

DOI: 10.13376/j.cblls/2022169

文章编号: 1004-0374(2022)12-1559-10

雌激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗 耐药机制及靶向治疗策略

牟园^{1,2}, 熊昱², 秦烨^{1,2*}

(1 肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室(三峡大学), 宜昌 443000; 2 三峡大学医学院, 宜昌 443000)

摘要: 乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤之一。内分泌治疗是雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性乳腺癌有效的治疗手段之一, 也是最常用的方法, 主要包括选择性雌激素受体调节剂 (selective estrogen receptor modulators, SERMs)、芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AIs)、选择性雌激素受体下调剂 (selective estrogen receptor down regulators, SERDs)。尽管内分泌治疗增加了患者生存率, 但耐药问题也极大地影响了乳腺癌患者的预后。越来越多的耐药机制被报道, 如 ESR1 突变、受体酪氨酸激酶改变、细胞信号通路、表观遗传调控、代谢重编程、肿瘤干细胞、肿瘤微环境改变等。该文对近几年报道的乳腺癌内分泌治疗耐药机制及靶向治疗策略进行详细的综述。

关键词: 雌激素受体阳性; 乳腺癌; 内分泌耐药; 策略

中图分类号: R737.9 文献标志码: A

Endocrine therapy resistance mechanism and targeted therapy strategy for estrogen receptor-positive breast cancer

MOU Yuan^{1,2}, XIONG Yu², QIN Ye^{1,2*}

(1 Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, China Three Gorges University, Yichang 443000, China; 2 Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443000, China)

Abstract: Breast cancer is one of the most common malignant tumors in Chinese women. Endocrine therapy is one of the effective treatments for estrogen receptor positive (ER) breast cancer, and it is also the most commonly used method, mainly including selective estrogen receptor modulators (SERMs), aromatase inhibitors (AIs), and selective estrogen receptor down regulators (SERDs). Although endocrine therapy increases patient survival, the problem of drug resistance greatly affects the prognosis of breast cancer patients. More and more mechanisms of drug resistance are being reported, such as ESR1 mutations, altered receptor tyrosine kinases, cellular signaling pathways, epigenetic regulation, metabolic reprogramming, tumor stem cells and altered tumor microenvironment. This paper provides a detailed review of the mechanisms of endocrine therapy resistance and targeted treatment strategies for breast cancer in recent years.

Key words: estrogen receptor positive; breast cancer; endocrine resistance; strategy

据报道, 2022 年中国大约有 480 万新发癌症病例, 其中乳腺癌约 43 万^[1]。目前对于乳腺癌患者的治疗方案主要基于临床和病理分子分型。根据是否表达雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 或孕激

收稿日期: 2022-04-02; 修回日期: 2022-06-16

基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究计划重点项目(2266716); 肿瘤微环境与免疫治疗重点实验室(三峡大学)开放基金项目(2020KZL01)

*通信作者: E-mail: ycqinye@163.com

素受体 (progesterone receptor, PR) 和人表皮生长因子 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 分子标志物, 乳腺癌被分为激素受体 (hormone receptor, HR) 阳性/HER2 阴性(66%)、HR 阳性/HER2 阳性(10%)、HR 阴性/HER2 阳性(4%), 以及 HR 阴性/HER2 阴性(10%), 近 80% 的乳腺癌为 ER 阳性^[2]。

雌激素是一种由哺乳动物卵巢合成并分泌到血液中的类固醇激素^[3]。在双侧卵巢切除术后的晚期乳腺癌患者中, 其病情预后均有改善, 从而获得乳腺癌雌激素依赖性的证据^[4]。雌激素和雌激素受体是正常乳腺发育和功能的关键调节因子, 在导管结构形成和正常上皮小叶形成中发挥高度特异和协调的作用^[5]。生理雌激素包括雌酮 (E1)、雌二醇 (E2) 和雌三醇 (E3), ER (ER α 和 ER β) 是激素诱导转录因子核受体超家族的成员。雌激素作为一种甾体激素, 可以透过细胞膜, 与细胞内 ER α 和 ER β 相互作用, 通过与 DNA 序列结合发挥直接作用 (基因组转录调控), 或者雌激素可以通过与 ER α 和 ER β 的相互作用激活细胞内信号级联 (非基因组调控)^[6-7]。雌激素与细胞质中的 ER α 或 ER β 结合时, 会发生构象变化, 导致受体二聚化, 然后转移到细胞核中, 雌激素-雌激素受体与雌激素反应元件 (estrogen response elements, ERE) 高亲和地结合后, 与辅激活子形成具有转录活性的 ER 复合体, 最终促进乳腺癌细胞的增殖和存活。

几十年来, 雌激素抑制和雌激素受体拮抗剂是雌激素受体阳性乳腺癌治疗的主要手段之一。目前被批准用于雌激素受体阳性乳腺癌患者的辅助治疗包括: SERMs、AIs、SERDs^[8]。AIs (如来曲唑、依西美坦) 通过阻断睾酮和雌酮向雌激素的转化而使绝经后患者体内雌激素水平下降。一项乳腺肿瘤内分泌治疗荟萃分析结果显示, AIs 治疗的五年复发率为 9.6%, 十年为 15.3%^[9]。SERMs (如他莫昔芬) 与雌激素竞争结合 ER, SERMs 结合的 ER 二聚体与辅阻遏物结合, 抑制乳腺中 ER 的转录活性。他莫昔芬主要用于绝经前患者, 在其治疗的患者中, 最终有三分之一的患者在十五年内复发, 并且发展为内分泌耐药的晚期肿瘤^[10]。SERD (如氟维司群) 被认为主要通过诱导 ER 蛋白降解或阻断 ER 转录活性发挥作用。他莫昔芬或芳香化酶抑制剂治疗后的进展性乳腺癌患者, 给予氟维司群治疗后显示出临床益处, 并于 2002 年获得上市批准^[11]。

虽然内分泌疗法显著降低了癌症复发和死亡率, 但是在早期的 ER 阳性乳腺癌内分泌治疗期间,

超过 20% 的患者会发生转移而导致复发, 发展为晚期乳腺癌^[12]。因此, 转移性乳腺癌患者发生内分泌耐药是不可避免的。为了更好地克服乳腺癌的耐药问题, 本文就乳腺癌的耐药机制进行综述, 为乳腺癌的药物治疗提供新的思路和策略。

1 ESR1突变

20 多年前, *ESR1* (编码 ER α 的基因) 的点突变被首次报道^[13]。*ESR1* 基因突变在原发性乳腺癌中很少见, 但在曾接受内分泌治疗的转移性乳腺癌 (metastatic breast cancer, MBC) 患者中突变率约 20%, 几乎都是在经 AIs 治疗的转移性乳腺癌中^[14]。多项研究表明, *ESR1* 配体结合域 (LBD) 突变包括 D538G、Y537S、Y537N、Y537C 和 E380, 最常见的是 Y537S 和 D538G, 具有稳定构象中的螺旋 12 (H12) 活性, 在没有配体的情况下能够结合辅助激活剂, 并降低对雌激素和他莫昔芬的亲合力, 导致激素非依赖的 ER 转录活性。接受 AIs 治疗患者的循环肿瘤 DNA 分析显示, Y537S 和 D538G 突变使肿瘤细胞更具侵袭性, 对雌激素受体拮抗剂他莫昔芬和氟维司群敏感性下降^[15]。分子模拟 *ESR1* LBD 突变体 Y537S 和 D538G, 发现突变稳定了活性构象中的螺旋 12 (H12), 即使在 SERM 结合的情况下也具有结构活性^[16-17]。*ESR1* 突变不仅模仿雌激素调节野生型 ER 表达, 还介导了独特的等位基因特异性转录程序^[18]。最近 MONARCH2 一项 III 期研究结果显示, 在 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌 *ESR1* 突变患者的内分泌治疗中, 与对照组安慰剂联合氟维司群相比, abemaciclib (CDK4/6 抑制剂, 主要作用于 CDK4/6, 抑制 CDK4/6 和细胞周期蛋白 D 的结合, 进而抑制视网膜母细胞瘤蛋白 (RB) 磷酸化, 阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期, 抑制肿瘤细胞增殖, 减缓肿瘤的生长) 联合氟维司群可明显改善患者无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和总生存期 (overall survival, OS), 所以氟维司群和 CDK4/6 抑制剂联合可作为一种潜在的治疗策略, 以克服晚期乳腺癌 ER 突变引起的内分泌耐药^[19]。

2 受体酪氨酸激酶改变

受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTKs) 是一类细胞膜结合受体, 其胞内主要含有将靶蛋白酪氨酸残基磷酸化的酪氨酸激酶^[20]。RTKs 主要包括表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、HER2、胰岛素样生长因子受体、血管内

皮生长因子受体和成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR),在与配体结合时被激活,这些受体主要是生长因子、细胞因子或激素,其激活或过表达与ER阳性乳腺癌内分泌治疗耐药有关^[21]。

HER2的过表达使抗雌激素治疗的敏感性降低,其中机制之一是通过激活PI3K-AKT-mTOR和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径^[22]。另外,由于HER2表达依赖于NF- κ B通路,在乳腺癌患者循环肿瘤细胞中ER α 被抑制情况下,NF- κ B信号转导可以增加HER2表达,所以抑制NF- κ B信号通路与氟维司群联合治疗可以恢复ER阳性/HER2阴性内分泌耐药乳腺癌细胞对内分泌治疗的敏感性^[23]。目前,ER阳性/HER2阳性肿瘤的治疗方案是靶向雌激素和HER2抑制剂联合使用。

HER2突变激活涉及获得性内分泌治疗耐药,并且在5%的内分泌治疗耐药患者的非HER2扩增转移性乳腺癌中发现^[21, 24-25]。ER阳性乳腺癌细胞以及异种移植瘤表达HER2突变后将雌激素剥夺或氟维司群治疗耐受,并且对HER2的酪氨酸激酶抑制剂来那替尼的疗效较差^[21, 24]。然而,体内外研究表明联合阻断乳腺癌细胞HER2和ER表达具有协同作用,所以对于ER阳性同时伴有HER2突变的转移性乳腺癌患者,给予来那替尼和氟维司群联合治疗是较好选择^[26]。

EGFR扩增在内分泌耐药的转移性乳腺癌中约占1.7%,并且可促进氟维司群耐药,联合应用EGFR抑制剂可逆转这种耐药^[25]。在60例ER阳性转移性乳腺癌患者内分泌治疗前后,对比全部外显子测序数据和游离DNA分析发现,FGFR1扩增占15%,FGFR2扩增占5%,FGFR2激活突变占3.3%,FGF3扩增占28.3%^[27]。活组织检查进行FGFR1的免疫组织化学(IHC)和荧光原位杂交(FISH)显示,FGFR1除了具有膜结合的典型细胞内信号功能外,还可以通过调节ER阳性乳腺癌患者的基因转录而参与内分泌耐药^[28]。FGFR抑制剂和氟维司群联合能抑制ER阳性/FGFR1扩增的细胞系和肿瘤的生长^[29]。20年前就有报道表明,乳腺肿瘤与正常组织相比,约有30%的FGFR4过表达^[30]。实验研究表明FGFR4可能介导转移性乳腺癌获得性内分泌治疗耐药^[31]。因此,内分泌治疗和新型的FGFR1~4抑制剂可能是转移性乳腺癌治疗潜在的新策略。

3 细胞信号转导

3.1 PI3K途径激活

PI3K/AKT/mTOR是细胞内主要的信号转导途径之一,在细胞增殖、存活、蛋白质合成的翻译调控、葡萄糖代谢、细胞迁移和血管生成调节的许多细胞过程中发挥重要作用。在临床前研究中发现,PI3K通路的异常激活是促进ER阳性乳腺癌内分泌治疗获得性耐药的主要原因之一,包括PI3KCA突变、AKT1或PTEN突变而被激活^[32]。PIK3CA编码PI3K途径p110 α 催化亚基,其突变将导致PI3K的 α 亚型(p110 α)过度激活,在晚期HR阳性/HER2阴性乳腺癌患者的循环肿瘤DNA中发现约28%的PIK3CA突变^[33]。在ER阳性转移性乳腺癌患者中,使用PI3K通路抑制剂改善了患者的预后,尤其是携带激活性PIK3CA突变的肿瘤患者。alpelisib是PI3K α 的特异性抑制剂,一项III期临床试验评估了接受内分泌治疗的PIK3CA突变、HR阳性/HER2阴性晚期乳腺癌患者,alpelisib联合氟维司群治疗延长了PFS 5.3个月^[34]。基于此临床试验,2019年美国食品药品监督管理局(FDA)批准alpelisib联合氟维司群用于含有PIK3CA突变的ER阳性晚期或转移性乳腺癌的治疗^[34]。2021年,Andre等^[35]对PIK3CA突变的癌症患者队列中OS亚组分析表明,氟维司群联合alpelisib可使乳腺癌发生肝肺转移患者的中位OS延长14个月。

丝氨酸/苏氨酸激酶AKT也称为蛋白激酶B,在与细胞生长、凋亡和血管生成相互关联的细胞信号转导机制中具有核心作用。AKT由三种亚型(AKT1、AKT2和AKT3)组成,是PI3K的主要下游靶标,也是癌症中最常见的突变分子之一。转移性乳腺癌(激素受体阳性、HER2阴性)与早期乳腺癌相比,AKT1基因改变更常见^[36]。Capiwasertib(AZD5363)是一种口服ATP竞争性泛AKT激酶抑制剂,FAKTION II期研究表明,Capiwasertib联合氟维司群比安慰剂联合氟维司群的患者中位PFS延长5.5个月,但是给药后发生不良反应较普遍,如腹泻、皮疹和高血糖症^[37]。如果AKT抑制剂能够成为对抗ER阳性转移性乳腺癌的潜在新药,则需要进一步研究临床实践中不良事件的管理策略。

雷帕霉素靶蛋白复合物(mTOR)是PI3K/AKT通路的一个重要下游效应因子,也是哺乳动物重要靶点。mTOR复合物-1抑制剂依维莫司(everolimus)可以阻断PI3K下游的一个关键信号节点,在既往

接受过非 AI 内分泌治疗的 ER 阳性晚期乳腺癌中, 无论 PIK3CA 突变状态如何, 依维莫司与 AI 联合能改善 PFS, 并已获 FDA 批准用于内分泌治疗期间进展的 ER 阳性晚期乳腺癌^[38-39]。

3.2 MAPK通路改变

MAPK 通路的组成成分包括 *NFI*、*KRAS/NRAS/HRAS*、*BRAF* 和 *MAP2K1*, 在许多癌症类型中经常发生突变, 而在原发性乳腺癌中很少发生突变。然而, 这些基因的突变, 特别是核因子 1 (*NFI*), 在转移乳腺癌中更为常见^[40]。

NFI 是一种肿瘤抑制基因, 编码神经纤维素蛋白, 作为 Ras-GTP 激活的抑制因子, *NFI* 的缺失导致 *RAS* 激活, 从而活化下游 MAPK 途径^[41]。*NFI* 缺失可促进 ER 阳性乳腺癌细胞非依赖性细胞周期蛋白 D1 的表达, 而 CDK4/6 抑制剂可克服 *NFI* 缺失所致的细胞周期蛋白 D1 的表达引起的雌激素治疗抵抗, 通过循环肿瘤中 DNA 检测, *NFI* 突变的乳腺癌患者使用 CDK4/6 抑制剂 palbociclib 联合氟维司群治疗可以克服内分泌治疗耐药^[40]。与治疗前肿瘤组织相比, 治疗后活检组织中的 *KRAS*、*BRAF* 和 *MAP2K1* (编码 MEK1 的基因) 具有获得性热点突变^[25]。此外, 对 AI 耐药的转移乳腺癌循环肿瘤 DNA 分析显示, 在 >15% 的患者中发现了 *KRAS*、*HRAS* 或 *NRAS* 突变^[42]。但是, 目前没有直接针对 *RAS* 的靶向药物被批准用于临床, 最近在开发 *KRAS* 的直接抑制剂和阻断 *HRAS* 的膜定位 (*HRAS* 蛋白在细胞质中被合成之后最初没有活性, 它需要经过一系列的修饰并且定位到细胞膜上才能够发挥活性) 方面取得成功^[43-44]。靶向 *RAS* 治疗以后或许会在临床使用。此外, 还有研究显示 MAPK 途径的抑制剂 (如 *BRAF*、*MEK* 和 *ERK* 抑制剂) 预计会克服 *BRAF* 或 *MAP2K1* 突变介导的内分泌抵抗^[45-47]。

综上所述, 在 ER 阳性乳腺癌中, 虽然内分泌

治疗作为主要的治疗药物, 但是部分内分泌治疗效果欠佳和长期治疗后产生耐药的相关体细胞改变, 从而导致需要联合靶向治疗获得更好的治疗效果。而这些体细胞改变及联合靶向治疗 (表 1) 在临床实验中取得了一定成效, 但同时也需要进一步观察长期治疗效果。

4 表观遗传机制

表观遗传修饰的异常被认为有助于乳腺癌的进展, 导致分子和细胞发生变化产生复杂的调控网络, 这种现象被描述为表观遗传重编程, 主要通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 等表观遗传机制直接或间接导致参与通路的蛋白质发生改变^[48]。

DNA 甲基化是最早被发现与基因抑制相关的表观遗传调控机制, 通过对 ER 表达下调和 ER 靶基因的调控作用导致 ER α 阳性乳腺癌的内分泌治疗耐药。研究表明, 转录因子 SALL2 的表达减少导致 ER 和 PTEN 下调, 从而激活 AKT/mTOR 信号, 导致 ER α 阳性乳腺癌他莫昔芬耐药, 同时给予甲基转移酶抑制剂可恢复 SALL2 表达, 使内分泌治疗重新敏感^[49]。

在激素受体阳性乳腺癌中, 组蛋白甲基转移酶 (KMT2B、KMT2D、KMT2E) 和组蛋白去甲基化酶 (KDM4A、KDM5B、KDM5C、KDM6A) 等体细胞突变尤其明显^[50]。KDM5B 是组蛋白去甲基化酶 JmjC 家族中的一个成员, 参与组蛋白的甲基化修饰, 从而调节基因的转录激活或抑制。在 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗中, KDM5B 活性评分高的患者生存期较短, 从机制上讲 KDM5B 活性会使肿瘤细胞转录组发生异质性改变来影响肿瘤细胞对内分泌治疗的敏感性, 而抑制 KDM5B 增加了激素敏感性和内分泌抗性细胞对氟维司群的敏感性^[51]。

表1 内分泌抵抗相关的体细胞改变及治疗

基因	靶点治疗	药物	临床实验编号	状态
<i>ESR1</i> 突变	CDK4/6 抑制剂联合 SERMs ^[19]	Abemaciclib; 氟维司群	NCT02107703	III 阶段
<i>HER2</i> 突变	酪氨酸激酶抑制剂联合内分泌治疗 ^[26]	来那替尼; 氟维司群	NCT03289039	II 阶段
<i>FGFR1</i> 扩增	FGFR 酪氨酸激酶抑制 ^[29]	德立替尼	NCT00958971	II 阶段
			NCT00651976	
<i>PI3KCA</i> 突变	PI3K α 抑制剂联合内分泌治疗 ^[34-35]	Alpelisib 氟维司群;	NCT02437318	III 阶段
	mTOR 抑制剂 ^[39]	依维莫司	NCT00863655	
<i>AKT1</i> 突变	AKT 抑制剂 ^[37] ; mTOR 抑制剂 ^[39]	Capivasertib; 依维莫司	NCT01992952	I、II 阶段; III 阶段
			NCT00863655	
<i>NFI</i> 突变/缺失	CDK4/6 抑制剂联合 SERMs ^[40]	Palbociclib; 氟维司群	NCT01942135	III 阶段

组蛋白去乙酰化是在组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 的作用下, 与染色体紧密结合的组蛋白发生去乙酰化, 压缩核小体和染色质结构后减少 ER 的表达导致内分泌治疗耐药。西达本胺是一种有效的, 可口服的 HDAC 第 I 类 HDAC1/2/3 和第 IIb 类 HDAC10 的抑制剂。在中国的 22 个专科癌症中心进行的 ACE3 期临床研究中, 和安慰剂组比西达本胺组的中位 PFS 延长 3.6 个月^[52]。目前, HDAC 抑制剂和 DNMT 抑制剂也在进行相关临床研究。表观遗传学机制逆转内分泌耐药为患者提供了新的治疗选择。

非编码 RNAs 不仅在乳腺癌的发生和发展中起着重要作用, 而且越来越多的研究支持它在内分泌治疗抵抗中的重要作用。非编码 RNAs 对他莫昔芬治疗耐药的其中一个机制是对 ER α 的修饰, 其中 miR-221/222、miR18a、miR-19a/b 和 miR-22 已被证明可影响 ER α 的表达^[53]。最近, 通过设计 miR-221/222 海绵技术进行实验表明, miR-221/222 海绵表达细胞通过恢复 ER α 的表达, 使他莫昔芬的耐药细胞重新敏感, 这表明肿瘤特异性启动子驱动的 miR-221/222 海绵基因治疗可能为乳腺癌他莫昔芬耐药提供一种有效的治疗途径^[54]。

5 代谢重编程

代谢重编程使细胞内外特定代谢物的水平或种类发生变化, 这一变化通过影响基因表达、细胞状态以及肿瘤微环境而促进肿瘤生长。葡萄糖代谢、谷氨酰胺代谢及脂质代谢是肿瘤细胞中变化最显著的代谢通路。代谢重编程与肿瘤耐药密切相关, 靶向耐药肿瘤相关代谢过程可以逆转肿瘤对药物的抗性。

肿瘤发生葡萄糖代谢重新编程, 以满足快速生长的癌细胞的能量需求。葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 促进 MCF7 乳腺癌细胞获得他莫昔芬耐药的作用已被证实^[55]。低氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 是葡萄糖转运蛋白、糖酵解酶、乳酸脱氢酶 A 和丙酮酸脱氢酶激酶的关键调节因子, 能驱动他莫昔芬耐药细胞中的有氧糖酵解。在他莫昔芬耐药过程中, AKT 信号激活和 AMPK 水平降低导致乳腺癌耐药细胞中 HIF-1 α 激活, 从而使 AMPK 通路成为克服他莫昔芬耐药的靶点^[56]。研究报道, 姜黄素可以通过调节 Slug/ 己糖激酶 -2 (HK2) 途径使乳腺癌细胞对他莫昔芬重新敏感^[57]。6-磷酸果糖激酶 -2/ 果糖双磷酸酶 -2 同工酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase, PFKFB3) 已被发

现在多种肿瘤中高表达, 具有协同促进和调节肿瘤糖酵解的作用^[58]。PFKFB3 抑制剂联合他莫昔芬对 MCF7 他莫昔芬耐药细胞生长有抑制作用^[58]。

在乳腺癌细胞中, 脂代谢与他莫昔芬耐药性之间也存在很强的相关性。附膜蛋白 -1 (MUC1) 是一种癌蛋白, 可上调参与胆固醇代谢的各种酶的表达。已发现 MUC1 的过度表达与他莫昔芬耐药和低存活率相关^[59]。脂肪酸合酶 (FASN) 是一种 HER2 驱动乳腺癌侵袭性相关的脂肪生成酶, 在 HER2 驱动他莫昔芬耐药中起关键作用。在 ER 阳性 /HER2 阳性乳腺癌移植瘤中, FASN 抑制剂恢复了他莫昔芬对抗雌激素的活性, 说明它是逆转乳腺癌他莫昔芬耐药新的治疗方法^[60]。

氨基酸是蛋白质的主要成分, 是构成生物体最基本的结构和功能物质。内分泌治疗耐药乳腺癌细胞调节氨基酸的合成代谢和分解代谢, 以维持其生存和增殖。乳腺癌患者血浆和组织样本中的支链氨基酸水平升高^[61]。支链氨基酸分解代谢的第一个反应是由支链氨基酸转氨酶 1 (BCAT1) 驱动。BCAT1 选择性地激活 mTOR 信号通路, 促进线粒体的生物生成和功能, 雷帕霉素可抑制 BCAT1 的作用, 逆转内分泌治疗耐药肿瘤敏感性^[61]。

6 肿瘤干细胞

乳腺癌干细胞 (breast cancer stem cell, BCSC) 常与乳腺癌内分泌治疗耐药有关, 是乳腺癌转移和内分泌耐药的关键驱动因素^[62]。研究表明, Notch、HIF、NO 和整合素 /AKT 等信号转导通路促进了 BCSC 介导的内分泌耐药, ESR1 突变、A1B1、A2B1 过表达和肿瘤微环境因素已被证明可促进乳腺癌干细胞的增殖^[62-65]。

Notch 受体 4 (Notch4) 是 Notch 信号的受体, 是癌症干细胞的重要调节因子, 在乳腺癌干细胞中过度表达^[66]。来源于他莫昔芬或氟维司群治疗患者的乳腺癌细胞和异种移植物的基因表达谱显示 Notch 靶基因表达升高^[67]。抑制 Notch4 活性可降低他莫昔芬和氟维司群对乳腺癌肿瘤耐药以及癌症干细胞的活性, 说明干细胞样表型与内分泌耐药性之间存在因果关系^[67]。死亡结构域相关蛋白 6 (death domain associate protein, DAXX) 被确定为 NOTCH 信号的一种新靶标, 其 RNA 表达与 ER 阳性乳腺肿瘤样本中的 NOTCH 信号呈负相关, DAXX 的高表达可以抑制肿瘤干细胞, 内分泌治疗和 DAXX 稳定剂的联合应用对 ER 阳性乳腺癌复发有抑制作用^[68]。

7 肿瘤微环境

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是肿瘤细胞生存、增殖的土壤, 主要包括肿瘤相关的成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs)、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、炎症细胞和免疫细胞, 以及区别于正常组织微环境的典型特点, 如缺氧、肿瘤局部呈酸性的微环境, 这些都与乳腺癌内分泌治疗耐药有关。

CAFs 作为 TME 周围间质的一部分, 通过 ECM 重塑和分泌生长因子、细胞因子和趋化因子促进肿瘤的生长、转移、血管生成、治疗耐药和免疫细胞调节, 在肿瘤进展中起关键作用^[69]。在 CAFs 中可以检测到 G 蛋白偶联雌激素受体 (G-protein coupled estrogen receptor, GPR30/GPER), 激活 GPR30 可增加 CAFs 细胞外 HMGB1 分泌, 从而增加 MCF-7 细胞对他莫昔芬的耐药性^[70]。乳腺癌根据乳腺肿瘤 CD146 表达分为两种亚型。研究表明 CD146 阴性 CAFs 与 MCF-7 细胞共培养后, 乳腺肿瘤会对他莫昔芬的耐药性增加。相反, CD146 阳性 CAFs 与 MCF-7 细胞共培养, 他莫昔芬耐药乳腺癌细胞会再次对他莫昔芬治疗敏感^[71]。

ECM 成分对内分泌治疗的敏感性同样可能存在影响。有研究发现, ER 阳性乳腺癌细胞通过 ECM-FGF2 的结合, 介导 ERK 磷酸化促进细胞周期蛋白 D1 的表达, 防止 G₁ 期阻滞, 降低对抗雌激素治疗的敏感性^[72]。

最近的研究表明炎症细胞因子与内分泌耐药有关。他莫昔芬耐药的 MCF-7 细胞可诱导更多的巨噬细胞极化成肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs), 同时 TAMs 增加了环氧合酶-2/前列腺素 E2 的表达, 继而激活 MCF-7 细胞中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进了他莫昔芬耐药^[73]。靶向 TAMs 及其分泌的 COX-2 可能成为乳腺癌内分泌耐药患者新的治疗靶点。

因为 ER 阳性肿瘤的淋巴细胞浸润率较低, 所以在免疫上被认为是“冷”肿瘤^[74]。只有大约 20% 的 ER 阳性乳腺癌细胞表达免疫检查点蛋白程序性死亡配体 1 (programmed death ligand1, PD-L1), 所以对 PD-L1 阳性同时 ER 阳性肿瘤单用免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的疗效有限^[75]。ER α 负调控 PD-L1 的表达, 其机制可能是 ER α 通过激活或沉默某些转录抑制因子或激活因子, 而改变 PD-L1 基因的转录^[76]。因此, 内分泌

治疗可能诱导 PD-L1 的表达, 而 ICIs 和抗雌激素联合治疗 ER 阳性转移乳腺癌可能成为新的治疗方案。

肿瘤内低氧水平 (缺氧) 与肿瘤侵袭性、转移和内分泌治疗耐药有关^[77]。ER α 阳性乳腺癌细胞中的 HIF-1 α 表达升高诱导了雌激素治疗的耐药^[78]。缺氧基因信号与内分泌治疗耐药有关, 靶向缺氧诱导的氨基酸转运体 SNAT2 可能使缺氧的乳腺癌细胞对内分泌治疗耐药恢复敏感^[79]。

8 其他耐药机制

内分泌耐药是多因素的, 还涉及细胞周期改变、上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、DNA 损伤修复等。

细胞周期是细胞增殖、分化的基础, 受多种细胞因子的调控。目前 FDA 已经批准上市的选择性 CDK4/6 抑制剂包括 palbociclib、ribociclib 和 abemaciclib。3 种药物均获批联合芳香化酶抑制剂作为一线治疗激素受体阳性晚期乳腺癌。其中 palbociclib 和 abemaciclib 还获批联合氟维司群用于内分泌治疗进展后的激素受体阳性晚期乳腺癌。MONARCH2 一项 III 期临床试验结果表明, 对于绝经前或围绝经期妇女 (卵巢抑制) 和绝经后 HR 阳性、HER2 阴性且在内分泌治疗期间进展的晚期乳腺癌患者, abemaciclib 加氟维司群对比安慰剂加氟维司群治疗组, 中位 OS 改善了 9.4 个月^[80]。在一项评估 palbociclib 与氟维司群或来曲唑联合治疗 HR 阳性、HER2 阴性局部晚期或转移性乳腺癌患者的疗效和安全性的研究中, palbociclib 联合来曲唑比联合氟维司群治疗中位 PFS 延长约 5 个月^[81]。MONALEESA-3 III 期临床试验结果表明, 对于 HR 阳性、HER2 阴性晚期乳腺癌患者, ribociclib 联合氟维司群与氟维司群单药治疗相比, 中位 OS 提高约 12 个月^[82]。

EMT 是上皮细胞失去连接和极性, 获得迁移和侵袭表型, 从而转化为间质细胞的过程。转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是 EMT 的主要诱导因子, TGF- β 1 或 MCAM/CD146 可诱导乳腺癌细胞 EMT 表型并促进他莫昔芬耐药^[83-84]。此外, 连接蛋白可作为他莫昔芬耐药的关键调节剂, 其与 c-Src/PI3K/AKT 通路之间相互调节, 导致 EMT 发生和他莫昔芬耐药^[85]。因此, 对于乳腺癌细胞 EMT 的相关研究可以帮助寻找肿瘤耐药治疗的策略。

DNA 损伤修复 (repair of DNA damage) 是指在多种酶的作用下, 生物细胞内的 DNA 分子受到损

伤以后恢复结构的现象。聚 ADP-核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 是一类存在于绝大多数真核生物中能催化多聚 ADP 核糖基化的细胞核酶。PARP 抑制剂用于干扰 DNA 修复的催化位点,与同源重组修复中存在的缺陷协同作用以诱导肿瘤细胞死亡。奥拉帕尼和他拉唑帕尼 (PARP 抑制剂) 各自在 2018 和 2019 年被 FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 批准作为 BRCA 突变、HER2 阴性晚期转移性 BC 乳腺癌的单一疗法^[86]。

在乳腺癌内分泌治疗中,核苷酸切除或碱基切除修复成分的丢失通过 G₁-S 转变失调以及 CDK4 的过度激活,导致内分泌治疗耐药,而 CDK4/6 抑制剂与内分泌联合治疗可增加耐药细胞敏感性^[87]。

9 结论与展望

多种机制都能够影响乳腺癌内分泌耐药,各种机制又互相串扰。虽然 PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂、CDK4/6 抑制剂以及与内分泌联合治疗在临床已经作为克服内分泌治疗耐药的主要药物。近期多个临床试验结果表明,靶向药物联合内分泌治疗提高了患者无进展生存期和总生存期,改善了内分泌耐药乳腺癌患者的生存指标,但是仍有许多问题需要解决,如用药后严重不良反应。因此,我们还需要进一步研究耐药机制和进行相关临床试验,建立精准医疗,将基础研究转变为安全有效的临床药物,从而解决内分泌治疗耐药问题,提高内分泌药物的疗效,改善患者预后。

[参 考 文 献]

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chn Med J*, 2022, 135: 584-90
- [2] DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69: 438-51
- [3] Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends Mol Med*, 2013, 19: 197-209
- [4] Stockwell S. Classics in oncology. George Thomas Beatson, M.D. (1848-1933). *CA Cancer J Clin*, 2008, 33: 105-7
- [5] Hilton HN, Clarke CL, Graham JD. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 466: 2-14
- [6] Watson CS, Jeng YJ, Kochukov MY. Nongenomic actions of estradiol compared with estrone and estriol in pituitary tumor cell signaling and proliferation. *FASEB J*, 2008, 22: 3328-36
- [7] Hewitt SC, Winuthayanon W, Korach KS. What's new in estrogen receptor action in the female reproductive tract. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56: R55-71
- [8] Aggelis V, Johnston SRD. Advances in endocrine-based therapies for estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Drugs*, 2019, 79: 1849-66
- [9] Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 509-18
- [10] 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. *Lancet*, 2005, 365: 1687-717
- [11] Morris C, Wakeling A. Fulvestrant ('Faslodex')--a new treatment option for patients progressing on prior endocrine therapy. *Endocr Relat Cancer*, 2002, 9: 267-76
- [12] Pan H, Gray R, Braybrooke J, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1836-46
- [13] Zhang QX, Borg A, Wolf DM, et al. An estrogen receptor mutant with strong hormone-independent activity from a metastatic breast cancer. *Cancer Res*, 1997, 57: 1244-9
- [14] Lei JT, Gou X, Seker S, et al. ESR1 alterations and metastasis in estrogen receptor positive breast cancer. *J Cancer Metastasis Treat*, 2019, 5: 38
- [15] Brett JO, Spring LM, Bardia A, et al. ESR1 mutation as an emerging clinical biomarker in metastatic hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2021, 23: 85
- [16] Pavlin M, Spinello A, Pennati M, et al. A computational assay of estrogen receptor α antagonists reveals the key common structural traits of drugs effectively fighting refractory breast cancers. *Sci Rep*, 2018, 8: 649
- [17] Katzenellenbogen JA, Mayne CG, Katzenellenbogen BS, et al. Structural underpinnings of oestrogen receptor mutations in endocrine therapy resistance. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 377-88
- [18] Jeselsohn R, Bergholz JS, Pun M, et al. Allele-specific chromatin recruitment and therapeutic vulnerabilities of ESR1 activating mutations. *Cancer Cell*, 2018, 33: 173-186: e5
- [19] Tolaney SM, Toi M, Neven P, et al. Clinical significance of PIK3CA and ESR1 mutations in circulating tumor DNA: analysis from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant. *Clin Cancer Res*, 2022, 28: 1500-6
- [20] Mongre RK, Mishra CB, Shukla AK, et al. Emerging importance of tyrosine kinase inhibitors against cancer: quo vadis to cure? *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11659
- [21] Croessmann S, Formisano L, Kinch LN, et al. Combined blockade of activating ERBB2 mutations and ER results in synthetic lethality of ER⁺/HER2 mutant breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 277-89
- [22] Miranda F, Prazeres H, Mendes F, et al. Resistance to endocrine therapy in HR⁺ and/or HER2⁺ breast cancer: the

- most promising predictive biomarkers. *Mol Biol Rep*, 2022, 49: 717-33
- [23] Roßwag S, Cotarelo CL, Pantel K, et al. Functional characterization of circulating tumor cells (CTCs) from metastatic ER⁺/HER2⁻ breast cancer reveals dependence on HER2 and FOXM1 for endocrine therapy resistance and tumor cell survival: implications for treatment of ER⁺/HER2⁻ breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 1810
- [24] Nayar U, Cohen O, Kapstad C, et al. Acquired HER2 mutations in ER⁺ metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies. *Nat Genet*, 2019, 51: 207-16
- [25] Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell*, 2018, 34: 427-38. e6
- [26] Smyth LM, Piha-Paul SA, Won HH, et al. Efficacy and determinants of response to HER kinase inhibition in HER2-mutant metastatic breast cancer. *Cancer Discov*, 2020, 10: 198-213
- [27] Mao P, Cohen O, Kowalski KJ, et al. Acquired FGFR and FGF alterations confer resistance to estrogen receptor (ER) targeted therapy in ER⁺ metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 5974-89
- [28] Servetto A, Kollipara R, Formisano L, et al. Nuclear FGFR1 regulates gene transcription and promotes antiestrogen resistance in ER⁺ breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2021, 27: 4379-96
- [29] Formisano L, Stauffer KM, Young CD, et al. Association of FGFR1 with ER α maintains ligand-independent ER transcription and mediates resistance to estrogen deprivation in ER⁺ breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 6138-50
- [30] Penault-Llorca F, Bertucci F, Adélaïde J, et al. Expression of FGF and FGF receptor genes in human breast cancer. *Int J Cancer*, 1995, 61: 170-6
- [31] Levine KM, Priedigkeit N, Basudan A, et al. FGFR4 overexpression and hotspot mutations in metastatic ER⁺ breast cancer are enriched in the lobular subtype. *NPJ Breast Cancer*, 2019, 5: 19
- [32] Li H, Prever L, Hirsch E, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 3517
- [33] Martinez-Saez O, Chic N, Pascual T, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2020, 22: 45
- [34] Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2019, 380: 1929-40
- [35] Andre F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*, 2021, 32: 208-17
- [36] Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature*, 2019, 569: 560-4
- [37] Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020, 21: 345-57
- [38] Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 2012, 366: 520-9
- [39] Hortobagyi GN, Chen D, Piccart M, et al. Correlative analysis of genetic alterations and everolimus benefit in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from BOLERO-2. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 419-26
- [40] Pearson A, Proszek P, Pascual J, et al. Inactivating NF1 mutations are enriched in advanced breast cancer and contribute to endocrine therapy resistance. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 608-22
- [41] Bollag G, Clapp DW, Shih S, et al. Loss of NF1 results in activation of the Ras signaling pathway and leads to aberrant growth in haematopoietic cells. *Nat Genet*, 1996, 12: 144-8
- [42] Fribbens C, Garcia Murillas I, Beaney M, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2018, 29: 145-53
- [43] Kessler D, Gmachl M, Mantoulidis A, et al. Drugging an undruggable pocket on KRAS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 15823-9
- [44] Papke B, Der CJ. Drugging RAS: know the enemy. *Science*, 2017, 355: 1158-63
- [45] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*, 2012, 367: 107-14
- [46] Lian T, Li C, Wang H. Trametinib in the treatment of multiple malignancies harboring MEK1 mutations. *Cancer Treat Rev*, 2019, 81: 101907
- [47] Sullivan RJ, Infante JR, Janku F, et al. First-in-class ERK1/2 inhibitor ulixertinib (BVD-523) in patients with MAPK mutant advanced solid tumors: results of a phase I dose-escalation and expansion study. *Cancer Discov*, 2018, 8: 184-95
- [48] Sher G, Salman NA, Khan AQ, et al. Epigenetic and breast cancer therapy: promising diagnostic and therapeutic applications. *Semin Cancer Biol*, 2020, 30: 152-65
- [49] Ye L, Lin C, Wang X, et al. Epigenetic silencing of SALL2 confers tamoxifen resistance in breast cancer. *EMBO Mol Med*, 2019, 11: e10638
- [50] Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2012, 490: 61-70
- [51] Hinohara K, Wu HJ, Vigneau S, et al. KDM5 histone demethylase activity links cellular transcriptomic heterogeneity to therapeutic resistance. *Cancer Cell*, 2018, 34: 939-53.e9
- [52] Jiang Z, Li W, Hu X, et al. Tucidinosat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone

- receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019, 20: 806-15
- [53] Dimitrakopoulos FI, Kottorou A, Tzeou A. Endocrine resistance and epigenetic reprogramming in estrogen receptor positive breast cancer. *Cancer Lett*, 2021, 517: 55-65
- [54] Ouyang YX, Feng J, Wang Z, et al. miR-221/222 sponge abrogates tamoxifen resistance in ER-positive breast cancer cells through restoring the expression of ER α . *Mol Biomed*, 2021, 2: 20
- [55] Sun M, Zhao S, Duan Y, et al. GLUT1 participates in tamoxifen resistance in breast cancer cells through autophagy regulation. *NaunynSchmiedeberg Arch Pharmacol*, 2021, 394: 205-16
- [56] Woo YM, Shin Y, Lee EJ, et al. Inhibition of aerobic glycolysis represses Akt/mTOR/HIF-1 α axis and restores tamoxifen sensitivity in antiestrogen-resistant breast cancer cells. *PLoS One*, 2015, 10: e0132285
- [57] Geng C, Li J, Ding F, et al. Curcumin suppresses 4-hydroxytamoxifen resistance in breast cancer cells by targeting SLUG/Hexokinase 2 pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473: 147-53
- [58] Shi L, Pan H, Liu Z, et al. Roles of PFKFB3 in cancer. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 17044
- [59] Pitroda SP, Khodarev NN, Beckett MA, et al. MUC1-induced alterations in a lipid metabolic gene network predict response of human breast cancers to tamoxifen treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 5837-41
- [60] Menendez JA, Papadimitropoulou A, Vander Steen T, et al. Fatty acid synthase confers tamoxifen resistance to ER⁺/HER2⁺ breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 1132
- [61] Zhang L, Han J. Branched-chain amino acid transaminase 1 (BCAT1) promotes the growth of breast cancer cells through improving mTOR-mediated mitochondrial biogenesis and function. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486: 224-31
- [62] Mavingire N, Campbell P, Wooten J, et al. Cancer stem cells: culprits in endocrine resistance and racial disparities in breast cancer outcomes. *Cancer Lett*, 2021, 500: 64-74
- [63] Rodriguez D, Ramkairsingh M, Lin X, et al. The central contributions of breast cancer stem cells in developing resistance to endocrine therapy in estrogen receptor (ER)-positive breast cancer. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 1028
- [64] Lopez-Sanchez LM, Mena R, Guil-Luna S, et al. Nitric oxide-targeted therapy inhibits stemness and increases the efficacy of tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cells. *Lab Invest*, 2021, 101: 292-303
- [65] Petri BJ, Piell KM, South Whitt GC, et al. HNRNPA2B1 regulates tamoxifen- and fulvestrant-sensitivity and hallmarks of endocrine resistance in breast cancer cells. *Cancer Lett*, 2021, 518: 152-68
- [66] Harrison H, Farnie G, Howell SJ, et al. Regulation of breast cancer stem cell activity by signaling through the Notch4 receptor. *Cancer Res*, 2010, 70: 709-18
- [67] Simoes BM, O'Brien CS, Eyre R, et al. Anti-estrogen resistance in human breast tumors is driven by JAG1-NOTCH4-dependent cancer stem cell activity. *Cell Rep*, 2015, 12: 1968-77
- [68] Peiffer DS, Wyatt D, Zlobin A, et al. DAXX suppresses tumor-initiating cells in estrogen receptor-positive breast cancer following endocrine therapy. *Cancer Res*, 2019, 79: 4965-77
- [69] Joshi RS, Kanugula SS, Sudhir S, et al. The role of cancer-associated fibroblasts in tumor progression. *Cancers (Basel)*, 2021, 13:1399
- [70] Liu L, Liu S, Luo H, et al. GPR30-mediated HMGB1 upregulation in CAFs induces autophagy and tamoxifen resistance in ER α -positive breast cancer cells. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13: 16178-97
- [71] Brechbuhl HM, Finlay-Schultz J, Yamamoto TM, et al. Fibroblast subtypes regulate responsiveness of luminal breast cancer to estrogen. *Clin Cancer Res*, 2017, 23: 1710-21
- [72] DiGiacomo JW, Godet I, Trautmann-Rodriguez M, et al. Extracellular matrix-bound FGF2 mediates estrogen receptor signaling and therapeutic response in breast cancer. *Mol Cancer Res*, 2021, 19: 136-49
- [73] Qin Q, Ji H, Li D, et al. Tumor-associated macrophages increase COX-2 expression promoting endocrine resistance in breast cancer via the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Neoplasma*, 2021, 68: 938-46
- [74] Loi S, Sirtaine N, Piette F, et al. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 860-7
- [75] Rugo HS, Delord JP, Im SA, et al. Safety and antitumor activity of pembrolizumab in patients with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2018, 24: 2804-11
- [76] Liu L, Shen Y, Zhu X, et al. ER α is a negative regulator of PD-L1 gene transcription in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505: 157-61
- [77] de Heer EC, Jalving M, Harris AL. HIFs, angiogenesis, and metabolism: elusive enemies in breast cancer. *J Clin Invest*, 2020, 130: 5074-87
- [78] Jogi A, Ehinger A, Hartman L, et al. Expression of HIF-1 α is related to a poor prognosis and tamoxifen resistance in contralateral breast cancer. *PLoS One*, 2019, 14: e0226150
- [79] Morotti M, Bridges E, Valli A, et al. Hypoxia-induced switch in SNAT2/SLC38A2 regulation generates endocrine resistance in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 12452-61
- [80] Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2020, 6: 116-24
- [81] Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial

- therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*, 2021, 7: 1791-9
- [82] Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*, 2021, 32: 1015-24
- [83] Liang YK, Zeng D, Xiao YS, et al. MCAM/CD146 promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells through induction of epithelial-mesenchymal transition, decreased ER α expression and AKT activation. *Cancer Lett*, 2017, 386: 65-76
- [84] Tian M, Schiemann WP. TGF- β stimulation of EMT programs elicits non-genomic ER- α activity and anti-estrogen resistance in breast cancer cells. *J Cancer Metastasis Treat*, 2017, 3: 150-60
- [85] Wu DP, Zhou Y, Hou LX, et al. Cx43 deficiency confers EMT-mediated tamoxifen resistance to breast cancer via c-Src/PI3K/Akt pathway. *Int J Biol Sci*, 2021, 17: 2380-98
- [86] Cortesi L, Rugo HS, Jackisch C. An overview of PARP inhibitors for the treatment of breast cancer. *Target Oncol*, 2021, 16: 255-82
- [87] Anurag M, Ellis MJ, Haricharan S. DNA damage repair defects as a new class of endocrine treatment resistance driver. *Oncotarget*, 2018, 9: 36252-3