阳性乳腺癌中, 基因标志在该类乳腺癌对辅助化疗是否获益中所起的预测作用^[12]。这些研究结果有待公布。

2 Luminal B型乳腺癌与内分泌治疗

一些研究表明, Luminal B型乳腺癌对内分泌治疗的敏感性相对较低, 尤其在化疗的情况下。BIG 1-98试验根据来曲唑和他莫昔芬的给药顺序不同分成4组, 结果显示, ER低表达组的DFS明显低于ER高表达组^[13]。

ATAC试验是一项服用5年他莫昔芬或阿那曲唑在绝经后激素受体阳性乳腺癌患者疗效和安全性的多中心、随机、开放的大型临床研究。结果显示OncotypeDX RS高(≥ 31)与Luminal亚型乳腺癌复发相关, 低、中、高RS3组不同人群的9年复发率分别为17.0%、28.0%、49.0%^[14]。BCIRG是一项多西他赛或氟尿嘧啶与多柔比星、环磷酰胺联合化疗方案对患者无疾病生存期、总体生存期及长期用药的安全性的研究, 该研究同时显示他莫昔芬对Luminal A和Luminal B型乳腺癌的治疗效果显著(Luminal B: $HR=0.44$; 95%CI: 0.32~0.61; $P<0.001$; Luminal A: $HR=0.15$; 95%CI: 0.07~0.33; $P<0.001$)^[15], 本研究并未对Luminal A和Luminal B型乳腺癌间进行对比分析。

免疫标志物的表达可以为预后提供参考信息, 在接受内分泌治疗的Luminal亚型乳腺癌

中, Ki-67表达的动态变化也能预测预后信息。

IMPACT试验结果显示, 术前接受2周内内分泌治疗后Ki-67表达水平增高者无复发生存率低($P=0.004$)^[16]。P024新辅助内分泌治疗研究表明, Ki-67的基线与肿瘤的复发风险密切相关($HR=1.3$; $95\%CI: 1.05\sim 1.50$; $P=0.01$)^[17]。阿那曲唑的新辅助治疗结果显示, Ki-67在Luminal A和Luminal B型乳腺癌中的表达均表现出相同程度的下降。然而, Luminal B型乳腺癌患者预后相对较差, 与Ki-67的高表达有关。

IMPACT研究显示, 在HER-2阳性患者中, 他莫昔芬的反应率为22.0%, 而阿那曲唑反应率为58.0%。BIG 1-98研究得出同样结论, 5年来曲唑单药治疗较他莫昔芬单药治疗显著延长DFS, 但未证实来曲唑与他莫昔芬的序贯治疗优于来曲唑单药(分别为 $P=0.58$ 和 $P=0.87$)^[18]。

3 Luminal B型乳腺癌的治疗靶点

3.1 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/mTOR信号转导通路

在Luminal B型乳腺癌中, PI3K信号转导通路的激活与内分泌治疗的原发和获得性耐药有关^[19]。尽管*PIK3CA*基因的突变频率较低, 但是PI3K在Luminal B型乳腺癌中更容易被活化。在ER阳性早期乳腺癌患者中, *PIK3CA*基因突变似乎与PI3K信号转导通路的激活无关; 在*PIK3CA*基因突变模型中, mTOR C1信号降低, 可以作为评估预后的指标。体外试验研究发现, *PIK3CA*基因突变与对他莫昔芬的敏感性有关^[20]。但是仍然不能确定PI3K阻断剂联合内分泌治疗可提高临床疗效。

mTOR抑制剂依维莫司是目前最新研发的药物, 它是雷帕霉素类似物。有研究将依维莫司联合来曲唑用于转移性乳腺癌和乳腺癌的新辅助治疗, 效果显著。在接受过芳香化酶抑制剂治疗的转移性乳腺癌中, 依维莫司联合他莫昔芬能够显著延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[21]。BOLERO-2研究将接受过非甾体类芳香化酶抑制剂治疗的转移性乳腺癌患者随机分成2组, 一组接受依维莫司联合依西美坦, 另一组接受依西美坦和安慰剂的治疗。

结果显示, 依维莫司联合依西美坦可显著延长PFS(PFS: 10.6个月 vs 4.1个月; $HR=0.36$; $95\%CI: 0.27\sim 0.47$; $P<0.001$)^[22], III期BOLERO-2试验的次要终点结果, 发现与单一使用依西美坦相比, 依维莫司联合依西美坦治疗可使OS延长4.4个月。所以, mTOR抑制剂联合内分泌治疗可能改善Luminal B型乳腺癌的预后。

目前尚无生物标志物可用来指导患者选用PI3K阻断剂。在BOLERO-2研究中, 最常见4个突变基因分别为*PIK3CA*(48.0%)、*CCND1*(31.0%)、*TP53*(23.0%)和*FGFR1*(18.0%), 不同的亚组均从依维莫司的治疗中获益。在PI3K或FGFR途径中有基因的改变, 或*CCND1*发生基因突变均能提高依维莫司的有效率($HR=0.27$; $95\%CI: 0.18\sim 0.41$)。然而, 目前还没有Luminal A和Luminal B型乳腺癌之间的研究。

一项最新研究表明, 在接受来曲唑联合依维莫司的新辅助治疗中, *PIK3CA*基因的突变可预测Ki-67的降低^[23]。

3.2 成纤维细胞生长因子(FGF)信号转导通路

在Luminal B型乳腺癌中, 16.0%~27.0%的患者存在*FGFR1*基因的扩增, 其与内分泌耐药机制和不良预后有关。10例转移性乳腺癌患者接受非选择性FGF阻断剂E-3810的治疗, 7例患者疗效显著^[24]。一项II期临床试验将另一种非选择性抑制剂多韦替尼用于治疗发生转移的Luminal B型乳腺癌, 9例患者病情处于稳定状态^[25]。目前还有一些研究, 在探索FGF阻断剂联合内分泌治疗的疗效。

3.3 胰岛素样生长因子(IGF)信号转导通路

IGF信号转导通路可激活PI3K/Akt/mTOR和Ras/Raf/MEK/ERK信号转导通路。在Luminal B型乳腺癌中, IGF和ER相互影响, 雌激素可以上调IGF-1和IGF-1受体(IGF-1R), IGF-1信号可加强雌激素的增殖作用, 这种相互作用与内分泌抵抗有关^[26]。他莫昔芬抵抗受到抗IGF-1R抗体的抑制。在Luminal B型乳腺癌中IGF阻断剂和内分泌治疗具有协同作用^[27]。

一项Ⅱ期随机临床试验研究, 将绝经后激素受体阳性的转移性乳腺癌患者给予Ganitumab或安慰剂联合氟维司群或依西美坦治疗, 结果显示, 在内分泌治疗中添加Ganitumab并不能改善临床转归(PFS: $HR=1.17$; 95%CI: $0.91 \sim 1.50$; $P=0.44$)^[28]。然而, 一个很有前景的治疗方案是mTOR抑制剂联合IGF阻断剂, 通过对mTOR的抑制下调IGF-1R介导的Akt的活化, 其具有相互协同作用^[29]。

3.4 细胞周期蛋白依赖性激酶途径

周期依赖激酶(CDK)的异常使细胞具有高度增殖的特点, 也与内分泌抵抗有关。在他莫昔芬治疗的患者中, 细胞周期蛋白D1和E1的高表达者临床效果较差。细胞周期蛋白E2的表达是Luminal B型乳腺癌的特点, 并且与短期内无远处转移生存有关。Luminal B型乳腺癌CCND1基因扩增的频率明显高于Luminal A型乳腺癌(58.0% vs 29.0%)^[30]。METABRIC研究发现, Luminal型乳腺癌中CCND1基因扩增的患者预后较差^[31]。

PD-0332991是CDK4和CDK6的特异性抑制剂, 一项试验研究将激素受体阳性乳腺癌患者随机分成2组, 一组来曲唑单药, 另一组来曲唑联合PD-0332991。结果显示联合用药组PFS显著延长(中位PFS: 18.2个月 vs 5.7个月; $HR=0.35$; 95%CI: $0.17 \sim 0.72$; $P=0.006$)^[32]。一项正在进行的Ⅲ期临床试验, 一组是根据ER和HER-2的状态入组66例患者, 另一组根据CCND1扩增和(或)p16的缺失入组99例患者。研究发现生物学标志物阴性患者可从PD-0332991的治疗中获益。CCND1基因扩增可能与不良预后有关。此外, Luminal A和Luminal B型乳腺癌可能会从该联合治疗方案中获益^[31]。

3.5 ESPL1基因抑制途径

Finetti等^[33]研究入组3 074例乳腺癌患者, 其中Luminal B型乳腺癌1 307例, 探究ESPL1 mRNA的表达与乳腺癌分子及组织学特点的关系, 结果显示52.0%的Luminal亚型乳腺癌存在ESPL1基因的过表达, 而Luminal B型乳腺癌(89.0%)明显高于Luminal A型(29.0%)。研究发

现ESPL1基因高表达与较差预后有关, 如年龄 ≤ 50 岁, 肿瘤较大, 淋巴结转移, 组织学分级高, PR缺失等。抑制ESPL1基因的表达可能改善Luminal B型乳腺癌的预后, ESPL1基因可能成为治疗Luminal B型乳腺癌新的靶点。

3.6 Quiescin 巯基氧化酶途径

Das等^[34]研究Quiescin 巯基氧化酶1(QSOX1)在乳腺癌中作用, 目前研究发现, QSOX1在Luminal A和Luminal B型乳腺癌中高表达, 在HER-2过表达型和三阴性乳腺癌中低表达, 在Luminal B型乳腺癌中QSOX1的表达与无复发生存率及总生存率低有关, 表明QSOX1可能是Luminal B型乳腺癌一个重要的预后指标。这与Soloviev等的研究结果相同。综上所述, QSOX1不仅是Luminal B型乳腺癌的一个分子标志物, 也可能将会成为一个治疗该类型乳腺癌新的靶标。

3.7 其他潜在的治疗靶点

在乳腺癌中TP53是最常见的突变基因之一, Luminal B型乳腺癌中的突变率较Luminal A型高(32.0% vs 12.0%)。与Luminal A型乳腺癌相比, MDM2的基因突变率在Luminal B型中更高(32.0% vs 14.0%)^[30]。现在普遍认为TP53途径是内分泌抵抗的中介者, TP53途径功能的丧失在Luminal B型乳腺癌中更常见^[35]。目前, 一项正在进行的临床研究, 将新的靶向药物MDM2拮抗剂用于晚期实体瘤的治疗(NCT01462175、NCT01877382和NCT01664000), 作用机制是恢复野生型TP53功能。

Endo等^[36]研究发现miR-1290及其潜在的靶标NAT1和FOXA1等在ER阳性Ki-67低表达的乳腺癌中表达明显下调, 并与ER阳性乳腺癌的生物学特点有关, 此研究认为miR-1290可能成为ER阳性的乳腺癌治疗的新靶点。Soysal等^[37]研究表明上皮细胞黏附分子(EpCAM)的表达与Luminal B型乳腺癌(HER-2阳性)预后较差有关, EpCAM的表达将有望成为治疗Luminal B型乳腺癌新的治疗靶点。eIF4E在蛋白水平的高表达与Luminal B型乳腺癌侵袭性强、预后差有关, Pettersson等^[38]认为eIF4E是Luminal B型乳

腺癌特异的生物学标志，并可能成为新的治疗靶点。

4 结语

基因表达使我们能够区分Luminal B型乳腺癌，其主要特征是增殖快、化疗相对耐药、内分泌治疗预后相对较差。信号转导通路和分子的改变，导致治疗过程中靶向药物的重新组合，为提高Luminal B型乳腺癌的生存，不同信号转导通路的靶向药物正在积极研发中，尽管这些新型药物的疗效值得期待，但我们仍需深入探寻Luminal B型乳腺癌的发病机制和治疗的最佳方案。

[参 考 文 献]

- [1] JERJEES D A, ALABDULLAH M, GREEN A R, et al. Prognostic and biological significance of proliferation and HER2 expression in the Luminal class of breast cancer [J] . Breast Cancer Res Treat, 2014, 145(2): 317-330.
- [2] CRISCITIELLO C, DISALVATORE D, DE LAURENTIIS M, et al. High Ki-67 score is indicative of greater benefit from adjuvant chemotherapy when added to endocrine therapy in Luminal B HER2 negative and node-positive breast cancer [J] . Breast, 2014, 23(1): 69-75.
- [3] ZHANG M H, MAN H T, ZHAO X D, et al. Estrogen receptor-positive breast cancer molecular signatures and therapeutic potentials [J] . Biomed Rep, 2014, 2(1):41-52.
- [4] INIC Z, ZEGARAC M, INIC M, et al. Difference between Luminal A and Luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information [J] . Clin Med Insights Oncol, 2014, 8: 107-111.
- [5] IGNATIADIS M, BEDARD P, HAIBE-KAINS B, et al. A meta-analysis of gene expression profiling studies identifies clinically relevant oncogenic pathways in basal-like breast cancer [J] . Cancer Res, 2009, 69(10): 3306-3310.
- [6] TRAN B, BEDARD P L. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets [J] . Breast Cancer Res, 2011, 13(6): 221-221.
- [7] ALBAIN K S, BARLOW W E, SHAK S, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: A retrospective analysis of a randomised trial [J] . Lancet Oncol, 2010, 11(1): 55-65.
- [8] LIPS E H, MULDER L, DE RONDE J J, et al. Neoadjuvant chemotherapy in ER+HER2- breast cancer: Response prediction based on immunohistochemical and molecular characteristics [J] . Breast Cancer Res Treat, 2012, 131(3): 827-836.
- [9] DE RONDE J J, HANNEMANN J, HALFWERK H, et al. Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response [J] . Breast Cancer Res Treat, 2010, 119(1): 119-126.
- [10] PETO R, DAVIES C, GODWIN J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials [J] . Lancet, 2012, 9814(379): 432-444.
- [11] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes: d Dealing with the diversity of breast cancer—Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011 [J] . Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [12] RAMSEY S D, BARLOW W E, GONZALEZ-ANGULO A M, et al. Integrating comparative effectiveness design elements and endpoints into a phase III, randomized clinical trial (SWOG S1007) evaluating oncotype DX-guided management for women with breast cancer involving lymph nodes [J] . Contemp Clin Trials, 2013, 34(1):1-9.
- [13] VIALE G, REGAN M M, MAIORANO E, et al. Prognostic and predictive value of centrally reviewed expression of estrogen and progesterone receptors in a randomized trial comparing letrozole and tamoxifen adjuvant therapy for postmenopausal early breast cancer: BIG 1-98 [J] . J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3846-3852.
- [14] DOWSETT M, CUZICK J, WALE C, et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. [J] . J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1829-1834.
- [15] HUGH J, HANSON J, CHEANG M C et al. Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: Use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial [J] . J Clin Oncol, 2009, 27(8):1168-1176.
- [16] DOWSETT M, SMITH I E, EBBS S R, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer [J] . J Natl Cancer Inst, 2007, 99(2):167-170.
- [17] ELLIS M J, TAO Y, LUO J, et al. Outcome prediction for estrogen receptor-positive breast cancer based on postneoadjuvant endocrine therapy tumor characteristics [J] . J Natl Cancer Inst, 2008, 100(19): 1380-1388.
- [18] VIALE G, REGAN M M, DELL'ORTO P, et al. Which patients benefit most from adjuvant aromatase inhibitors? Results using a composite measure of prognostic risk in the BIG 1-98 randomized trial [J] . Ann Oncol, 2011, 22(10): 2201-2207.
- [19] ZARDAVAS D, FUMAGALLI D, LOI S. Phosphatidylinositol 3-kinase AKT mammalian target of rapamycin pathway

- inhibition: A breakthrough in the management of Luminal (ER/HER2) breast cancers? [J]. *Curr Opin Oncol*, 2012, 24(6):623-634.
- [20] AWADA A, CARDOSO F, FONTAINE C, et al. The oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in combination with letrozole in patients with advanced breast cancer: Results of a phase I study with pharmacokinetics [J]. *Eur J Cancer*, 2008, 44(1):84-91.
- [21] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520-529.
- [22] HORTOBAGYI G N, PICCART M J, RUGO H S, et al. Correlation of molecular alterations with efficacy of everolimus in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: Results from BOLERO-2 [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(31):5.
- [23] TREILLEUX I, ARNEDOS M, CROPET C, et al. Translational studies within the TAMRAD randomized GINECO trial: evidence for mTORC1 activation marker as a predictive factor for everolimus efficacy in advanced breast cancer [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1):120-125.
- [24] CHOO AY, BLENIS J. Not all substrates are treated equally: Implications for mTOR, rapamycin resistance and cancer therapy [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(4): 567-572.
- [25] GIANNI L, LLADÓ A, BIANCHI G, et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(7): 1131-1137.
- [26] POLLAK M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: An update [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(3): 159-169.
- [27] HOU X, HUANG F, MACEDO L F, et al. Dual IGF-1R/InsR inhibitor BMS-754807 synergizes with hormonal agents in treatment of estrogen-dependent breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(24): 7597-7607.
- [28] DI COSIMO S, BENDELL J C, CERVANTES RUIPEREZ A, et al. A phase I study of the oral mTOR inhibitor ridaforolimus (RIDA) in combination with the IGF-1R antibody dalotuzumab (DALO) in patients (pts) with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 3008.
- [29] MUSGROVE EA, CALDON CE, BARRACLOUGH J, et al. Cyclin D as a therapeutic target in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8):558-572.
- [30] CANCER GENOME ATLAS NETWORK. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490(7418):61-70.
- [31] CURTIS C, SHAH S P, CHIN S F, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups [J]. *Nature*, 2012, 486(7403): 346-352.
- [32] SHANGARY S, WANG S. Targeting the MDM2 p53 interaction for cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(17): 5318-5324.
- [33] FINETTI P, GUILLE A, ADELAIDE J, et al. ESPL1 is a candidate oncogene of Luminal B breast cancers [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 147(1):51-59.
- [34] DAS P, SIEGERS G M, POSTOVIT L M. Illuminating Luminal B: QSOX1 as a subtype-specific biomarker [J]. *Breast Cancer Res*, 2013, 15(3): 104.
- [35] ELLIS MJ, DING L, SHEN D, et al. Whole genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition [J]. *Nature*, 2012, 486(7403):353-360.
- [36] ENDO Y, TOYAMA T, TAKAHASHI S, et al. miR-1290 and its potential targets are associated with characteristics of estrogen receptor a-positive breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2013, 20(1): 91-102.
- [37] SOYSAL S D, MUENST S, BARBIE T, et al. EpCAM expression varies significantly and is differentially associated with prognosis in the luminal B HER2(+), basal-like, and HER2 intrinsic subtypes of breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(7): 1480-1487.
- [38] PETTERSSON F, YAU C, DOBOCAN M C, et al. Ribavirin treatment effects on breast cancers overexpressing eIF4E, a biomarker with prognostic specificity for Luminal B-type breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9): 2874-2884.

(收稿日期: 2015-01-13 修回日期: 2015-04-12)