

· 综述 ·

ESR1 基因突变与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性

杨雅岚 王佳玉 曾益新

【摘要】 乳腺癌是目前全世界最常见的女性恶性肿瘤。ER 在乳腺癌的内分泌治疗占有中心地位,但内分泌治疗过程中获得性耐药逐渐成为突出的问题。近年来,研究者利用二代测序技术检测出了数量可观的 ESR1 基因突变,并对这些突变基因的功能进行了初步探索,提出 ESR1 基因突变对乳腺癌进展及内分泌治疗耐药的产生可能发挥重要作用;同时,新的基因突变检测平台也在不断开发。这些研究成果为解决乳腺癌内分泌治疗耐药问题提供了新的思路,并为构建耐药基因突变监测系统提供了可能。

【关键词】 乳腺肿瘤; 受体, 雌激素; 突变; 耐药

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是目前全世界最常见的女性恶性肿瘤。全球每年诊断的乳腺癌新发病例甚至超过了 130 万例^[1]。其中,ER(+)乳腺癌约占 75%,并且,ER 与雌激素结合后,可以促进乳腺肿瘤细胞生长、增殖和存活;针对 ER 进行的药物治疗称为内分泌治疗,是乳腺癌治疗的基础^[2]。在 20 世纪,所有确诊为 ER(+)的乳腺癌患者均需接受内分泌治疗,近 50% 的患者对初始治疗反应良好,大大降低了乳腺癌的复发率及病死率^[3]。内分泌治疗可通过降低雌激素水平或阻断 ER 功能的方式抑制乳腺癌生长。用药主要分为 2 类:一类通过减少雌激素合成起作用,即芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI),如甾体类 AI(依西美坦)和非甾体类 AI(来曲唑、阿那曲唑);另一类通过阻断雌激素与肿瘤细胞上 ER、PR 相互作用(他莫昔芬、氟维司群),从而抑制肿瘤的增殖活性^[4-5]。但是,即使初始内分泌治疗有效的患者,日后仍会因治疗过程中产生获得性耐药而出现疾病进展^[3,6]。目前,关于耐药机制已有多种理论提出,如 ER 数量的上调、共调节因子的失衡或 ER 与某些酪氨酸激酶受体及其他激酶通路存在交互刺激等^[6-9]。笔者主要综述编码 ER 的基因 ESR1 的异常与耐药的相关性。

一、ESR1 基因的改变及其功能

ESR1 基因是编码 ER 的基因。ESR1 异常通常包括基因的扩增、重排及突变等几种形式。目前扩增和重排尚无明确证据支持与耐药相关,研究主要集中在 ESR1 错义突变方面^[10-11]。随着二代测序技术的应用日渐广泛,越来越多类型的 ESR1 基因突变被检测出。K303R(A908G)突变由 Fuqua 等^[12]在 2000 年发现,该突变可能通过激活 IGF-1R/IRS-1/Akt 通路,或与辅助激活/抑制因子结合情况的改变而使 ER

活性增强,从而显示出对内分泌治疗耐药^[12-17]。有学者提出应用 IGF-1R/IRS-1/Akt 通路抑制剂克服耐药的设想,但仍需进一步研究证实^[18]。另一类引人注目的 ESR1 基因突变被称为“热点(hot spot)”突变,因高频突变位点集中于 ESR1 编码 ER 的配体结合区域(ligand-binding domain, LBD)的 537~538 位点而得名^[19-21]。

ER 的 LBD 对 ER 与配体的结合、ER 促增殖功能的发挥等具有重要作用^[21]。Zhang 等^[22]在 1997 年发现了 ESR1 LBD 的 Y537N 突变,当时猜测该突变可能导致 ER 产生与配体结合后相似的构象改变而使 ER 激活,对肿瘤进展和耐药产生有促进作用。近年来,许多应用二代测序方法检测 ESR1 LBD 突变的研究先后对此类突变的位点、频率、功能及其与耐药的相关性进行了探索,其中较重要的几项研究有:Toy 等^[23]对 MSKCC 及 BOLERO-2 研究中部分样本的分析,Robinson 等^[24]的 MI-ONCOSEQ 研究,以及 Li^[25]、Jeselsohn^[26]和 Merenbakh-Lamin 等^[27]的研究。综合上述研究数据,在经过至少一线内分泌治疗的转移性乳腺癌患者中,ESR1 LBD 的阳性率约占 20%(39/187)^[28]。各研究中 ESR1 LBD 阳性率的差异较大(14%~54%)^[28-29],原因可能与研究样本量较小、纳入人群的差异、治疗情况的不同等因素有关。检出率最高的几个突变点依次为 D538G、Y537S、Y537N、Y537C,其他检出的突变点还有 L536Q、L536R、P535H、V534E,以及与 hot spot 相距较远的 S463P、E380Q 等;在同一标本中检测出 2 个 ESR1 基因突变的情况亦存在^[28-29]。研究所取的转移性乳腺癌标本来自淋巴结、肝、骨、肺、脑等多个部位,ESR1 基因突变并未表现出明显组织器官亲和力的差异^[28-29]。此外,对这些 ESR1 基因突变患者内分泌治疗前的标本进行检测发现,除 BOLERO-2 研究的 183 例患者中有 6 例 ESR1 基因突变外,其他均无 ESR1 基因突变,提示 ESR1 的自然突变率明显低于内分泌治疗后^[23-29]。

上述研究对各 ESR1 LBD 突变的功能进行评估后,证实 Y537、D538 位点突变型 ER 的活性最高,且表现为非配体依赖的固有活性;雌激素缺乏条件下,野生型 ER 活性弱,但突变型 ER 仍显示出 ER 反应元件依赖的转录及靶基因表达,

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2017.03.009

作者单位:100021 北京,国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科

通信作者:曾益新,Email: zengyx@sysucc.org.cn; 王佳玉,Email: wangjiayu8778@sina.com

活性约为野生型的 30~60 倍;添加雌二醇后,野生型 ER 的活性提升 5 倍左右,但突变型 ER 的活性变化不明显^[23-29]。这种活性被认为可能与突变型 ER 构象改变有关。通过构建分子动态模型发现,Y537S 突变型 ER 中形成了 S537-D351 氢键(X 线晶体结构造型已证实此氢键存在^[30]),可以使 ER 较稳定地维持类似于配体结合后的激活构象从而发挥生物学活性。D538G 突变型 ER 中也可形成 G538-D351 氢键,稳定性较 S537-D351 略差(图 1)^[23]。

除非配体依赖的活性外,Fuqua 等^[31]在 2016 年第 39 届圣安东尼奥乳腺癌研讨会上报道,ESR1 基因突变可能还有促进肿瘤远处转移的作用。其研究团队用人源性异种移植(patient-derived xenograft, PDX)模型证明:Y537S 突变型乳腺癌肿瘤中上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)增加,而 EMT 被认为与肿瘤转移相关;Y537S 突变细胞占肿瘤细胞的百分比与肺转移的频率相关;他莫昔芬虽不能抑制突变细胞的生长,但可有效降低远处转移的发生率。

二、ESR1 LBD 突变与耐药的关系

AI 主要通过降低体内雌激素水平,减少其与 ER 的结合而达到抑制肿瘤生长的目的,但 hot spot 突变型 ER 具有非配体依赖的活性,可解释有此类突变的患者对 AI 的耐药现象^[23-29]。关于 ESR1 LBD 突变对他莫昔芬和氟维司群是否耐药,学者们亦进行了研究,结果表明,常规剂量的 4-羟基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen, 4-OHT, 为他莫昔芬的活性形式)或氟维司群仅能部分抑制突变型 ER 的活性,但进一步上调剂量后,仍可达到与野生型相同的抑制水平^[23-29]。Jeselson 等^[26]也证实不同氟维司群剂量组,突变型 ER 下调的幅度都较野生型小,提示突变型 ER 对氟维司群部分耐药。第 3 代选择性 ER 调节剂(selective estrogen receptor modulators, SERMs)苯卓昔芬对突变型 ER 的作用效果与 4-OHT 相似^[23]。据此可推测:对 ESR1 LBD 突变患者,AI 耐药后换用他莫昔芬或氟维司群仍可能获益;常规他莫昔芬或氟维司群治疗耐药后,可考虑增大药物剂量;新型 SERMs 或选择性 ER 下调剂(selective estrogen receptor downregulators, SERDs)对 ESR1 LBD 突变患者是否有优于他莫昔芬或氟维司群的疗效仍需进一步研究^[28-29]。

目前认为 ESR1 基因突变相关的耐药主要为获得性耐药,因上述研究表明内分泌治疗后 ESR1 基因突变的检出率

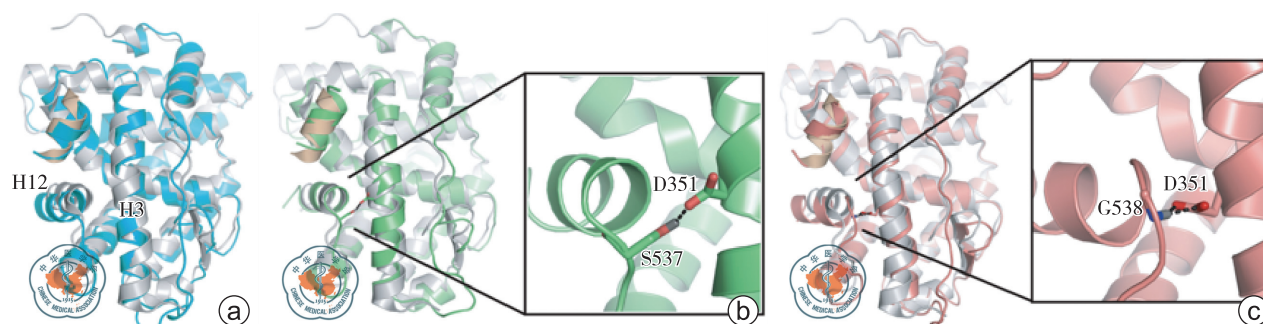
显著高于治疗前,机制可能是:内分泌治疗过程中,ESR1 基因突变作为具有生存优势的基因被选择,携带 ESR1 基因突变的细胞从而存活下来,逐渐成为肿瘤中占主导地位的细胞株^[23-29]。Jeselson 等^[26]在平均接受过多线治疗的亚组患者中观察到更高的 ESR1 基因突变频率,提示此类突变的频率与内分泌治疗时间相关,支持上述基因选择理论。因此,为 ER(+)乳腺癌患者构建合理的筛查及监测系统,可使 ESR1 基因突变尽早被检测出,以便及时采取更好的治疗方案。另一方面,ESR1 基因突变是否可作为判断预后的参考指标,仍需进一步行大样本的回顾性和前瞻性研究证实^[28]。

三、检测基因突变的新方法

目前应用的主流二代测序法包括 454 焦磷酸测序、Solexa 测序及 SOLiD 测序等。在检测基因突变方面,其准确率主要受限于读长、碱基判定算法、突变种类及标本细胞量等^[32]。为进一步提高检测的敏感度和特异度,学者们致力于开发新的测序平台。在二代测序基础上改良的有 Safe-SeqS 测序系统和双链测序法(duplex sequencing),可排除测序过程中 DNA 损伤的因素,将错误率降至 1/109 个核苷酸以下^[33-34];还有液滴数字 PCR(droplet digital PCR, ddPCR),DNA 乳化后百万个微滴中各包裹一个 DNA 分子,再用引物扩增,较传统 PCR 方法提高了通量和准确性^[35-36]。

除二代测序外,不少无需 PCR 扩增即可进行单分子测序的三代测序平台也处于研究阶段,如真单分子测序(true single molecular sequencing, SMS)、单分子实时测序(single molecule real-time, SMRT)、荧光共振能量转换(fluorescence resonance energy transfer, FRET)和纳米孔技术等,但此类平台目前尚未投入广泛应用^[37]。

既往学界曾认为用于检测基因突变最理想的材料是肿瘤的活组织检查(简称活检)标本,但对多次疾病复发和进展的患者,反复进行组织活检可操作性低^[28]。液态活检方法,包括游离循环 DNA(cell-free DNA, cfDNA)和循环肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)的检测,提供了解决这一问题可行的途径^[38-39]。已有研究者将肿瘤组织活检和 cfDNA 标本的 ESR1 基因突变检出率进行了对比,分别用二代测序和数字 PCR(dPCR, 含 ddPCR)平台进行检测,结果显示:除 ddPCR 外的 dPCR 方法检测 cfDNA 较二代测序检测活检标本阳性率略低(66%~97%);而通过 ddPCR 方法检测 cfDNA



注:a 图为 ER 的野生型构象:H12 螺旋和 H3 螺旋之间无氢键形成;b 图为 Y537S 突变型 ER:H12 螺旋的 S537 和 H3 螺旋的 D351 之间形成氢键;c 图为 D538G 突变型 ER:H12 螺旋的 G538 和 H3 螺旋的 D351 之间形成氢键

图 1 野生型和突变型 ER 的分子动态模型结构示意图^[23]

的阳性率则高于二代测序检测活检标本^[35-36,40-42]。近年来, BOLERO-2^[43]、FERGI^[44]、SoFEA^[45] 和 PALOMA3^[46] 这几项引人注目的临床研究,也通过 cfDNA 方法检测出了较高频率的 ESR1 基因突变。因此,液态活检等新取材和 ddPCR 等新检测平台的组合有望促进更合理的 ESR1 基因突变监测系统的建立,有利于大规模回顾性和前瞻性临床研究的开展。

四、克服 ESR1 基因突变相关耐药问题的新策略

综合上述 ESR1 基因突变产生耐药的机制及近年药物治疗的进展,克服乳腺癌内分泌治疗耐药问题可考虑从以下几个方面着手:(1) AI 耐药的患者可更换为他莫昔芬或氟维司群治疗。NCCTGT 研究证实, AI 治疗耐药的 ER(+) 绝经后乳腺癌患者对氟维司群治疗反应良好^[47]; SoFEA 研究亦显示,含氟维司群的治疗方案对 ESR1 基因突变者的疗效优于依西美坦^[45]。但常规剂量氟维司群可能对 ESR1 基因突变者疗效欠佳。(2) 增加他莫昔芬或氟维司群的剂量。CONFIRM 研究表明,氟维司群 500 mg 剂量组患者在无增加不良反应的情况下较 250 mg 推荐剂量组的无进展生存率提高了 20%^[48]。目前尚缺乏比较他莫昔芬治疗乳腺癌推荐剂量组与大剂量组疗效的研究,并且,需充分衡量大剂量他莫昔芬的获益及其部分激动作用相关的不良反应。(3) 应用更强效的 SERMs 或 SERDs。近年开发的新一代 SERDs 有 GDC-810、RAD1901、AZD9496 等,此类新药均为口服,剂型方面优于肌肉注射给药的氟维司群,并且,临床前研究证实, AZD9496 对 ESR1 基因突变型肿瘤的抑制效果与氟维司群基本相当; GDC-810 正处于 1 期/2a 期临床试验阶段,研究纳入 30 例 ESR1 LBD 突变的乳腺癌患者,疗效如何有待研究结果揭晓^[49-53]。(4) 抑制共调节因子的活性。突变型 ER 的活性部分依赖于辅助激活因子如类固醇受体辅助活化因子 3 的募集,因此, ESR1 共调节因子结合抑制剂可能取得一定的疗效。(5) 阻断 ER 发挥作用的下游途径。如选择性 CDK4/6 抑制剂,通过阻断细胞周期的方式抑制肿瘤增殖。PALOMA3 研究结果证实,在氟维司群基础上加用 palbociclib 对 ESR1 基因突变的疗效优于单用氟维司群,其他 CDK4/6 抑制剂如 ribociclib、abemaciclib 亦值得尝试^[45]。(6) 阻断与 ESR1 基因突变有交互刺激的其他生长因子受体通路。如 IGF-1R/IRS-1/Akt 通路抑制剂可阻断 ER 与 IGF-1R 通路之间的交互刺激, K303R 突变型细胞因此恢复对 AI 的敏感性^[12-17]。(7) 靶向 ESR1 基因突变本身。以 ESR1 基因突变自身作为免疫治疗的新靶点,还停留在设想阶段,其可行性尚需进一步的研究探索。(8) 联合用药。Ladd 等^[54] 尝试将小分子抑制剂 JQ1 或组蛋白去乙酰化酶抑制剂 vorinostat (伏立诺他) 与氟维司群联用,可使肿瘤分别缩小 41% 和 22%,但单药治疗效果不佳; palbociclib 和依维莫司也只有在与氟维司群联用的情况下才可达到长期抑制肿瘤生长的效果。

除对治疗方案的修改及药物种类的更换外,新治疗策略疗效的评估也至关重要。目前 PDX 模型是可行的临床前疗效评估手段^[25]。借助此类模型,某些药物如 mTOR、PI3K 和热休克蛋白 90 抑制剂单用或联合氟维司群的临床前疗效评估已经实现^[55]。

五、结语

乳腺癌内分泌治疗中获得性耐药可能与编码 ER 的基因 ESR1 发生变异有关。目前研究较多的是 ESR1 LBD 区域的 Y537 和 D538 等高频突变,称为“热点区域”(hot spot region)^[23-29,43-46]。突变型 ER 具有非配体依赖的固有活性,可解释 ESR1 LBD 突变肿瘤对 AI 的耐药。同时,此突变对常规剂量他莫昔芬和氟维司群部分耐药,但通过增加药物剂量可逆转这种耐药^[23-29]。对 ESR1 基因突变的监测应当从明确诊断乳腺癌开始,贯穿整个内分泌治疗过程,从而进一步揭示 ESR1 基因突变产生的时机、与预后的关系,以便优化临床决策。目前正在发展的改良二代测序、三代测序技术以及液态活检技术,均可构建新的监测系统提供支持。

根据上述研究成果,可提出治疗 ESR1 基因突变的新策略,包括优化现有药物方案,如对 AI 耐药的患者改用他莫昔芬、氟维司群、新一代 SERMs/SERDs,或增加他莫昔芬和氟维司群的用量等;以及应用某些选择性小分子抑制剂、通路抑制剂使 ER 下游转录途径阻断或活性降低等。这些新的治疗策略的临床前疗效评估可通过 PDX 模型或与其相似的模型进行,若疗效确切,可进一步开展相应的临床试验,以便为解决乳腺癌内分泌治疗耐药问题提供新的方法。

参 考 文 献

- [1] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 61-70.
- [2] Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(8): 1533-1546.
- [3] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials [J]. *Lancet*, 2005, 365(9472): 1687-1717.
- [4] 徐兵河. 2013 年最重要的乳腺癌研究进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2014, 8(1): 1-5.
- [5] 王佳玉, 徐兵河. 2014 年美国临床肿瘤学会年会报道: 乳腺癌内科治疗最新进展[J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2014, 8(4): 1-4.
- [6] Clarke R, Tyson JJ, Dixon JM, et al. Endocrine resistance in breast cancer: An overview and update[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418 Pt 3: 220-234.
- [7] Zhao M, Ramaswamy B. Mechanisms and therapeutic advances in the management of endocrine-resistant breast cancer [J]. *World J Clin Oncol*, 2014, 5(3): 248-262.
- [8] Nardone A, De Angelis C, Trivedi MV, et al. The changing role of ER in endocrine resistance [J]. *Breast*, 2015, 24 Suppl 2: S60-66.
- [9] Barone I, Brusco L, Fuqua SA, et al. Estrogen receptor mutations and changes in downstream gene expression and signaling [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10): 2702-2708.
- [10] Moelans CB, Monsuur HN, de Pinth JH, et al. ESR1 amplification is rare in breast cancer and is associated with high grade and high proliferation: a multiplex ligation-dependent probe amplification study [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2011, 34(5): 489-494.

- [11] Veeraraghavan J, Tan Y, Cao XX, et al. Recurrent ESR1-CCDC170 rearrangements in an aggressive subset of oestrogen receptor-positive breast cancers[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4577.
- [12] Fuqua SA, Wiltshcke C, Zhang QX, et al. A hypersensitive estrogen receptor- α mutation in premalignant breast lesions [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(15): 4026-4029.
- [13] Barone I, Cui Y, Herynk MH, et al. Expression of the K303R estrogen receptor- α breast cancer mutation induces resistance to an aromatase inhibitor via addiction to the PI3K/Akt kinase pathway [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4724-4732.
- [14] Barone I, Iacopetta D, Covington KR, et al. Phosphorylation of the mutant K303R estrogen receptor α at serine 305 affects aromatase inhibitor sensitivity [J]. *Oncogene*, 2010, 29(16): 2404-2414.
- [15] Giordano C, Cui Y, Barone I, et al. Growth factor-induced resistance to tamoxifen is associated with a mutation of estrogen receptor α and its phosphorylation at serine 305 [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 119(1): 71-85.
- [16] Cui Y, Zhang M, Pestell R, et al. Phosphorylation of estrogen receptor α blocks its acetylation and regulates estrogen sensitivity [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 9199-9208.
- [17] Herynk MH, Hopp T, Cui Y, et al. A hypersensitive estrogen receptor α mutation that alters dynamic protein interactions [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(2): 381-393.
- [18] Fuqua SA, Gu G, Rechoum Y. Estrogen receptor (ER) α mutations in breast cancer: hidden in plain sight [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1): 11-19.
- [19] Segal CV, Dowsett M. Estrogen receptor mutations in breast cancer—new focus on an old target [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1724-1726.
- [20] Fanning SW, Mayne CG, Dharmarajan V, et al. Estrogen receptor α somatic mutations Y537S and D538G confer breast cancer endocrine resistance by stabilizing the activating function-2 binding conformation [J]. *Elife*, 2016, 5: e12792.
- [21] Alluri PG, Speers C, Chinnaiyan AM. Estrogen receptor mutations and their role in breast cancer progression [J]. *Breast Cancer Res*, 2014, 16(6): 494.
- [22] Zhang QX, Borg A, Wolf DM, et al. An estrogen receptor mutant with strong hormone-independent activity from a metastatic breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(7): 1244-1249.
- [23] Toy W, Shen Y, Won H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1439-1445.
- [24] Robinson DR, Wu YM, Vats P, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1446-1451.
- [25] Li S, Shen D, Shao J, et al. Endocrine-therapy-resistant ESR1 variants revealed by genomic characterization of breast-cancer-derived xenografts [J]. *Cell Rep*, 2013, 4(6): 1116-1130.
- [26] Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1757-1767.
- [27] Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yeheskel A, et al. D538G mutation in estrogen receptor- α : A novel mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 6856-6864.
- [28] Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, et al. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(10): 573-583.
- [29] Thomas C, Gustafsson JA. Estrogen receptor mutations and functional consequences for breast cancer [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(9): 467-476.
- [30] Nettles KW, Bruning JB, Gil G, et al. NF κ B selectivity of estrogen receptor ligands revealed by comparative crystallographic analyses [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(4): 241-247.
- [31] Fuqua SA, Gu G, Rechoum Y, et al. The Y537S ESR1 mutation is a dominant driver of distant ER-positive breast cancer metastasis [EB/OL]. [2016-10-13]. http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/4_Supplement/S4-02.
- [32] Meyerson M, Gabriel S, Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing [J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(10): 685-696.
- [33] Kinde I, Wu J, Papadopoulos N, et al. Detection and quantification of rare mutations with massively parallel sequencing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(23): 9530-9535.
- [34] Schmitt MW, Kennedy SR, Salk JJ, et al. Detection of ultra-rare mutations by next-generation sequencing [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(36): 14 508-14 513.
- [35] Sefrioui D, Perdrix A, Sarafan-Vasseur N, et al. Short report: Monitoring ESR1 mutations by circulating tumor DNA in aromatase inhibitor resistant metastatic breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(10): 2513-2519.
- [36] Gu G, Fuqua SA. ESR1 mutations in breast cancer: proof-of-concept challenges clinical action [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(5): 1034-1036.
- [37] Schadt EE, Turner S, Kasarskis A. A window into third-generation sequencing [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(R2): R227-240.
- [38] Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(6): 579-586.
- [39] Newman AM, Bratman SV, To J, et al. An ultrasensitive method for quantitating circulating tumor DNA with broad patient coverage [J]. *Nat Med*, 2014, 20(5): 548-554.
- [40] Chu D, Paoletti C, Gersch C, et al. ESR1 mutations in circulating plasma tumor DNA from metastatic breast cancer patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(4): 993-999.
- [41] Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, et al. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(313): 313ra182.
- [42] Takeshita T, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, et al. Droplet digital polymerase chain reaction assay for screening of ESR1 mutations in 325 breast cancer specimens [J]. *Transl Res*, 2015, 166(6): 540-553.
- [43] Chandarlapaty S, Chen D, He W, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1310-1315.
- [44] Spoeck JM, Gendreau S, Walter K, et al. Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11579.
- [45] Friibbens C, O'Leary B, Kilburn L, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(25): 2961-2968.

- [46] Gyanchandani R, Kota KJ, Jonnalagadda AR, et al. Detection of ESR1 mutations in circulating cell-free DNA from patients with metastatic breast cancer treated with palbociclib and letrozole [J]. *Oncotarget*, 2016. doi: 10.18632/oncotarget.11383.
- [47] Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, et al. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(7): 1052-1056.
- [48] Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4594-4600.
- [49] Lai A, Kahraman M, Govek S, et al. Identification of GDC-0810 (ARN-810), an orally bioavailable selective estrogen receptor degrader (SERD) that demonstrates robust activity in tamoxifen-resistant breast cancer xenografts [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(12): 4888-4904.
- [50] Joseph JD, Darimont B, Zhou W, et al. The selective estrogen receptor downregulator GDC-0810 is efficacious in diverse models of ER+ breast cancer [J]. *Elife*, 2016, 5:e15828.
- [51] Weir HM, Bradbury RH, Lawson M, et al. AZD9496: an oral estrogen receptor inhibitor that blocks the growth of ER-positive and ESR1-mutant breast tumors in preclinical models [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(11): 3307-3318.
- [52] Wardell SE, Nelson ER, Chao CA, et al. Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(5): 713-724.
- [53] Garner F, Shomali M, Paguin D, et al. RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(9): 948-956.
- [54] Ladd B, Mazzola AM, Bihani T, et al. Effective combination therapies in preclinical endocrine resistant breast cancer models harboring ER mutations [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34): 54 120-54 136.
- [55] Yu M, Bardia A, Aceto N, et al. Cancer therapy. Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility [J]. *Science*, 2014, 345(6193): 216-220.
- (收稿日期: 2016-11-13)
(本文编辑: 罗承丽)

杨雅岚, 王佳玉, 曾益新. ESR1 基因突变与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性 [J/CD]. *中华乳腺病杂志(电子版)*, 2017, 11(3): 166-170.