

## · 综述 ·

## 乳腺癌内分泌治疗耐药分子机制的研究进展

汤琦 陈德滇 蔡尚立 张钰梓 聂建云 周绍强

【摘要】 乳腺癌内分泌治疗针对激素受体阳性乳腺癌患者,但内分泌治疗的疗效却受到耐药的限制。随着高通量二代测序技术和基因组学研究的进展,乳腺癌内分泌治疗耐药的分子机制得到深入研究。ESR1 基因、细胞生长旁路途径、细胞周期检查点等发生改变均可能导致乳腺癌的内分泌治疗耐药。目前,针对其中某些与肿瘤发生、发展和转移密切相关的分子靶点已研制出新型的靶向药物。利用靶向治疗联合内分泌治疗来克服特定人群的内分泌治疗耐药现象,可为激素受体阳性乳腺癌患者的精准治疗提供更多的选择。笔者就乳腺癌内分泌治疗耐药的分子机制及其可能克服耐药的靶向治疗进行综述。

【关键词】 乳腺肿瘤; 内分泌治疗; 耐药; 基因组学

【中图法分类号】 R737.9 【文献标志码】 A

乳腺癌是一类在分子水平上具有高度异质性的疾病<sup>[1]</sup>。ER 阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的 70%,主要包括 luminal A 型和 luminal B 型<sup>[2-5]</sup>。内分泌治疗是 ER 阳性乳腺癌患者经典的系统性治疗手段,药物主要包括选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)/选择性雌激素受体降解剂(selective estrogen receptor down-regulator, SERD)及芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)等,其疗效却受到原发性耐药和继发性耐药的限制<sup>[6-7]</sup>。近年来,测序技术的进步,尤其是高通量二代测序(next-generation sequencing, NGS)和基因组学研究的发展,为了解乳腺癌内分泌耐药的分子机制提供了良好的平台。研究者可以通过利用基因组学测序技术分析晚期 ER 阳性乳腺癌的基因组差异性,比较肿瘤原发病灶与转移病灶、治疗前病灶与治疗后病灶在分子层面的变化,从而揭示内分泌治疗耐药的分子机制并寻找可能克服耐药机制的药物靶点。目前,针对其中某些与肿瘤发生、发展和转移密切相关的分子靶点已研制出新型的靶向药物,利用靶向治疗联合内分泌治疗来克服特定人群的内分泌治疗耐药现象,这为激素受体阳性乳腺癌患者的精准治疗提供了更多的选择。笔者将介绍乳腺癌内分泌耐药的分子机制及其可能有效的靶向治疗的研究进展。

### 一、ESR1 基因改变

ER 是乳腺癌内分泌治疗的重要靶点,存在 ER $\alpha$  和 ER $\beta$  2 种亚型,其中 ER $\alpha$  蛋白由 ESR1 基因编码,与乳腺癌的发生、发展密切相关<sup>[8-10]</sup>。ESR1 的改变形式主要有扩增、重排

和点突变,导致内分泌耐药的主要改变形式是点突变<sup>[11-12]</sup>。ESR1 基因的突变位点集中在 ER 的配体结合域,主要突变热点为 p. Tyr537Ser/Asn 和 p. Asp538Gly<sup>[13]</sup>。基础研究发现,ESR1 突变可导致乳腺癌的非激素依赖性生长,这提示,ESR1 突变的患者可能对雌激素剥夺治疗耐药,如 AI<sup>[14]</sup>。也有研究提示,ESR1 突变的细胞系仍然对他莫昔芬或氟维司群治疗有反应,但其敏感性较 ESR1 野生型的细胞系降低<sup>[11,12-15]</sup>。

ESR1 突变在未接受过治疗的原发乳腺癌患者中十分少见,NGS 发现其 ESR1 突变率仅为 3%,但在晚期乳腺癌患者尤其是曾接受过 AI 治疗的患者中 ESR1 突变比例升高<sup>[11,12-16]</sup>。此外,ESR1 突变的晚期乳腺癌患者 Ki67 表达高<sup>[17]</sup>。PALOMA3 3 期临床研究中,ESR1 突变率在既往内分泌治疗进展的患者和曾接受过 AI 治疗的患者中分别为 25% 和 29%<sup>[18]</sup>。SoFFA 研究中,ESR1 突变率在 AI 治疗敏感的患者中约为 39%<sup>[19]</sup>。Robinson 等<sup>[12]</sup>报道晚期 ER 阳性乳腺癌患者转移病灶 ESR1 突变率高达 6/11,并且 ESR1 突变的患者均曾接受过 AI 和 SERM/SERD 治疗,其中 3 例患者的原发灶并未发现 ESR1 突变。Fei 等<sup>[20]</sup>利用 NGS 分析了 194 例内分泌治疗耐药的晚期乳腺癌患者的外周血游离 DNA(cell-free DNA, cfDNA),ESR1 突变率高达 28.9% (56/194)。也有其他类似研究报道了 ESR1 在内分泌治疗耐药的 ER 阳性晚期乳腺癌患者中的突变情况<sup>[11,14-15,21]</sup>。基于这些研究结果,ESR1 突变可能是导致雌激素剥夺治疗继发性耐药的重要机制之一。

ESR1 突变的 ER 阳性乳腺癌患者预后较差,但仍可从含氟维司群的靶向治疗方案中获益。2 期临床研究 SoFFA 入组了 723 例非甾体 AI 治疗敏感的绝经后乳腺癌患者,利用数字 PCR 的方法检测入组患者基线 cfDNA 的 ESR1 突变,发现 ESR1 突变率高达 39% (63/161),且 49% (27/55)的可评估多克隆突变的患者存在 ESR1 突变<sup>[22]</sup>。入组患者被随机分为 3 组,分别给予氟维司群联合阿那曲唑、氟维司群联

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0807.2018.05.010

基金资助:国家自然科学基金资助项目(81360392);云南省医疗卫生单位内设研究科研机构科研项目(2016NS080);云南省肿瘤医院博士科研启动基金资助项目(BSJ201505)

作者单位:650118 昆明,云南省肿瘤医院 昆明医科大学第三附属医院乳腺二科

通信作者:周绍强, Email:610943791@qq.com



合安慰剂、单药依西美坦治疗。研究发现,依西美坦治疗组中 ESR1 突变的患者( $n=18$ )与 ESR1 野生型患者( $n=39$ )相比预后较差,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)分别为 2.6 个月和 8.0 个月( $P=0.01$ ),但 ESR1 突变患者仍可从含氟维司群的治疗方案中获益,接受氟维司群和依西美坦治疗的 ESR1 突变患者,其 PFS 分别为 5.7 个月和 2.9 个月( $P=0.02$ ),在 ESR1 野生型患者中并未发现 2 种方案疗效差异有统计学意义,ESR1 野生型患者接受氟维司群和依西美坦治疗后的 PFS 分别为 5.4 个月和 8.0 个月( $P=0.77$ )。3 期临床研究 PALOMA3 入组了 521 例既往内分泌治疗失败且 HER-2 阴性的患者,随机分为 2 组,分别给予氟维司群联合帕博西林或氟维司群联合安慰剂治疗,ESR1 突变患者接受氟维司群联合帕博西林治疗的疗效显著优于氟维司群联合安慰剂治疗(PFS: 9.4 个月和 3.6 个月,  $P=0.002$ ),ESR1 基因的状态并不影响患者从氟维司群联合帕博西林治疗中获益<sup>[18]</sup>。此外,对 SoFEA 和 PALOMA3 2 项研究中接受氟维司群治疗的患者( $n=224$  例)进行分析后发现,ESR1 突变的患者与 ESR1 野生型患者相比从单药氟维司群治疗中获益有限,差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[18-19]</sup>。

3 期临床研究 BOLERO-2 进一步分析了 ESR1 不同突变位点对治疗的影响<sup>[23]</sup>。该研究入组 724 例既往 AI 治疗进展的 ER 阳性 HER-2 阴性绝经后乳腺癌患者,随机分为 2 组,分别给予依西美坦联合依维莫司或依西美坦联合安慰剂治疗,并检测了其中 541 例患者 ESR1 的 2 个突变位点 D583G 和 Y537S。研究发现,29% (156/541) 患者存在 D583G 或 Y537S 突变,其中,6% (30/541) 患者存在 ESR1 双重突变。曾接受过晚期 AI 内分泌治疗的患者中,ESR1 突变率高达 33%,曾接受过 AI 辅助内分泌治疗的患者中,ESR1 突变率为 11%。ESR1 突变的患者与 ESR1 野生型患者相比 OS 较差(20.73 个月比 32.1 个月,  $P<0.001$ ),其中 D583G 突变患者为 25.99 个月, Y537S 突变患者为 19.98 个月,双重突变患者的预后最差,仅为 15.5 个月。此外, D583G 突变患者接受依西美坦联合安慰剂的中位 PFS 显著低于野生型患者(2.69 个月比 3.94 个月,  $P=0.02$ ),但 Y537S 突变人群却未发现差异(4.14 个月比 3.94 个月,  $P=0.86$ )。D583G 突变的患者仍可从依西美坦联合依维莫司治疗中获益,但 Y537S 突变或 D583G+Y537S 双突变的患者却并未从依维莫司治疗中获益。但需要指出的是,该研究中 Y537S 突变人群数目较少,仅为 42 例。

除 ESR1 突变外, Hartmaier 等<sup>[24]</sup>在 83 例乳腺癌患者的标本中鉴定出了 9 种 ESR1 融合蛋白,并发现 ESR1 重排也可能是继发性内分泌治疗耐药的重要原因。

## 二、细胞生长途径旁路

ER 信号通路受到其他 EFGF、HER-2、胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1-R)等细胞膜酪氨酸激酶受体的调节。这些细胞膜激酶可通过级联反应激活信号通路,导致 ER 的磷酸化水平增高,从而加强了 ER 调节 DNA 转录的功能<sup>[25-30]</sup>。雌激素也可以提高转化生长因子  $\alpha$  (transforming growth factor  $\alpha$ , TGF $\alpha$ ) 和胰岛素样

生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 的表达,进而激活了生长因子信号通路<sup>[31-32]</sup>; 雌激素也可降低 EGFR 和 HER-2 的表达,增加 IGF1-R 的表达,这些受体可以激活磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路,而这些信号通路又可以反过来降低 ER 和 PR 的表达<sup>[33-35]</sup>。因此,这些酪氨酸激酶受体既可以增强 ER 的信号转导功能,又可以通过下调 ER 的表达,降低 ER 对雌激素的依赖性,进而导致了内分泌治疗的耐药<sup>[36]</sup>。

## 1. EGFR 家族

HER-2 属于表皮生长因子受体家族。HER-2 阳性乳腺癌占乳腺癌的 20%~25%, 其中,约 50% 的乳腺癌表达 ER 或 PR。激素受体阳性且 HER-2 阳性的乳腺癌约占所有乳腺癌的 10%, 主要属于 luminal B 型乳腺癌<sup>[3-5]</sup>。HER-2 阳性是乳腺癌耐药的另一重要机制。基础及临床研究提示, ER 与 HER-2 通路具有双向串扰的现象<sup>[37-39]</sup>。多种生长因子受体依赖性激酶(包括 HER-2)活化后可磷酸化 ER 信号通路中包括 ER 在内的多种因子,加强了 ER 的基因组通路作用。因此,表皮生长因子信号通路的高度活化会过度磷酸化 ER 及其共调节因子,从而削弱了内分泌治疗的效果。HER-2 基因扩增也可降低 ER 的表达水平,甚至导致其表达缺失,削弱癌细胞的雌激素依赖性<sup>[39-40]</sup>。此外, ER 也可对多个信号通路产生一过性的刺激效应,可以直接或间接地激活 EGFR、HER-2 以及 IGF1-R, 这些生长因子又可通过其下游信号通路活化 ER 及其共调节因子,最终导致 ER 的基因组活性作用增强<sup>[38,41]</sup>。

HER-2 阳性是接受辅助内分泌治疗患者的不良预后因素。HER-2 阳性的乳腺癌患者对内分泌治疗的敏感性差(尤其是他莫昔芬), DFS 显著低于激素受体阳性、HER-2 阴性乳腺癌患者<sup>[42]</sup>。对于考虑内分泌治疗的晚期 ER 阳性、HER-2 阳性患者,应考虑在内分泌治疗开始时就增加抗 HER-2 治疗,联合治疗会延长患者的 PFS, 但是 OS 却没有明显获益<sup>[43]</sup>。

拉帕替尼是 EGFR1 和 HER-2 的双重抑制剂。EGF30008 临床研究入组了 1 286 例绝经后晚期 ER 阳性乳腺癌(III B~IV 期)患者,其中包括 219 例 HER-2 阳性、ER 阳性患者,随机分为 2 组,分别给予来曲唑联合拉帕替尼治疗或来曲唑联合安慰剂治疗,拉帕替尼联合来曲唑治疗与单药来曲唑相比可显著延长 HER-2 阳性乳腺癌患者的 PFS (8.2 个月比 3.0 个月,  $P=0.019$ )<sup>[44]</sup>。

在 HER-2 基因未扩增的乳腺癌中存在 HER-2 点突变的现象,但 HER-2 点突变在乳腺癌总人群中的突变率不足 3%, 其中,20% 的突变位点集中在细胞膜胞外域,68% 的突变集中在激酶域<sup>[45]</sup>。基础研究提示, HER-2 点突变的乳腺癌细胞系对酪氨酸激酶抑制剂 neritinib 敏感<sup>[46]</sup>。目前相关的 2 期临床研究正在开展<sup>[47]</sup>。

此外也有临床研究评估了吉非替尼联合他莫昔芬或 AI 治疗的疗效,入组内分泌治疗进展的患者,由于未对人群进



行生物标志物的筛选,入组人群可能具有较高的异质性,其结果仍有待进一步考证<sup>[48-49]</sup>。这也提示了生物标志物的研发对于准确预测疗效的重要性。

## 2. PI3K/AKT/mTOR 通路

PI3K/AKT/mTOR 通路通过对细胞外刺激产生信号传导,调控细胞增殖、生长、生存、死亡以及代谢功能,对维持正常细胞的生理功能起着十分重要的作用<sup>[50]</sup>。PI3K 属于磷脂酰肌醇激酶家族,由一个调节亚基 p85 和一个催化亚基 p110 组成。P110 有 4 种形式: p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$ 、p110 $\gamma$ 。PIK3CA 基因编码 p110 $\alpha$  亚基<sup>[51]</sup>。PI3K 整条通路的突变率在乳腺癌中高达 70%,包括 PIK3CA 突变,PI3K 其他相关基因的突变或扩增,下游因子如 AKT1、AKT2、PDK1 等相关基因的突变,PTEN 和 INPP4B 基因的缺失突变<sup>[52]</sup>。PI3K/AKT/mTOR 通路可通过促进细胞迁移、抑制凋亡而启动肿瘤细胞的发生,促进癌症的发展。在乳腺癌以外的其他肿瘤中,这条通路的相关基因突变也常见。

PI3K/AKT/mTOR 通路中,PIK3CA 在乳腺癌中的突变率高达 40%,其中 luminal A 型中占 45%,luminal B 型中占 30%<sup>[51-52]</sup>。超过 80% 的 PIK3CA 突变均位于该基因的螺旋域(E542K 和 E545K)或激酶域(H1047R)<sup>[53]</sup>。螺旋域的突变主要是通过降低 p85 对 p110 $\alpha$  的抑制作用,增加 p110 $\alpha$  在细胞膜的滞留浓度,进而增加整条通路的活性<sup>[54]</sup>。与 ESRI 突变不同,PIK3CA 在乳腺癌转移灶与原发灶的突变率基本一致,提示肿瘤在早期已出现 PIK3CA 基因突变。

PI3K 通路相关基因的改变可能导致该条通路的过度激活,从而促进了 ER 非雌激素依赖性的基因组转录功能。PI3K 通路的抑制剂可以恢复细胞的雌激素依赖性<sup>[55]</sup>。mTOR 是 PI3K/AKT/mTOR 通路中十分关键的下游因子,有 mTOR 复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和 mTOR 复合物 2(mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)2 种独立的复合物。AKT 的磷酸化可能导致 mTORC1 激酶活性增加,进而促进了蛋白质合成和细胞代谢<sup>[54]</sup>。虽然许多靶向 PI3K/AKT/mTOR 通路中靶点的药物(以 PI3K、mTOR 以及 AKT 作为靶点)已开展多项乳腺癌相关临床研究,但是目前为止,只有一个药物被美国 FDA 批准用于晚期激素受体阳性的乳腺癌患者,即 mTORC1 抑制剂依维莫司<sup>[5]</sup>。

BOLERO-2 研究通过对入组患者组织样本的分子标志物检测分析提示,PIK3CA 基因突变以及 PTEN 基因突变不是依维莫司疗效的敏感性标志物<sup>[23,56]</sup>。血液样本的 cfDNA 分子标志物检测分析提示,PIK3CA 突变情况与组织检测一致,同样也不是依维莫司疗效的敏感性标志物。

细胞内的信号通路相互交联、功能复杂,单纯抑制其中某个可以激活所在通路信号的靶点,往往难以达到抑制整条通路的效果,因为其上游的负反馈调节通路(PTEN)可能减弱了对这条通路的抑制作用<sup>[51,57]</sup>。因此,如果可以选择处于较为上游的因子作为靶点,那么其抑制整条通路功能的效果可能会更好,比如以 PI3K 作为靶点。BKM120(buparlisib)是第二代口服的泛 PI3K 抑制剂<sup>[57]</sup>。3 期临床研究 BELLE-2

入组了 1 147 例既往 AI 治疗进展的激素受体阳性、HER-2 阴性的晚期乳腺癌,随机分为 2 组,分别给予氟维司群联合 BKM120 或氟维司群联合安慰剂治疗<sup>[58]</sup>。BKM120 延长了 1.9 个月 PFS(6.9 个月比 5.0 个月,  $P < 0.001$ )。在分子标志物分析中,587 例患者进行了循环肿瘤 DNA 的 PIK3CA 基因突变检测,研究发现,PIK3CA 突变的患者与野生型患者相比,可以从 BKM120 治疗中获益更多(PFS:7 个月比 3.2 个月,  $P < 0.001$ )。由此可见,PIK3CA 突变虽不是 mTORC1 抑制剂的敏感性标志物,但是却可以帮助预测哪些患者可能会从 PI3K 抑制剂治疗中获益。

GDC-0032(taselisib)是 PI3K $\alpha$  和 PI3K $\beta$  的选择性抑制剂。在 2 期临床研究中,GDC-0032 联用氟维司群的客观反应率(objective response rate, ORR)为 22%,且 PIK3CA 突变人群的 ORR 高达 38.5%<sup>[59]</sup>。一项 3 期随机对照研究(SANDPIPER)在既往接受至少一种 AI 内分泌治疗进展的绝经后乳腺癌患者中评估了 taselisib 联合氟维司群对比安慰剂联合氟维司群的疗效。该研究发现,在 PIK3CA 突变患者中,taselisib 联合氟维司群较安慰剂联合氟维司群可显著提高患者的 PFS(7.4 个月比 5.4 个月,  $P = 0.037$ )和 ORR(28.0% 比 11.9%,  $P = 0.002$ )<sup>[60]</sup>。

alpelisib 是 PI3K $\alpha$  的选择性抑制剂。PTEN 基因突变的患者可能对该药不敏感<sup>[61]</sup>。旨在评估 alpelisib 联合氟维司群在激素受体阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌中疗效的 3 期临床研究(SOLAR-1)和旨在评估 alpelisib 联合氟维司群或来曲唑在 PIK3CA 突变的激素受体阳性 HER-2 阴性晚期乳腺癌中疗效的 2 期临床研究(BYLieve)正在招募患者<sup>[62]</sup>。

目前有许多 PI3K/AKT/mTOR 通路相关的靶向药物处于研发或前期临床阶段,正面临着如何确定生物标志物进行疗效预测,如何与其他药物联合使用克服复杂的耐药机制,如何降低不良反应等诸多挑战。

## 3. 其他生长因子

乳腺癌中,成纤维细胞生长因子受体 1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)基因扩增的发生率约 10%,是乳腺癌的不良预后因素<sup>[63]</sup>。dovitinib 是一种口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制 FGFR1。一项 2 期临床研究发现,激素受体阳性且 FGFR1 基因扩增的患者中未有确定反应者及疾病稳定时间超过 6 个月者的比例高达 25%,但在激素受体阴性且 FGFR1 基因未扩增的患者中的比例仅为 3%<sup>[64]</sup>。dovitinib 联合 AI 的临床研究正在进行中,其他许多 FGFR 抑制剂如 AZD4547、lucitanib、BGJ398 等也进入了临床试验。

IGFR 抑制剂单克隆抗体 AMG-479(ganitumab)在一项 2 期临床研究中并未显示出更多的 PFS 获益<sup>[65]</sup>。如何为其寻找生物标志物进行疗效预测从而挑选出可能获益的患者仍值得进一步研究。

## 4. 细胞周期检查点改变

细胞周期检查点的改变会导致细胞周期的失调,进而导致内分泌治疗耐药<sup>[66]</sup>。肿瘤细胞会接收到许多促进增殖和抑制增殖的信号,信号更强的一方决定了细胞周期的走向,即是从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期进行细胞分裂,或者是处于相对静止



的状态。抑制增殖的信号主要是通过成视网膜细胞瘤(retinoblastoma, RB) 基因调控<sup>[67-68]</sup>。RB 蛋白也受细胞周期蛋白(cyclin)复合物和 cyclin 依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK) 的调控。细胞周期从 G<sub>1</sub> 期进入 S 期需要 CDK4/6 与 cyclin D1 ~ D3 来磷酸化 RB。高磷酸化的 RB 可降低其对转录因子 E2F 家族的抑制作用,从而使细胞进入 DNA 合成期<sup>[68]</sup>。细胞周期依赖性激酶抑制基因 P16 失活、CDK4 扩增、CDK4 突变导致的肿瘤 cyclin D1 水平升高,进而促进了细胞增殖。持续的 cyclin D1 表达和 RB 磷酸化可导致内分泌治疗耐药<sup>[69]</sup>。cyclin D1 扩增在 ER 阳性乳腺癌中十分常见,据文献报道 58% luminal B 型乳腺癌和 29% luminal A 型乳腺癌均有 cyclin D1 扩增<sup>[16]</sup>。但 PALOMA-1 临床研究发现 CCND1 基因扩增或 p16 丢失均不影响 CDK4/6 抑制剂帕博西林的疗效,而帕博西林最为确定的疗效预测因子是 ER 阳性<sup>[69]</sup>。

### 三、结语

一线内分泌治疗提示大约 20%~40% 晚期乳腺癌患者存在内分泌耐药<sup>[70]</sup>。对于内分泌治疗有反应的患者,虽然在一线内分泌治疗后耐药,仍然建议继续进行二线或三线内分泌治疗,但其临床获益率却已从一线的 71% 显著降低至 30%<sup>[71]</sup>。对于晚期乳腺癌患者而言,控制、检测转移病变和逆转耐药是延长生存的主要办法。

ER 阳性乳腺癌的基因组变化在不同的原发病灶及转移病灶中差异较大。原发肿瘤的分子特征决定了转移的潜能,而转移肿瘤又因外部治疗和内部环境的变化,出现独特的分子特征。ESR1 突变、细胞生长旁路途径激活、细胞周期检查点改变均是导致乳腺癌内分泌治疗耐药的重要分子机制。靶向药物联合内分泌药物的治疗模式能够为内分泌治疗耐药的患者提供新的治疗机会。

虽然组织学检测是测序检测的金标准,但部分晚期患者的转移灶组织较难获取,组织测序也难以体现肿瘤进化的时空异质性,液体活组织检查技术的进步弥补了组织测序的不足。多项临床研究均采用液体活组织检查技术检测乳腺癌患者 cfDNA 或 ctDNA 的 ESR1 突变(尤其是 AI 内分泌治疗进展的患者),对于监测患者病情、指导治疗方案的选择及预后具有十分重要的价值<sup>[72-73]</sup>。

乳腺癌的内分泌治疗已由个体化治疗步入了精准医疗时代。利用基因检测结果指导晚期 ER 阳性乳腺癌患者的诊疗模式,以及利用生物标志物筛选靶向人群指导靶向药物临床研究的新药研发模式是乳腺癌内分泌精准医疗的重要组成部分,这对提高内分泌耐药乳腺癌患者的预后及生存意义重大。

### 参 考 文 献

- [1] 邵志敏,沈镇宙,徐兵河. 乳腺肿瘤学[M]. 上海:复旦大学出版社,2013:10.
- [2] Gu G, Dustin D, Fuqua SA. Targeted therapy for breast cancer and molecular mechanisms of resistance to treatment[J]. Curr Opin Pharmacol, 2016, 31:97-103.

- [3] Hsu JL, Hung MC. The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(4):575-588.
- [4] 连婧,马海霞,白玮,等. 乳腺癌的分子分型及其临床病理特征[J/CD]. 中华乳腺癌杂志(电子版),2016, 10(3):183-184.
- [5] National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network guidelines for breast cancer[EB/OL]. [2018-01-05]. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp).
- [6] Ma CX, Reinert T, Chmielewska I, et al. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(5):261-275.
- [7] Pritchard KI. Endocrine therapy: is the first generation of targeted drugs the last? [J]. J Intern Med, 2013, 274(2):144-152.
- [8] Farzaneh S, Zarghi A. Estrogen receptor ligands: a review (2013-2015) [J]. Sci Pharm, 2016, 84(3):409-427.
- [9] Toy W, Weir H, Razavi P, et al. Activating ESR1 mutations differentially affect the efficacy of ER antagonists[J]. Cancer Discov, 2016, 7(3):277-287.
- [10] Pejerrey SM, Dustin D, Kim JA, et al. The impact of ESR1 mutations on the treatment of metastatic breast cancer[EB/OL]. [2018-05-07]. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12672-017-0306-5>.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Fanning SW, Mayne CG, Dharmarajan V, et al. Estrogen receptor alpha somatic mutations Y537S and D538G confer breast cancer endocrine resistance by stabilizing the activating function-2 binding conformation[J]. Elife, 2016, 5: e12792.
- [15] Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor-alpha mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(7):1757-1767.
- [16] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2012, 490(7418):61-70.
- [17] Bartels S, Christgen M, Luft A, et al. Estrogen receptor (ESR1) mutation in bone metastases from breast cancer[J]. Mod Pathol, 2018, 31(1):56-61.
- [18] 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.
- [19] Friibens 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.
- [20] Fei M, Yan Z, Quchang O, et al. Mutation signature of patients with ER+ metastatic breast cancer who received endocrine therapy [EB/OL]. [2018-05-20]. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.1057](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.1057).



- [21] Wang P, Bahreini A, Gyanchandani R, et al. Sensitive detection of mono- and polyclonal esr1 mutations in primary tumors, metastatic lesions, and cell-free DNA of breast cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(5):1130-1137.
- [22] Johnston SR, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors 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.
- [23] 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.
- [24] Hartmaier RJ, Trabucco SE, Priedigkeit N, et al. Recurrent hyperactive ESR1 fusion proteins in endocrine therapy-resistant breast cancer[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4):872-880.
- [25] Tokunaga E, Hisamatsu Y, Tanaka K, et al. Molecular mechanisms regulating the hormone sensitivity of breast cancer[J]. Cancer Sci, 2014, 105(11):1377-1383.
- [26] Frogne T, Benjaminsen RV, Sonne-Hansen K, et al. Activation of ErbB3, EGFR and Erk is essential for growth of human breast cancer cell lines with acquired resistance to fulvestrant[J]. Breast Cancer Res Treat, 2009, 114(2):263-275.
- [27] Formisano L, Young CD, Bhola N, et al. FGFR1 is associated with resistance to interaction with estrogen receptor (ER)  $\alpha$  endocrine therapy in ER+/FGFR1-amplified breast cancer[EB/OL]. [2017-01-05]. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/15\\_Supplement/2435.short](http://cancerres.aacrjournals.org/content/75/15_Supplement/2435.short).
- [28] Matà R, Palladino C, Nicolosi ML, et al. IGF-I induces upregulation of DDR1 collagen receptor in breast cancer cells by suppressing MIR-199a-5p through the PI3K/AKT pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(7):7683-7700.
- [29] García-Becerra R, Santos N, Díaz L, et al. Mechanisms of resistance to endocrine therapy in breast cancer: focus on signaling pathways, miRNAs and genetically based resistance[J]. Int J Mol Sci, 2012, 14(1):108-145.
- [30] 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.
- [31] Nardone A, De Angelis C, Trivedi MV, et al. The changing role of ER in endocrine resistance[J]. Breast, 2015, 24(2):S60-66.
- [32] Lau KM, To KF. Importance of estrogenic signaling and its mediated receptors in prostate cancer[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(9):1434.
- [33] Garee JP, Chien CD, Li JV, et al. Regulation of HER2 oncogene transcription by a multifunctional coactivator/corepressor complex[J]. Mol Endocrinol, 2014, 28(6):846-859.
- [34] Rondón-Lagos M, Villegas VE, Rangel N, et al. Tamoxifen resistance: emerging molecular targets[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(8):1357.
- [35] Kavarthapu R, Dufau ML. Role of EGF/ERBB1 in the transcriptional regulation of the prolactin receptor independent of estrogen and prolactin in breast cancer cells[J]. Oncotarget, 2016, 7(40):65 602-65 613.
- [36] Arpino G, Wiechmann L, Osborne CK. Crosstalk between the estrogen receptor and the HER tyrosine kinase receptor family: molecular mechanism and clinical implications for endocrine therapy resistance [J]. Endocr Rev, 2008, 29(2):217-233.
- [37] Lousberg L, Collignon J, Jerusalem G. Resistance to therapy in estrogen receptor positive and human epidermal growth factor 2 positive breast cancers: progress with latest therapeutic strategies[J]. Ther Adv Med Oncol, 2016, 8(6):429-449.
- [38] Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(12):926-935.
- [39] Milani A, Geuna E, Mittica G, et al. Overcoming endocrine resistance in metastatic breast cancer: Current evidence and future directions[J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(5):990-1001.
- [40] Lonard DM, O' Malley BW. Molecular pathways: targeting steroid receptor coactivators in cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(22):5403-5407.
- [41] Lee A, Guler B, Sun X, et al. Oestrogen receptor is a critical component required for insulin-like growth factor (IGF)-mediated signalling and growth in MCF-7 cells [J]. Eur J Cancer, 2000, 36(Suppl 4):109-110.
- [42] Azim H, Piccart M. Simultaneous targeting of estrogen receptor and HER2 in breast cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10(8):1255-1263.
- [43] Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2<sup>nd</sup> international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) [J]. Ann Oncol, 2014, 25(10):1871-1888.
- [44] Ro J, Pippen J, Pivot X, et al. Safety of first-line letrozole compared with lapatinib plus letrozole in patients with postmenopausal hormone receptor positive metastatic breast cancer: EGF30008 study[EB/OL]. [2018-01-05]. [http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/24\\_Supplement/5094.short](http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/24_Supplement/5094.short).
- [45] Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, et al. Activating HER2 mutations in HER2 gene amplification negative breast cancer[J]. Cancer Discov, 2013, 3(2):1-14.
- [46] Prové A, Dirix L. Neratinib for the treatment of breast cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(16):2243-2248.
- [47] Deluche E, Onesti E, Andre F. Precision medicine for metastatic breast cancer[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015, 35:e2-7.
- [48] 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.
- [49] Cristofanilli M, Valero V, Mangalik A, et al. Phase II, randomized trial to compare anastrozole combined with gefitinib or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(6):1904-1914.
- [50] Guerrero-Zotano A, Mayer IA, Arteaga CL. PI3K/AKT/mTOR: role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment[J]. Cancer Metastasis Rev, 2016, 35(4):1-10.
- [51] Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation and therapeutic targeting[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(1):7-24.
- [52] Arthur LM, Turnbull AK, Renshaw L, et al. Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2014, 147(1):211-219.



- [53] Ciriello G, Gatza ML, Beck AH, et al. Comprehensive molecular portraits of invasive lobular breast cancer [J]. *Cell*, 2015, 163(2): 506-519.
- [54] Lauring J, Park BH, Wolff AC. The phosphoinositide-3-kinase-Akt-mTOR pathway as a therapeutic target in breast cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(6): 670-678.
- [55] Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(283): 283ra51.
- [56] Moynahan ME, Chen D, He W, et al. Correlation between PIK3CA mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR+, HER2-advanced breast cancer: results from BOLERO-2 [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(6): 726-730.
- [57] Schwartz S, Wongvipat J, Trigwell CB, et al. Feedback suppression of PI3K $\alpha$  signaling in PTEN-mutated tumors is relieved by selective inhibition of PI3K $\beta$  [J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(1): 109-122.
- [58] Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. PIK3CA status in circulating tumor DNA (ctDNA) predicts efficacy of buparlisib (BUP) plus fulvestrant (FULV) in postmenopausal women with endocrine-resistant HR+/HER2-advanced breast cancer (BC): first results from the randomized, phase III BELLE-2 trial [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4 Suppl): S6.
- [59] Dickler MN, Saura C, Richards DA, et al. A phase II study of the PI3K inhibitor taselisib (GDC-0032) combined with fulvestrant (F) in patients (pts) with HER2-negative (HER2-), hormone receptor-positive (HR+) advanced breast cancer (BC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(15): 520.
- [60] Baselga J, Dent SF, Cortés J, et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): Primary analysis from SANDPIPER [EB/OL]. [2018-01-05]. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18\\_suppl.LBA1006](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA1006).
- [61] Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, et al. Characterization of the novel and specific PI3K $\alpha$  inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(5): 1117-1129.
- [62] Rugo HS, Bianchi GV, Chia SK, et al. BYLieve: a phase II study of alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) or letrozole (LET) for treatment of PIK3CA mutant, hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (aBC) progressing on/after cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy [EB/OL]. [2018-01-05]. [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.TPS1107](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS1107).
- [63] Tomiguchi M, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, et al. Fibroblast growth factor receptor-1 protein expression is associated with prognosis in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-2-negative primary breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107(4): 491-498.
- [64] André F, Bachelot T, Campone M, et al. Targeting FGFR with dovitinib (TKI258): preclinical and clinical data in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(13): 3693-3702.
- [65] Robertson JF, Ferrero JM, Bourgeois H, et al. Ganitumab with either exemestane or fulvestrant for postmenopausal women with advanced, hormone-receptor-positive breast cancer: a randomized, controlled, double-blind, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(3): 228-235.
- [66] Murphy CG, Dickler MN. The role of CDK4/6 inhibition in breast cancer [J]. *Oncologist*, 2015, 20(5): 483-490.
- [67] Murphy CG, Dickler MN. Endocrine resistance in hormone-responsive breast cancer: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2016, 23(8): R337-R352.
- [68] Vélez-Cruz R, Manickavinayagam S, Biswas AK, et al. RB localizes to DNA double-strand breaks and promotes DNA end resection and homologous recombination through the recruitment of BRG1 [J]. *Genes Dev*, 2016, 30(22): 2500-2512.
- [69] Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(1): 25-35.
- [70] Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(2): 93-115.
- [71] Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for the first-line treatment of advanced breast cancer: overall survival analysis from the phase II first study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(32): 3781-3787.
- [72] Angus L, Beiye N, Jager A, et al. ESR1 mutations: moving towards guiding treatment decision-making in metastatic breast cancer patients [J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 52: 33-40.
- [73] Selli C, Dixon JM, Sims AH. Accurate prediction of response to endocrine therapy in breast cancer patients: current and future biomarkers [J]. *Breast Cancer Res*, 2016, 18(1): 118.

(收稿日期: 2018-01-05)

汤琦, 陈德滇, 蔡尚立, 等. 乳腺癌内分泌治疗耐药分子机制的研究进展 [J/CD]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(5): 306-311.