

## · 综述 ·

## 芳香化酶抑制剂耐药机制研究进展

李焱 鲁海玲 霍明鸣 庞慧 蔡莉

【摘要】 芳香化酶抑制剂(AI)在乳腺癌内分泌治疗中发挥重要作用。然而,随着药物治疗研究的不断深入,AI 耐药(原发性和获得性)现象也逐渐显现,针对 AI 耐药的治疗策略是当前亟待解决的临床问题。研究证实,ER 通路及其他相关信号通路的异常激活是 AI 耐药的主要机制。笔者就 AI 的原发与继发耐药机制及逆转耐药的策略进行综述,以期对激素受体阳性乳腺癌的治疗提供新思路。

【关键词】 乳腺肿瘤; 化学疗法,辅助; 抗药性,肿瘤

【中图分类号】 R737.9

【文献标志码】 A

由于绝经后芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)的疗效优于他莫昔芬(tamoxifen, TAM)<sup>[1]</sup>,致使第 3 代 AI 成为 ER 阳性乳腺癌的一线治疗药物。目前,AI 可分为 2 类,即甾体类和非甾体类,甾体类 AI 因其作用底物雄烯二醇和睾酮结构相似,可作为假底物竞争酶的活性位点,与其不可逆结合引起永久性的酶灭活,从而抑制雌激素的合成,包括第 1 代的睾内酮、第 2 代的福美司坦、第 3 代的依西美坦。与之相比,非甾体类抑制剂通过竞争饱和的芳香化酶的结合位点而发挥它们的功能。与甾体类 AI 相比,非甾体类 AI 与非共价的血红素结合造成可逆性竞争性抑制。这个特殊的类型包括第 1 代的氨基导眠能、第 2 代的法曲唑、第 3 代的来曲唑和阿那曲唑。虽然 AI 在激素受体阳性乳腺癌患者中的重要作用,可降低 20%~30% 乳腺癌病死率,但其有效率仅为 25%~45%<sup>[2]</sup>,部分原因为患者在治疗期间出现了原发性或获得性耐药。获得性耐药是最初对内分泌有效的患者逐渐产生的耐药,这一类型的耐药,在晚期转移性乳腺癌(metastatic breast cancer, MBC)是不可避免的,一旦患者发展为获得性耐药,随后内分泌治疗的疗效往往是短暂的,且后续治疗中常需化疗介入。原发性耐药则是指 ER 阳性的乳腺癌患者首次接受内分泌治疗即出现的耐药。

### 一、AI 原发性耐药机制

不是所有的 ER 阳性乳腺癌患者都对内分泌治疗有反应,AI 的有效率为 25%~45%<sup>[2]</sup>。研究发现,人类芳香化酶基因多态性可能与原发性 AI 耐药有关,如 Met364Thr 的多态性被认为与依西美坦耐药有关<sup>[3]</sup>。ER 的功能与患者对 AI 的耐药之间有着密切的联系。Fuqua 等<sup>[4]</sup>报道了 ER $\alpha$ Lys303Arg 突变能增加共刺激因子向 ER 聚集,致使乳腺癌细胞对低雌激素高敏感,提示原发性 AI 耐药可能与患者的芳香化酶基因多态性、ER 基因突变和功能改变有关。此外,探索性分析的免疫应答研究表明,树突细胞在 AI 耐药中也扮演着重要角色<sup>[5]</sup>。

### 二、AIs 继发性耐药机制

(一) 雌激素受体 1(estrogen receptor 1, ESR1) 的改变(包括 ESR1 点突变或扩增)

ESR1(编码 ER $\alpha$ )突变在该区域所对应的羧基末端的配体结合域是一种获得性 AI 耐药机制。原发性乳腺癌患者以及经过 TAM 治疗的患者几乎不存在 ESR1 突变<sup>[6]</sup>。然而,在转移性疾病患者中,存在一个高频率(11%~55%) ESR1 突变,尤其是在一系列包括 AI 等内分泌治疗进展的肿瘤<sup>[7]</sup>,这充分说明 ESR1 突变多发生在 MBC。并且研究证实,这一突变导致了非配体依赖的通路激活,进而导致部分内分泌耐药及增强肿瘤转移能力<sup>[6]</sup>。无论是启动子还是编码区域的 ESR1 扩增都与高表达的 ER $\alpha$  有关<sup>[7]</sup>。ESR1 突变可能是对雌激素剥夺的一种适应,在长期内分泌治疗之后的 MCF-7 细胞中也检测到高频率的 ESR1 扩增<sup>[7]</sup>。

(二) ER 与生长因子受体(growth factor receptor, GFR)通路的串话效应(crosstalk)

GFR 信号通路及其下游信号通路的异常活化一直与内分泌治疗获得性耐药有关<sup>[8]</sup>。这些信号通路包括成纤维细胞生长因子受体 1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)、PI3K-AKT 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路<sup>[8]</sup>。经研究证实,在 ER 阳性乳腺癌中过表达的 GFR 信号通过 EGFR 和 HER-2 激活 MAPK,导致 ER $\alpha$  表达缺失<sup>[9]</sup>。因此,抑制 MAPK 可以激活 ER 表达并增强肿瘤对内分泌治疗的敏感性。此外,GFR 的激活驱动下游 ER $\alpha$  在关键位磷酸化(包括丝氨酸 118 和丝氨酸 167)。在激素受体阳性乳腺癌中,GFR 通路抑制剂联合内分泌治疗的临床研究正在进行,如 HER-2 靶向药物联合内分泌治疗<sup>[9]</sup>。令人失望的是,曲妥珠单抗联合来曲唑没有延长或阻止 AI 耐药的出现<sup>[10]</sup>。此外,EGFR 与 IGF1R 的靶向治疗在临床试验早期阶段也都以失败告终<sup>[11]</sup>。来那替尼在 HER-2 阳性/激素受体阴性乳腺癌患者的试验正在进行<sup>[12]</sup>,结果值得期待。

(三) GFR 下游信号通路(PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK)

PI3K 通路中  $\alpha$  催化亚基的突变是管腔型乳腺癌最常见的基因异常(发生频率为 30%~40%)<sup>[13]</sup>。PI3K 通路激活

已被证明参与调节 ER 表达<sup>[14]</sup>。另外,研究证明长期雌激素剥夺(long-term estrogen deprivation, LTED)在获得性内分泌耐药乳腺癌细胞的发展中存在 PI3K 通路的激活<sup>[15]</sup>。mTOR 是 PI3K/AKT 信号通路的一个下游信号分子,参与细胞的生长、增殖和代谢以及新生血管生成等重要环节,是细胞生长的调节因子。MAPK 是除了 PI3K/AKT/mTOR 通路外另一个主要的下游信号级联的生长因子受体激活通路<sup>[16]</sup>。在 AI 耐药中,HER-2 表达的上调与下游 MAPK 信号通路的激活密切相关。这是通过增加 p-Shc, Grb-2, p-Raf, p-MEK1/2 和 p-MAPK 基因证明的。研究表明,服用 AI 的患者,PI3K/AKT/MAPK 通路异常活化,mTOR、HER-2 等蛋白表达增加,而 AKT 和 MAPK 能直接激活 ER,由此可见 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是导致内分泌治疗耐药的关键通路<sup>[17]</sup>。

#### (四) Src 激酶

Src 是一种非受体酪氨酸激酶,其过表达于多种肿瘤。临床研究表明,Src 与 TAM 和 AI 耐药密切相关<sup>[18]</sup>。在后续的试验模型中使用 Src 抑制剂(达沙替尼)可以阻止细胞凋亡从而诱导雌二醇恢复增长<sup>[19]</sup>。这一结果促进了一项关于 Src 抑制剂可恢复内分泌治疗敏感性的研究,且此观点在两项 2 期临床试验中得到了验证<sup>[20]</sup>。

#### 三、其他潜在机制

基于分子分型不同,将激素受体阳性乳腺癌分为 2 种,即 luminal A 型和 luminal B 型。这 2 种亚型最主要的区别在于 luminal B 型乳腺癌 ER 的表达较弱但肿瘤增殖指数较高。此外, luminal B 型肿瘤与 GFR 途径的上调有关,包括 IGF1R、EGFR,以及下游信号通路,如 PI3K/AKT/mTOR<sup>[21]</sup>。luminal B 型肿瘤对内分泌治疗不敏感,包括 AI,与 luminal A 型肿瘤相比预后较差,具有较高的复发风险及较短的生存期。另外,通过癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)分析表明,在放松管制的细胞周期蛋白 D-周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)4 和 CDK6-Rb 通路与 luminal B 型乳腺癌有显著相关性<sup>[14]</sup>。CCND1 是一种致癌基因,通过细胞周期依赖性蛋白激酶 CDK4/CDK6 相互作用和调节高度磷酸化的视网膜母细胞蛋白(retinoblastoma, RB),参与细胞周期 G<sub>1</sub>/S 转化期的调控。这导致了 RB 的失活以及转录因子的释放,引起一系列促肿瘤生长的效应如 DNA 合成、辅助 G<sub>1</sub>/S 期转化的转录因子释放、启动细胞周期及促进细胞增殖。由此可见 CDK4/6 是细胞周期的关键性调节因子<sup>[22]</sup>。

#### 四、逆转耐药的策略

Bertelli 等<sup>[23]</sup>认为依西美坦在来曲唑或阿那曲唑一线治疗失败后仍可能有作用。但 EFACT<sup>[24]</sup>和 SoFEA<sup>[25]</sup>试验均证实,非甾体 AI 耐药后换用甾体 AI 仅有 30% 的有效率,且中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)仅 3 个月,因此,寻找新的治疗靶点来逆转耐药是当前亟待解决的临床问题。鉴于耐药机制的复杂性,涉及激素受体表达和功能变化、药物代谢改变、多种生长因子通路的交叉调节以及有关基因转录调节机制异常,乳腺癌 AI 耐药的,需要多种途径的尝试。其中的一些策略总结如下。

#### (一) 逆转原发性耐药策略——细胞周期检查点封锁

高增殖指数是 luminal B 型乳腺癌的特征之一,细胞周期检查点封锁对于克服此种类型的原发性耐药较为有效<sup>[21]</sup>。Finn 等<sup>[26]</sup>证明了 PD033291(一种选择性 CDK4/6 抑制剂)在 luminal 型乳腺癌中,可以抑制细胞增殖。随后一项有关来曲唑单药对比来曲唑联合 PD033291 的随机 2 期试验启动<sup>[27]</sup>。该试验结果显示,在联合组患者中位 PFS 显著延长(联合组 26.2 个月对比单药组 7.5 个月,  $HR=0.32$ ,  $P<0.001$ )。正在进行临床研究的 CDK4/6 抑制剂还有 palbociclib。PALOMA-3<sup>[28]</sup>是一项 3 期临床试验,入组 521 例先前予以内分泌治疗出现原发耐药的激素受体阳性/HER-2 阴性乳腺癌患者,分为 palbociclib 联合氟维司群组和氟维司群加安慰剂组。试验组 DFS 为 9.2 个月,对照组为 3.8 个月,但是 2 组 OS 没有区别。

#### (二) 逆转获得性耐药策略

##### 1. 抑制旁路激活

BELLE-2 研究证实 PI3K 抑制剂——buparlisib 联合氟维司群可逆转 AI 耐药<sup>[29]</sup>。研究共入组 1 147 例激素受体阳性/HER-2 阴性在 AI 治疗中或治疗进展的绝经后患者,此研究的主要终点为 PFS,次要终点为 OS 与安全性。Buparlisib 联合氟维司群组患者的 PFS 较安慰剂联合氟维司群组显著延长(6.9 个月比 5.0 个月,  $P=0.003$ )。

鉴于已证实 mTOR 信号通路活化可引起 AI 耐药<sup>[30]</sup>,因此 mTOR 抑制剂的相关研究对于探索如何逆转 AI 耐药十分重要。依维莫司是一种口服的 mTOR 抑制剂,BOLERO-2 是一项国际性、多中心、随机的 3 期临床试验,24 个国家的 189 个中心参与该研究,研究共入组 724 例激素受体阳性/HER-2 阴性的已对非甾体类芳香化酶抑制剂耐药的晚期乳腺癌患者,此研究的主要终点为 PFS,次要终点为 OS 与安全性<sup>[31]</sup>。试验最终结果显示,依西美坦联合依维莫司组与依西美坦单药组比较,联合治疗组 PFS 有显著延长(10.6 个月比 4.1 个月,  $HR=0.36$ ,  $P<0.001$ )。在 2012 年圣安东尼奥会议上, BOLERO-2 试验结果显示,依西美坦联合依维莫司,DFS 和 OS 明显优于单药依西美坦。该试验首次在大规模临床试验中证实了 mTOR 抑制剂依维莫司对内分泌治疗耐药乳腺癌患者带来临床获益。基于这一结果,美国 FDA 于 2012 年 7 月份批准依维莫司联合依西美坦用于治疗激素受体阳性的绝经后女性乳腺癌患者。

目前,在乳腺癌中评估新一代 mTOR 和 PI3K 抑制剂的临床试验正在进行。雷帕霉素能抑制 mTOR1,但不能抑制 mTOR2,而新一代的 mTOR 抑制剂可同时抑制 mTOR1 和 mTOR2<sup>[32]</sup>。期待这些研究的结果能为乳腺癌患者的治疗提供新的思路。

临床前研究显示,MAPK 过度活化能导致乳腺癌对内分泌耐药<sup>[33]</sup>,因此 MAPK 抑制剂在逆转 AI 耐药方面是一种可行的选择。司美替尼为非 ATP 竞争性抑制,甲基乙基酮(methyl ethyl ketone, MEK) 1/2 特异性高。Chumsri 等<sup>[34]</sup>利用 MCF-7 异种移植模型发现司美替尼对阿那曲唑耐药后的肿瘤,用其联合阿那曲唑比阿那曲唑单药更有效。进一步分



析和免疫印记显示, p-MEK, p-ERK 和 p-MAPK 蛋白均减少。这些结果说明 MEK 抑制剂司美替尼可以逆转 AI 获得性耐药。与雷帕霉素类似物不同, 司美替尼治疗后出现的 mTOR 活性降低不会造成 AKT 的激活。表明在逆转内分泌耐药方面, 司美替尼优于雷帕霉素。尽管如此, 这一发现仍需进一步研究和临床试验验证。

## 2. 表观遗传监管

除了针对生长因子受体途径及其下游信号通路, 表观遗传在逆转 AI 耐药方面也很有前景。组蛋白脱乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)——恩替诺特已经证实可逆转 AI 耐药<sup>[34]</sup>。利用体内异种移植模型, 有学者发现在 AI 耐药后恩替诺特联合来曲唑或依西美坦在抑制肿瘤增长方面明显优于单药( $P < 0.005$ )<sup>[34]</sup>。蛋白质印记分析证明恩替诺特联合 AI 不仅增加 ER $\alpha$  表达和芳香化酶的活性, 而且下调 HER-2、p-HER-2、p-MAPK 和 p-AKT<sup>[35]</sup>。基于这些有前景的结果, 一项随机的依西美坦联合恩替诺特或安慰剂的 2 期试验启动<sup>[36]</sup>。这项试验入组了之前接受非甾体类 AI 治疗后疾病进展的 130 例激素受体阳性/HER-2 阴性绝经后妇女。依西美坦联合恩替诺特较依西美坦联合安慰剂组显示中位 PFS 显著改善(4.3 个月比 2.3 个月,  $HR = 0.73$ , 95%  $CI$ : 0.50 ~ 1.07, 单侧  $P = 0.055$ ; 双侧  $P = 0.11$ )。更重要的是, 联合组较依西美坦单药组显著改善中位 OS(28.1 个月比 19.8 个月,  $HR = 0.59$ , 95%  $CI$ : 0.36 ~ 0.97,  $P = 0.036$ )。

## 五、结语

综上所述, 乳腺癌治疗由分子分型时代走入精准化时代, ESR1 突变导致 AI 获得性耐药, 氟维司群精准靶向和降解 ER, 是对抗 ESR1 相关内分泌耐药的的治疗选择。CDK4/6 抑制剂、PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂、MAPK 抑制剂等联合内分泌药物治疗已取得显著临床获益。但鉴于 AKT 旁路活化等伴随现象的存在, 对 PI3K 和 mTOR 的双重抑制剂的基础和临床研究还需进一步深入。逆转耐药的新型靶向药物(HER-1/2 双重抑制剂、IGFR、FGFR 等)的试验也正在研究进行中, 有望开启 AI 耐药乳腺癌患者内分泌治疗的新时代。

## 参 考 文 献

- [1] Ewertz M, Gray KP, Regan MM, et al. Obesity and risk of recurrence or death after adjuvant endocrine therapy with letrozole or tamoxifen in the breast international group 1-98 trial[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(32): 3967-3975.
- [2] Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomized trials[J]. Lancet, 2015, 386(10001): 1341-1352.
- [3] Ferraldeschi R, Arnedos M, Hadfield KD. Polymorphisms of CYP19A1 and response to aromatase inhibitors in metastatic breast cancer patients[J]. Breast Cancer Res Treat, 2012, 133(3): 1191-1198.
- [4] Fuqua SA, Wiltshcke C, Zhang QX, et al. A hypersensitive estrogen receptor - alpha mutation in premalignant breast lesions[J]. Cancer Res, 2000, 60(15): 4026-4029.
- [5] Lundberg AS, Weinberg RA. Control of the cell cycle and apoptosis[J]. Eur J Cancer, 1999, 35(14): 1886-1894.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction; American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(23): 2942-2962.
- [9] Chumsri S, Howes T, Bao T, et al. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2011, 125(1/2): 13-22.
- [10] Burstein HJ, Cirincione CT, Barry WT, et al. Endocrine therapy with or without inhibition of epidermal growth factor receptor and human epidermal growth factor receptor 2[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(35): 3959-3966.
- [11] Roop RP, Ma CX. Endocrine resistance in breast cancer: molecular pathways and rational development of targeted therapies[J]. Future Oncol, 2012, 8(3): 273-292.
- [12] Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer[J]. Cancer Discov, 2013, 3(2): 224-237.
- [13] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2012, 490(7418): 61-70.
- [14] Cizkova M, Susini A, Vacher S, et al. PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ER $\alpha$ , PR and ERBB2- based subgroups[J]. Breast Cancer Res, 2012, 14(1): R28.
- [15] Sanchez CG, Ma CX, Crowder RJ, et al. Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(2): R21.
- [16] Dobashi Y, Watanabe Y, Miwa C, et al. Mammalian target of rapamycin: a central node of complex signaling cascades[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2011, 4(5): 476-495.
- [17] Jelovac D, Sabnis G, Long BJ, et al. Activation of mitogen-activated protein kinase in xenografts and cells during prolonged treatment with aromatase inhibitor letrozole[J]. Cancer Res, 2005, 65(12): 5380-5389.
- [18] Hiscox S, Barrett-Lee P, Borley AC, et al. Combining Src inhibitors and aromatase inhibitors: a novel strategy for overcoming endocrine resistance and bone loss[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(12): 2187-2195.
- [19] Fan P, Agboke FA, McDaniel RE, et al. Inhibition of Src blocks oestrogen-induced apoptosis and restores oestrogen-stimulated growth in long-term oestrogen-deprived breast cancer cells[J]. Eur J Cancer, 2014(50): 457-468.
- [20] McBryan J, Theissen SM, Byrne C, et al. Metastatic progression with resistance to aromatase inhibitors is driven by the steroid receptor coactivator SRC-1[J]. Cancer Res, 2012, 72(2): 548-559.
- [21] Tran B, Bedard PL. Luminal-B breast cancer and novel therapeutic targets[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(6): 221.
- [22] Choi YJ, Anders L. Signaling through cyclin D-dependent kinases[J]. Oncogene, 2014, 33(15): 1890-1903.
- [23] Bertelli G, Garrone O, Merlano M, et al. Sequential treatment with

- exemestane and non-steroidal aromatase inhibitors in advanced breast cancer[J]. *Oncology*, 2005, 69(6):471-477.
- [24] Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFFECT[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(10):1664-1670.
- [25] Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibition in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): a composite, multicentre, phase 3 randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(10):989-998.
- [26] Finn RS, Dering J, Conklin D, et al. PD0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(5):R77.
- [27] Finn R, Crown J, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18) [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1):25-35.
- [28] Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): Final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4):425-439.
- [29] Ma CX, Luo J, Naughton M, et al. A phase I trial of BKM120 (buparlisib) in combination with fulvestrant in postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(7):1583-1591.
- [30] Villarreal-Garza C, Cortes J, Andre F, et al. mTOR inhibitors in the management of hormone receptor-positive breast cancer: the latest evidence and future directions [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10):2526-2535.
- [31] Alexander W. San antonio breast cancer symposium[J]. *P T*, 2011, 36(3):156-158.
- [32] Benjamin D, Colombi M, Moroni C, et al. Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(11):868-880.
- [33] Martin LA, Farmer I, Johnston SR, et al. Enhanced estrogen receptor (ER)  $\alpha$ , ERBB2, and MAPK signal transduction pathways operate during the adaptation of MCF-7 cells to longterm estrogen deprivation [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33):30458-30468.
- [34] Chumsri S, Schech A, Chakkabat C, et al. Advances in mechanisms of resistance to aromatase inhibitors [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(4):381-393.
- [35] Sabnis GJ, Golubeva OG, Kazi AA, et al. HDAC inhibitor entinostat restores responsiveness of letrozole resistant MCF-7Ca xenografts to AIs through modulation of Her-2 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12):2804-2816.
- [36] Yardley DA, Ismail-Khan RR, Melichar B, et al. Randomized phase II, double-blind, placebo-controlled study of exemestane with or without entinostat in postmenopausal women with locally recurrent or metastatic estrogen receptor-positive breast cancer progressing on treatment with a nonsteroidal aromatase inhibitor [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(17):2128-2135.

(收稿日期:2016-10-13)

(本文编辑:宗贝歌)

李焱,鲁海玲,霍明鸣,等.芳香化酶抑制剂耐药机制研究进展[J/CD].中华乳腺病杂志(电子版),2017,11(3):171-174.