

晚期激素受体阳性乳腺癌内分泌耐药与靶向治疗药物研究进展

李泽颖, 杨凡, 黄香, 殷咏梅*

(南京医科大学第一附属医院 / 江苏省人民医院肿瘤科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 激素受体 (HR) 阳性乳腺癌约占所有乳腺癌的 70%, 内分泌治疗可使大部分患者获益, 但仍有 20%~40% 的患者可能因内分泌治疗耐药而复发进展。晚期 HR 阳性乳腺癌内分泌治疗获益可能受基因突变、PI3K-AKT-mTOR 等分子通路、细胞周期信号异常活化、表观遗传修饰及肿瘤微环境的影响。自 2012 年 mTOR 抑制剂代表药物依维莫司问世以来, 内分泌靶向药物研究取得较大进展, 抗体药物偶联物、细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂等药物的出现改变了晚期 HR 阳性乳腺癌患者的治疗格局, 极大改善了患者的预后。综述探讨了晚期 HR 阳性乳腺癌内分泌治疗耐药机制和内分泌分子靶向治疗药物的研究进展, 对晚期 HR 阳性乳腺癌的未来治疗提出新展望。

[关键词] 乳腺癌; 内分泌治疗; 耐药性; 分子靶向治疗

[中图分类号] R737.9; R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2024) 02-0105-13

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.02.004

Advances in Endocrine Resistance and Targeted Therapy of Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer

LI Zeying, YANG Fan, HUANG Xiang, YIN Yongmei

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University/Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China)

[Abstract] Hormone receptor (HR)-positive breast cancer accounts for approximately 70% of all breast cancer cases. Endocrine therapy benefits the majority of patients, but still, 20% to 40% of patients may experience resistance to endocrine treatment, leading to recurrence and progression of the disease. The efficacy of endocrine therapy in advanced HR-positive breast cancer can be influenced by genetic mutation, molecular pathways such as PI3K-AKT-mTOR, abnormal activation of cell cycle signaling, epigenetic modification, and the tumor microenvironment. Since the introduction of mTOR inhibitors represented by everolimus in 2012, there have been significant advancements in the research of endocrine-targeted therapies. The emergence of such drugs as antibody-drug conjugates and cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors has changed the treatment landscape for advanced HR-positive breast cancer patients, significantly improving patients' prognosis. This article reviews the mechanisms of resistance to endocrine therapy in advanced HR-positive breast cancer and the research progress in endocrine-targeted molecular therapies, in the hope of providing new perspectives on the future treatment of advanced HR-positive breast cancer.

[Key words] breast cancer; endocrine therapy; drug resistance; molecular targeted therapy

2020 年, 世界卫生组织发布乳腺癌发病率超过肺癌, 成为全球第一大癌症。近年来, 虽然癌症整体死亡率有所下降, 但 2023 年美国仍预计有 1 958 310 例新发癌症病例和 609 820 例癌症死亡病例^[1]。我

国每年乳腺癌的发病例数位居全国高发恶性肿瘤第 5 位, 且位居女性恶性肿瘤发病率的首位, 对社会与家庭造成了极大的经济负担。

乳腺癌根据雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 和孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 状态、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 是否突变以及细胞分子状态可以分为不同的亚型, 分别是 Luminal A (HER2 阴性、ER 阳性、PR 阳性且高表达、Ki-67 低表达)、Luminal B (HER2 阴性、ER 阳性、PR 低表达或阴

接受日期: 2024-01-05

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 82272667)

* **通信作者:** 殷咏梅, 主任医师, 教授, 博士生导师;

研究方向: 基于多组学乳腺癌精准诊断与治疗、肿瘤微环境机制研究以及预后标志物的开发与检测;

Tel: 025-68307102; **E-mail:** ymyin@njmu.edu.cn

性、Ki-67 高表达)、HER2 阳性/激素受体 (hormone receptor, HR) 阴性 (HER2 阳性、ER 阴性、PR 阴性、Ki-67 任何状态)、HER2 阳性/HR 阳性 (HER2 阳性、ER 阳性、PR 任何状态、Ki-67 任何状态) 以及三阴性 (ER、PR 以及 HER2 均为阴性)。其中, HR 阳性的患者基数最大, 约占所有乳腺癌患者的 70%。ER 和 PR 是参与乳腺癌生长途径最重要的两类 HR, ER α 是一种类固醇激素受体和转录因子, 可以通过上调类固醇孕激素受体 PR, 从而与雌激素结合, 调节乳腺癌细胞的发生发展^[2]。自 20 世纪 70 年代以来, ER 拮抗剂他莫昔芬 (tamoxifen, TAM) 一直是乳腺癌内分泌治疗的标准药物。TAM 可用于治疗早期、局部晚期和转移性 ER 阳性乳腺癌, 大大降低了绝经前乳腺癌患者复发的风险。由于芳香化酶可催化体内雄激素转变为雌激素, 随后, 以来曲唑、阿那曲唑和依西美坦为代表的一系列芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 开始应用于内分泌治疗, 它们通过降低雌激素水平, 抑制乳腺癌的发展, 目前主要用于治疗绝经后的乳腺癌患者。选择性降解 ER 药物氟维司群与 HR 结合的亲和力极高, 与 TAM 相比高出约 100 倍, 2002 年美国食品和药品管理局 (food and drug administration, FDA) 批准了氟维司群治疗 HR 阳性转移性乳腺癌, 开启了内分泌治疗的新篇章^[3]。此外, 还可以通过手术去势或使用卵巢功能抑制剂如戈舍瑞林来降低体内雌激素水平^[4]。

虽然内分泌治疗可以使大多数晚期 HR 阳性乳腺癌患者获益, 但有 20% 的患者可能会出现原发耐药, 另有 30%~40% 患者可能因为继发耐药而病情进展^[5]。随着分子生物学和肿瘤生态学研究的不断进步, 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 (cyclin-dependent kinases 4/6, CDK4/6) 抑制剂的问世改变了内分泌治疗格局, 大量的生物标志物和治疗靶点逐渐被挖掘, 乳腺癌的精准治疗与分层治疗逐步深入研究。内分泌治疗联合分子靶向逐渐成为晚期 HR 阳性乳腺癌患者的首选方案。本文探讨了晚期 HR 阳性乳腺癌内分泌治疗的耐药机制及近年来内分泌分子靶向药物的临床研究进展, 对于 HR 阳性乳腺癌的未来治疗策略提出了新的展望。

1 激素受体阳性乳腺癌内分泌治疗的耐药机制

1.1 雌激素受体与芳香化酶编码基因突变

雌激素受体 α 基因 1 (estrogen receptor α 1, *ESR1*) 可编码转移性乳腺癌患者 ER α 表达。早在 1997 年就已发现乳腺癌患者存在 *ESR1* 点突变, 包括 *S47T*、*K531E*、*Y537N* 等^[6]。近年来, 研究人员发现, *ESR1* 配体结合域 (ligand binding domain, LBD) 的获得性突变是 ER 阳性转移性乳腺癌耐药的常见驱动因素^[7]。在长期使用 TAM 或 AI 治疗后, 约 20% 的患者出现 LBD 结构的突变^[8]。最常见的 2 个突变氨基酸分别是 Y537 和 D538, 它们均位于 LBD 中 H12 螺旋的 C 端。H12 是激活功能 2 结构域 (activation function 2 domain, AF2) 的关键成分, 决定受体的激动或拮抗状态。Y537S 突变和较小程度的 D538G 突变可使 H12 稳定在激动构象中, 减轻其对 TAM 的亲和力, 从而促进对拮抗剂的抗性^[9]。此外, *ESR1* 突变型乳腺癌细胞可表现为增殖样和干细胞性表型, 其有丝分裂信号增强, 有更强的上皮-间质转化和转移倾向^[10]。Gelsomino 等^[11] 研究发现, 过表达 *ESR1* 突变的细胞系可通过 ER/ 缺口受体 4 (neurogenic locus notch homolog 4, NOTCH4) 相互作用, 在 CD44⁺/CD24⁻ 细胞中富集, 表明 *ESR1* 突变的乳腺癌细胞干性增强。目前, 选择性雌激素受体共价拮抗剂 (selective estrogen receptor covalent antagonist, SERCA) 代表化合物 H3B-5942 处于 II 期临床试验阶段, 其共价结合位点是半胱氨酸 530 (C530), 该位点在与 H3B-5942 结合后, 无论是否存在 Y537S 或 D538G *ESR1* 突变, 均表现为拮抗剂构象; 因此, H3B-5942 具有优于 TAM 和氟维司群的抗肿瘤活性, 以及优于氟维司群的最大降解能力^[12]。此外, 有研究表明, *ESR1* 的染色体易位促进了嵌合转录因子的形成, 从而驱动了内分泌治疗抵抗^[13]。研究人员在复发性乳腺癌细胞中还发现了 *ESR1* 基因扩增, 接受辅助 AI 治疗的 HR 阳性乳腺癌患者中, *ESR1* 扩增可以被特异性选择, 从而诱导 *ESR1* 相关通路再激活, 促进了 HR 阳性乳腺癌的耐药和复发^[14]。在一项纳入 394 例绝经后接受辅助内分泌治疗患者的临床研究中, 有 187 例存在 *ESR1* 基因扩增, 提示 *ESR1* 扩增可作为绝经后 HR 阳性

早期乳腺癌长期临床结局的独立预测因子^[15]。

芳香化酶编码基因 *CYP19A1* 可催化睾丸酮、雄烯二酮转化为雌酮和雌二醇。有研究发现, 21.5% 经 AI 治疗的复发性乳腺癌患者出现了 *CYP19A1* 基因扩增^[16]。AI 治疗下的乳腺癌细胞缓慢进化, *CYP19A1* 扩增驱动了内源性表观遗传胆固醇生物合成或肿瘤微环境的循环, 导致了芳香化酶活性增强, 促进了雌激素独立转录, 但 *CYP19A1* 扩增的乳腺癌对氟维司群和依西美坦等药物仍然敏感, 靶向 *CYP19A1* 的雌激素受体下调剂 (selective estrogen receptor down-regulator, SERD) 可能是未来乳腺癌新药的研发方向^[16]。

1.2 分子通路异常活化

1.2.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 活化的磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 可催化 4, 5-二磷酸化磷脂酰肌醇 (phosphatidyl-inositol 4, 5-bisphosphate, PIP2) 磷酸化生成 3, 4, 5-三磷酸化磷脂酰肌醇 (phosphatidyl-inositol-3, 4, 5-trisphosphate, PIP3), PIP3 通过招募丝氨酸/苏氨酸激酶 (serine-threonine kinase, AKT) 并引起其构象改变, 从而进一步激活下游靶基因, 参与调控细胞的增殖和分化。10 号染色体上缺失的磷酸化和张力蛋白 (phosphate and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN) 是参与 PIP3 去磷酸化的主要负调控因子。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 包括 mTOR1 和 mTOR2, 后者可磷酸化 AKT, 加强其磷酸化激酶的活性, 前者则在 AKT 的下游影响细胞生长和蛋白合成^[17]。PI3K/AKT/mTOR 通路在细胞代谢、生长、增殖、凋亡和血管生成等细胞活动中发挥重要作用。研究发现, 约有 30%~40% 的 HR 阳性乳腺癌存在 *PI3KCA* 基因突变, 加入 PI3K 抑制剂可明显改善 HR 阳性患者的预后; 此外, *ATK* 和 *PTEN* 突变也与内分泌治疗的耐药性相关^[18]。最新研究发现, *PTEN* 的缺失激活了 PI3K β 的表达, 一方面可以通过作用于 AKT 激酶促进肿瘤细胞的生长, 另一方面则激活了信号转导与转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 介导的免疫抑制; 当 PI3K β 或 STAT3 表达下调时, 可以促进抗原呈递和免疫细

胞的募集, PI3K β 抑制剂与抗程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 免疫治疗联合可能增强抗肿瘤活性^[19]。

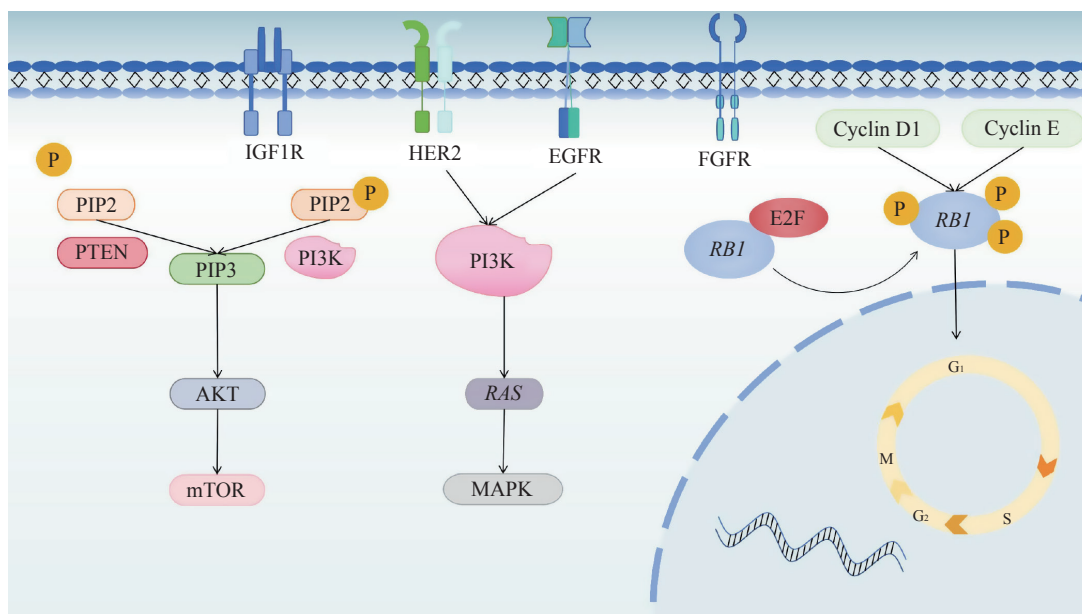
1.2.2 酪氨酸激酶信号通路 酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 是一类在细胞膜上表达的受体, 可以启动有丝分裂信号级联。配体-受体结合后诱导同源或异源二聚化和自磷酸化, 通过促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、PI3K/AKT 和 JAK/STAT 通路激活下游信号转导。成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptors, FGFRs) 家族包含 4 个跨膜受体 (FGFR1、FGFR2、FGFR3 和 FGFR4) 和一个膜相关受体 (FGFR5)。配体与膜受体的结合促进受体二聚化和 C 端酪氨酸的磷酸化, 从而作用于成纤维细胞生长因子受体底物 α 。有研究表明, FGFR1 和 FGFR2 还可以定位于乳腺癌细胞核, 调节基因转录, FGFRs 的表达上调, 基因的扩增、突变和融合均可诱导乳腺癌的内分泌治疗抗性, 靶向 FGFR 的酪氨酸激酶抑制剂在 *FGFR* 融合和突变的实体肿瘤中具有临床疗效; 20%~30% 的 ER 阳性乳腺癌患者中 HER2 表达扩增, ER 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌细胞可以在内分泌治疗中获得 *HER2* 突变, *HER2* 通过与 ER、PR 相关分子通路发生信号串扰, 从而使其对内分泌治疗产生耐药性^[20]。III 期临床试验探索了拉帕替尼联合内分泌治疗作为 ER 阳性乳腺癌晚期一线治疗方案的可行性, 虽然总体上没有改善 HER2 阴性患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS), 但仍有一部分 HER2 阴性患者对拉帕替尼联合内分泌治疗有反应^[21-22]。

1.2.3 MAPK 信号通路 MAPK 分子通路中有 1 型神经纤维瘤病基因 (neurofibromatosis type 1, *NF1*)、鼠类肉瘤病毒癌基因 (kirsten rat sarcoma viral, *KRAS*)、鼠类肉瘤滤过性毒菌致癌同源体 b1 (v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B, *BRAF*) 等。有研究对 485 例 ER 阳性的浸润性导管癌患者组织进行了分析, 结果发现在转移性浸润性导管癌中 *NF1* 突变特异性富集, 且 *NF1* 突变主要见于获得性耐药, 通常表现为杂合性缺失, 且检测出的循环肿瘤 DNA 为多克隆, ER 阳性乳腺癌体外模

型验证了在 TAM 存在下, *NFI* 表达下调的乳腺癌细胞更具有生长优势^[23]。Razavi 等^[24] 分析了 1 501 例 HR 阳性乳腺肿瘤基因组测序和相应的临床信息, 发现了 MAPK 通路相关基因如 *KRAS* 和叉头框架蛋白 A1 (forkhead-box protein A1, *FOXA1*) 的表达富集, 且与 *ESR1* 中的热点突变互斥, MAPK 通路中信号分子表达改变的患者对激素治疗反应比较差, 这表明 MAPK 信号通路改变的患者对 ER 表达水平的依赖性减弱。

1.2.4 细胞周期异常激活 正常的细胞周期受到调节因子的严格调控, 有丝分裂信号触发后, 细胞周期蛋白可以结合并激活细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK)。然而在肿瘤细胞中, 有丝分裂信号过多或抑制细胞分裂的检查点

失活导致了细胞的无序增殖^[25]。雌激素可以通过上调细胞周期调节蛋白 (包括 Cyclin D1 和 Cyclin E) 的转录或通过激活 Cyclin 依赖性激酶 (CDK2 和 CDK4), 导致下游视网膜母细胞瘤基因 (retinoblastoma gene, *RBI*) 的过度磷酸化, 诱导细胞周期从 G₁ 期进入 S 期。内分泌治疗可减少雌激素依赖性 CDK-Cyclin 络合, 并在 G₀、G₁ 期阻断细胞周期进程^[26]。在 G₁ 期到 S 期的转变中, 雌激素作用的关键效应物有 Cyclin D1, 内分泌耐药肿瘤细胞可表现为细胞周期调节因子的改变, 如 Cyclin E、Cyclin D 活化, 以规避内分泌治疗对 G₁ 期向 S 期转换的抑制作用。此外, *Cyclin D1* 基因的过表达和扩增可导致 CDK4/6 活性频繁失调, 赋予 HR 阳性乳腺癌不依赖 ER 的增殖能力, 从而削弱 AI 疗效^[27] (见图 1)。



PIP2: 4, 5-二磷酸化磷脂酰肌醇; PIP3: 3, 4, 5-三磷酸化磷脂酰肌醇; PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; PTEN: 10 号染色体上缺失的磷酸化和张力蛋白; AKT: 丝氨酸 / 苏氨酸激酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; RAS: 鼠类肉瘤病毒癌基因; MAPK: 促分裂原活化蛋白激酶; Cyclin D1: 细胞周期蛋白 D1; Cyclin E: 细胞周期蛋白 E; *RBI*: 视网膜母细胞瘤基因; IGF1R: 胰岛素样生长因子 1 受体; HER2: 人表皮生长因子受体 2; EGFR: 表皮生长因子受体; FGFR: 成纤维细胞生长因子受体; E2F: E2F 转录因子

图 1 分子信号通路异常活化示意图

Figure 1 Diagram of abnormal activation of molecular signaling pathway

1.3 表观遗传机制

ER α 依赖与共调节蛋白的相互作用来调节自身活性, 突出的表观遗传 ER α 共激活因子包括 P160 家族、P300/CBP 等, 其中, P160 家族中的类固醇受体共激活因子 (steroid receptor coactivator, SRC) 可与 ER α 结合, 并作为 ER α 招募其他靶向

修饰增强子与启动子相关激活酶和染色质重塑复合物的媒介。ER α 调节蛋白中的共抑制因子有核受体协同抑制因子 (nuclear receptor corepressor, NCoR)、配体依赖性协同抑制因子 (ligand-dependent corepressor, LCoR) 等, 这些因子可以下调 E2 抑制基因的表达水平; 其他共调节蛋白还包括 FOXA1。

研究发现, 乳腺浸润性小叶癌中存在特有的 FOXA1 增强子结合位点, FOXA1 以前馈机制调节自身表达水平, FOXA1-ER 轴可以诱导 TAM 耐药基因的转录, 靶向 FOXA1 增强子区域可阻断该转录程序, 从而抑制浸润性小叶癌细胞的增殖水平^[28]。此外, 还有组蛋白和 DNA 修饰剂也有类似功能, 如乙酰转移酶、去乙酰化酶、甲基转移酶和去甲基化酶^[29-30]。ER α 中存在决定转录和表观遗传活性的功能域, 这些结构域是响应 E2 刺激的核心。雌激素信号被触发后, 在 LBD 界面上 ER 单体改变构象并发生二聚化, 随后 ER 被铰链引导至细胞核形成雌激素反应元件, 最终诱导出雌激素反应^[29]。表观调节因子通过调节 ER 启动子内 CpG 岛的甲基化水平, 组蛋白去乙酰化酶的活性, 染色质重塑、翻译后组蛋白修饰以及非编码 RNA 来影响肿瘤细胞的内分泌抗性。NF1 缺失可能导致 Ras-Raf 通路的激活^[31]。在一项 210 例乳腺癌样本测序中发现, 与原发疾病相比, 约 8.1% 的患者存在 NF1 靶向突变, NF1 缺失促进 ER 非依赖性 Cyclin D1 的表达, 体外使用 CDK4/6 抑制剂进行靶向治疗可抑制肿瘤进展^[32]。染色质重塑也可以影响乳腺癌内分泌治疗的效果, 染色质重塑复合物中的核心亚基富含 AT 互作结构域 1A 蛋白 (AT rich interaction domain 1A, ARID1A) 的缺失, 会降低染色质的开放性, 导致 ER、FOXA1 等先锋因子与靶染色质区域结合能力下降, ER 转录活性的下降, ER 阳性肿瘤细胞更易从管腔样表型转变为基底样表型, 从而导致氟维司群耐药^[33]。此外, 非编码 RNA 尤其是微小 RNA (microRNA, miRNA) 在调控内分泌治疗耐药中也具有特殊作用, ER α 阳性细胞系在使用氟维司群后 miR-221/222 的表达上调, 导致 E2 耗竭减弱, 肿瘤细胞获得了不依赖激素的生长途径以及对氟维司群的抗性^[34]。miR-221/222 还可通过激活 MAPK 和肿瘤抑制蛋白 53 (tumour protein 53, TP53) 等信号通路影响肿瘤细胞对氟维司群治疗的敏感度^[35]。

因此, 表观遗传调节因子与内分泌治疗抵抗密切相关, 其通过影响 ER 转录, 改变 ER 调节因子信号网络与其他分子通路的串扰, 诱导谱系分化等途径, 促进了肿瘤耐药性的发生与进展。表观遗传药

物作为一种强大的分子调节工具, 在激活肿瘤抑制基因的同时促进 ER 的表达, 从而阻止耐药细胞的选择和肿瘤干细胞的存活^[36]。

1.4 肿瘤微环境与内分泌治疗耐药

肿瘤微环境是肿瘤产生和存活的内环境, 是肿瘤与周围细胞及非细胞成分相互联系、相互影响的信号网络, 与肿瘤的发生、转移, 抗肿瘤的疗效与耐药性等生物学行为密切相关。近年来, 越来越多的研究揭示了肿瘤免疫微环境与代谢微环境影响 HR 阳性乳腺癌细胞内分泌治疗效果, 可导致内分泌治疗耐药。

肿瘤免疫微环境包括恶性肿瘤细胞、肿瘤相关中性粒细胞、肿瘤相关成纤维细胞、脂肪细胞和血管内皮细胞等, 位于肿瘤边缘、肿瘤邻近的淋巴器官 (又称三级淋巴结构) 中免疫细胞的浸润水平与疾病预后密切相关^[37]。研究发现, 在 *ESR1* 突变肿瘤中, 染色质重编程导致基底细胞角蛋白 (basal cytokeratins, BCK) 基因表达上调, 使得 *ESR1* 突变 ER 阳性肿瘤细胞获得基底样特征, 肿瘤可塑性增强, BCK 高表达的 ER 阳性原发性乳腺肿瘤表现出更丰富的免疫途径, 免疫激活分子信号表达增强^[38]。此外, 肿瘤相关巨噬细胞可通过分泌趋化因子 2 (chemokine, CCL2) 来调节 PI3K/AKT/mTOR 信号轴, 导致 HR 阳性乳腺癌细胞对他莫昔芬耐药^[39]。

乳腺癌细胞通常比正常细胞摄取葡萄糖、氨基酸及脂肪酸的水平更高。大多数癌细胞依赖于有氧糖酵解和谷氨酰胺分解代谢以维持其侵略性表型。在癌细胞中, 有氧糖酵解产生丙酮酸, 而后大部分丙酮酸会转化为乳酸。通过多条代谢通路 HR 阳性乳腺癌对于他莫昔芬治疗产生内分泌抗性: 如支链氨基酸可通过提高柠檬酸合成酶活性和减少线粒体活性氧, 激活 mTOR 通路; 硬脂酸、二十二碳四烯酸等可通过游离脂肪酸受体 4 (free fatty acid receptor 4, FFAR4) 信号, 从而激活 AKT 通路; 乳酸通过乳酸脱氢酶 A 为癌细胞增殖提供能量, 自噬活动增强^[40]。此外, 肥胖可促使乳腺癌细胞增殖加倍, 干扰他莫昔芬和氟维司汀的抗增殖作用, 脂肪代谢相关因子可能通过 PI3K/AKT/mTOR 和 MAPK 信号通路增强非基因组性 ER α 串扰, 诱导内分泌治

疗耐药^[41]。

2 激素受体阳性乳腺癌靶向治疗药物

2.1 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂

CDK4/6 抑制剂如哌柏西利、瑞波西利或阿贝西利, 可以通过抑制其下游的信号传导来阻断细胞周期。在 HR 阳性/HER2 阴性乳腺癌治疗国内外指南中, 均推荐对于管腔型乳腺癌患者内分泌治疗进展后, 首选 CDK4/6 抑制剂联合内分泌治疗。

基于 PALOMA-1 临床研究结果, FDA 于 2015 年 2 月批准哌柏西利上市^[42]。随后在 CDK4/6 抑制剂联合芳香化酶抑制剂 III 期临床试验中, 哌柏西利、瑞波西利、阿贝西利均表现出改善 PFS 的临床疗效, 奠定了 AI 联合 CDK4/6 的一线治疗地位。一项全球多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床 PALOMA-2 研究结果显示, 与来曲唑单药治疗相比, 哌柏西利+来曲唑组 PFS[24.8 个月 vs 14.5 个月; 风险比 (hazard ratio, HR)=0.56; $P<0.001$] 和客观缓解率 (ORR, 55.3% vs 44.4%) 均有改善^[43-44]。III 期临床研究 MONALEESA-2 对瑞波西利+来曲唑一线疗法的评估结果显示, 瑞波西利+来曲唑组较安慰剂组中位 PFS(25.3 个月 vs 16.0 个月; HR=0.57; $P<0.001$) 有所改善^[45]。MONARCH 3 临床研究显示, 阿贝西利+AI 可显著延长既往未接受系统治疗的晚期乳腺癌患者的 PFS (28.2 个月 vs 14.8 个月; HR=0.54; $P<0.001$) 和 ORR (61% vs 46%)^[46-47]。

CDK4/6 抑制剂联合氟维司群的 III 期临床试验也取得了进展。PALOMA-3 研究报告了在氟维司群基础上联合哌柏西利后 PFS 得到显著改善 (9.5 个月 vs 4.6 个月; $P<0.01$), 总生存期 (overall survival, OS) 从 28.0 个月增至 34.9 个月, 但无统计学意义 (HR=0.81; $P=0.09$)^[48-49]。MONARCH-2 试验中, 对比氟维司群联合或不联合阿贝西利治疗内分泌进展后的 HR 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌, 结果发现, 氟维司群联合阿贝西利可显著改善中位 PFS (16.4 个月 vs 9.3 个月; HR=0.54; $P<0.0001$) 和中位 OS (46.7 个月 vs 37.3 个月; HR=0.76; $P=0.014$)^[50-51]。MONALEESA-3 临床研究也报告了积极的结果, 即加入瑞波西利联合氟

维司群的一线或二线治疗可提高中位 PFS (20.6 个月 vs 12.8 个月; HR=0.59; $P<0.001$)^[52-53]。

MONALEESA-7 试验纳入均为绝经前/围绝经期乳腺癌患者, 也是唯一纳入使用卵巢功能抑制剂患者的临床研究, 其结果证实了瑞波西利在与非甾体类芳香化酶抑制剂/他莫昔芬+戈舍瑞林联用可使患者获益, 与单独内分泌治疗相比, 瑞波西利+内分泌治疗的中位 PFS (23.8 个月 vs 13.0 个月; HR=0.55; $P<0.001$) 和 OS (58.7 个月 vs 48.0 个月; HR=0.76) 均得到改善^[54-57] (见表 1)。

2.2 PI3K/AKT/mTOR 通路抑制剂

针对 PAM 信号通路中的突变基因, 已有数种药物进入了临床研究, 例如 PI3K 抑制剂 alpelisib、inavolisib 和 AKT 抑制剂 ipatasertib、capiasertib。尽管这些药物研究对于内分泌耐药后乳腺癌展现出了一定的治疗效果, 但 alpelisib 仅适合 *PIK3CA* 突变患者, 且未在国内获批, capiasertib 也还未在国内外获批适应证。

目前, mTOR 抑制剂在国内有更广泛的应用基础, 最典型的是依维莫司。BOLERO-2、PrE 0102 等临床研究证实, 以依维莫司为基础的二线联合方案具有临床疗效^[58]。国际多中心 III 期临床研究 BOLERO-2 共纳入 724 例患者, 其研究为内分泌治疗耐药乳腺癌患者打开了新的治疗窗口, 结果显示依维莫司联合依西美坦在治疗绝经后 HR 阳性/HER2 阴性晚期、AI 后复发或进展的乳腺癌患者中可延长中位 PFS (7.8 个月 vs 3.2 个月; HR=0.45)^[59-60]。BOLERO-5 研究纳入了 159 例中国患者, 与 BOLERO-2 研究结果类似, 依维莫司联合依西美坦组较单用依西美坦组延长了中位 PFS (7.4 个月 vs 2.0 个月; HR=0.52), 该研究为绝经后 ER 阳性/HER2 阴性乳腺癌患者提供了新治疗选择^[61]。基于 CDK4/6 抑制剂在二线治疗中的强势地位, TRINITI-1 研究探索了依维莫司、瑞波西利、依西美坦三药联合在 CDK4/6 抑制剂治疗后进展的 HR 阳性/HER2 阴性晚期乳腺癌患者中的疗效, 研究结果显示, 三药联合方案在 24 周结束时的临床获益率为 41.1%, 总体人群中位 PFS 达到 5.7 个月^[62]。

对于绝经前 HR 阳性/HER2 阴性晚期乳腺癌,

MIRACLE 研究纳入了 199 例国内多中心的乳腺癌患者, 结果显示, 依维莫司联合来曲唑组对比来曲唑组的 ORR 分别为 50.0% 和 39.3%, 中位 PFS 分别为 19.4 个月和 12.9 个月^[63] (见表 2)。

表 1 CDK4/6 抑制剂临床研究情况

Table 1 Progress of clinical research on CDK4/6 inhibitors

用药分类	临床研究	CDK4/6 抑制剂	样本量/例	研究方案	中位 PFS/月	中位 OS/月	参考文献
CDK4/6 抑制剂联合 NSAI	PALOMA-2	哌柏西利	666	哌柏西利 + 来曲唑	24.8	53.9	[43-44]
				安慰剂 + 来曲唑	14.5	51.2	
	MONALEESA-2	瑞波西利	668	瑞波西利 + 来曲唑	25.3	63.9	[45]
				安慰剂 + 来曲唑	16.0	51.4	
	MONARCH 3	阿贝西利	493	阿贝西利 + NSAI	28.2	67.1	[46-47]
				安慰剂 + NSAI	14.8	54.5	
CDK4/6 抑制剂联合氟维司群	PALOMA-3	哌柏西利	521	哌柏西利 + 氟维司群	9.5	34.9	[48-49]
				安慰剂 + 氟维司群	4.6	28.0	
	MONARCH-2	阿贝西利	669	阿贝西利 + 氟维司群	16.4	46.7	[50-51]
				安慰剂 + 氟维司群	9.3	37.3	
	MONALEESA-3	瑞波西利	726	瑞波西利 + 氟维司群	20.6	53.7	[52-53]
				安慰剂 + 氟维司群	12.8	41.5	
CDK4/6 抑制剂联合他莫昔芬或 NSAI+ 戈舍瑞林	MONALEESA-7	瑞波西利	672	瑞波西利 + ET	23.8	58.7	[54-57]
				安慰剂 + ET	13.0	48.0	

CDK4/6: 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; NSAI: 非甾体类芳香化酶抑制剂; ET: 内分泌治疗

表 2 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂临床研究情况

Table 2 Advances in clinical research on inhibitors of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway

用药患者	临床研究	mTOR 抑制剂	样本量/例	研究方案	中位 PFS/月	中位 OS/月	参考文献
ET 失败绝经后 HR 阳性 /HER2 阴性晚期乳腺癌患者	PrE 0102	依维莫司	131	依维莫司 + 氟维司群	10.3	28.3	[58]
				氟维司群	5.1	31.4	
	BOLERO-2	依维莫司	724	依维莫司 + 依西美坦	7.8	31	[59-60]
				依西美坦	3.2	26.6	
	BOLERO-5	依维莫司	159	依维莫司 + 依西美坦	7.4	-	[61]
				依西美坦	2	-	
ET 失败绝经前 HR 阳性 /HER2 阴性晚期乳腺癌患者	MIRACLE	依维莫司	199	依维莫司 + 来曲唑	19.4	-	[63]
				来曲唑	12.9	-	
CDK4/6 抑制剂耐药 HR 阳性 /HER2 阴性晚期乳腺癌患者	TRINITY-1	依维莫司	104	依维莫司 + 瑞波西利 + 依西美坦	5.7	41.1% (24 周临床获益率)	[62]

PI3K: 磷脂酰肌醇 3-激酶; AKT: 丝氨酸/苏氨酸激酶; mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; ET: 内分泌治疗; HR: 激素受体; HER2: 人表皮生长因子受体 2; CDK4/6: 细胞周期蛋白依赖性激酶 4/6

2.3 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

表观遗传可导致癌细胞耐药, 组蛋白乙酰化和去乙酰化表达失衡可能引起乳腺癌的转移。研究表明, 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂可诱导组蛋白赖氨酸残基乙酰化, 导致肿瘤抑制基因位点的染色质重塑, 从而抑制肿瘤发展^[64]。

西达本胺是针对 HDAC 第 I 类、HDAC 第 II b 类不同亚型的选择性抑制剂。在国内多中心、随

机、双盲、安慰剂对照的 III 期 ACE 临床研究中, 患者随机分为西达本胺联合依西美坦组或安慰剂联合依西美坦组, 研究结果表明, 使用西达本胺对比安慰剂的中位 PFS 分别为 7.4 个月和 3.8 个月 (HR = 0.75), ORR 分别为 18.4% 和 9.1%, 临床获益率分别为 46.7% 和 35.5%^[65]。基于此, 2019 年该药在国内获批用于治疗 HR 阳性/HER2 阴性、绝经后内分泌治疗复发或进展的晚期乳腺癌。

恩替诺特是 HDAC1 和 HDAC3 选择性抑制剂, 在美国开展 E2112 的 III 期临床研究中, 共招募 HR 阳性/HER2 阴性且经 AI 治疗失败后转移性乳腺癌患者 608 例, 将患者随机分为依西美坦联合恩替诺特组或安慰剂治疗组, 中位 PFS 分别为 3.3 个月和 3.1 个月 (HR=0.87; $P=0.30$), 中位 OS 分别为 23.4 个月和 21.7 个月 (HR=0.99; $P=0.94$), 表明了依西美坦联合恩替诺特不能改善 AI 耐药后患者的预后^[66]。

在随后的 EOC103 临床研究中, 恩替诺特联合依西美坦组对比安慰剂联合依西美坦组的中位 PFS 分别为 6.3 个月和 3.7 个月, 差异有统计学意义^[67]。上述 2 项研究的结果不一致, 可能与人群基线差异、HDAC 亚型表达量、恩替诺特的暴露量和疗效随访间隔时间等因素有关^[66]。由于恩替诺特 III 期临床研究的证据不足, 目前尚未被指南纳入作为内分泌耐药后的治疗策略 (见表 3)。

表 3 HDAC 抑制剂临床研究情况

Table 3 Progress of clinical research on HDAC inhibitors

用药患者	临床研究	HDAC 抑制剂	样本量/例	研究方案	中位 PFS/月	中位 OS/月	参考文献
HR 阳性/ HER2 阴性 晚期乳腺癌 患者	ACE	西达本胺	365	西达本胺 + 依西美坦	7.4	-	[65]
				安慰剂 + 依西美坦	3.8	-	
	E2112	恩替诺特	608	恩替诺特 + 依西美坦	3.3	23.4	[66]
				安慰剂 + 依西美坦	3.1	21.7	
	EOC103	恩替诺特	354	恩替诺特 + 依西美坦	6.3	-	[67]
				安慰剂 + 依西美坦	3.7	-	

HDAC: 组蛋白去乙酰化酶; PFS: 无进展生存期; OS: 总生存期; HR: 激素受体; HER2: 人表皮生长因子受体 2

3 激素受体阳性乳腺癌新型靶向药物

3.1 抗体药物偶联物

抗体药物偶联物 (antibody drug conjugation, ADC) 是近年研发出的新型抗肿瘤药物, 由连接器将单克隆抗体与载药拼接起来。ADC 上的单克隆抗体可以与肿瘤表面特异性靶抗原结合, 以受体介导的内吞作用进入肿瘤细胞胞内, 形成早期内体, 快速释放载药; 也可以成熟为晚期内体与溶酶体融合再释放载药, 通过抑制微观聚合或 DNA 组装, 最终导致肿瘤细胞死亡^[68]。在乳腺癌领域, ADC 药物取得了令人瞩目的临床研究进展, 常见的研究靶点包括滋养层细胞表面抗原 2 (hrophoblast cell surface antigen 2, Trop-2)、HER2、HER3、脊髓灰质炎病毒受体 4、受体酪氨酸激酶样孤儿素受体 2 等。针对晚期 HR 阳性/HER2 阴性的乳腺癌患者, 目前研究最为深入的靶点是 HER2 和 Trop-2。

恩美曲妥珠单抗 (trastuzumab emtansine, T-DM1) 和德曲妥珠单抗 (trastuzumab deruxtecan, T-DXd) 是靶向 HER2 的 ADC 药物, 其抗体部分为曲妥珠单抗, 药物抗体比分别是 3.5 和 8。在 III 期临床 DESTINY-Breast04 研究中, 共纳入了 557 例既往接受过内分泌和一线/二线化疗的 HR 阳性或 HR 阴

性、HER2 低表达的转移性乳腺癌患者, 在 HR 阳性患者中 T-DXd 组对比医生选择治疗组 (treatment of physician's choice, TPC), TPC 组中的化疗方案包括艾力布林、卡培他滨、白蛋白-紫杉醇、吉西他滨和紫杉醇, 结果显示, T-DXd 组和 TPC 组的中位 OS 分别为 23.9 个月和 17.5 个月 (HR=0.64), 中位 PFS 分别为 10.1 个月和 5.4 个月 (HR=0.51), T-DXd 组的疗效较好且总体安全性可控^[69]。

戈沙妥珠单抗 (SG)、Dato-DXd 和 SKB264 均是靶向 Trop-2 的 ADC 药物, III 期 TROPiCS-02 研究纳入了 543 例 HR 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌患者, SG 与 TPC 相比显著改善了中位 PFS (5.5 vs 4.0 个月; HR=0.66; $P=0.0003$), 在中位 OS 上也显示出优势 (14.4 个月 vs 11.2 个月; HR=0.79; $P=0.02$)^[70-71]。III 期 TROPION-Breast01 研究结果显示, Dato-DXd 组与化疗组相比提升了既往经治 HR 阳性/HER2 阴性转移性乳腺癌患者的 PFS (6.9 个月 vs 4.9 个月; $P<0.0001$)^[72]。SKB264 的 II 期研究结果也表现出较好的抗肿瘤效果, 中位随访时间为 8.2 个月, ORR 为 36.8%, 中位 PFS 为 11.1 个月^[73]。

综上所述, 以 T-DXd 为代表的系列 ADC 类药物为 CDK4/6 抑制剂经治进展后的晚期乳腺癌患者

带来更多治疗选择, 未来 ADC 药物的研发在提高靶向性, 增强连接器稳定性, 改善耐药等方面还有巨大的探索空间。

3.2 细胞周期抑制剂

近年来, 研究者们对细胞周期蛋白进行了深入探索。除了 CDK4 和 CDK6, CDK7 也是细胞周期中的一个关键激酶, 既可阻断 CDK1~CDK4、CDK6 在细胞周期中的调控作用, 又可影响致癌基因的转录过程。在 CDK7 抑制剂 CT7001 联合氟维司群治疗 HR 阳性/HER2 阴性晚期乳腺癌的临床试验中, 入组的 31 例患者均经 CDK4/6 抑制剂治疗且疾病出现进展, 在疗效可评估的 24 例患者中, 71% 的患者肿瘤缩小, 8% 达到部分缓解, 另有 54% 的患者显示疾病稳定^[74]。另一种高效、口服 CDK7 抑制剂 SY-5609 则在复发转移性胰腺癌患者中疗效显著^[75], 被 FDA 授予孤儿药资格。多项针对晚期恶性实体瘤的国产口服 CDK7 抑制剂的 I/II 期临床研究正在多中心开展。第 1、2 代 CDK 抑制剂存在靶向性有限、毒副作用严重的问题, 抗肿瘤疗效有限, 随着以哌柏西利为代表的第 3 代 CDK 抑制剂在临床上崭露头角, CDK8/19、CDK9、CDK12 等

多种 CDK 抑制剂均处于 I/II 期临床研究中。由于泛 CDK 抑制剂的治疗窗不足, 未来通过提高选择性 CDK 抑制剂的安全性, 改善耐药, 其在晚期乳腺癌后线治疗中还可发挥更大的临床价值。

4 结语与展望

乳腺癌内分泌治疗耐药的形成机制复杂, 可能与 *ESR1* 突变、*CYP19A1* 扩增, PAM、RTK、MAPK 肿瘤相关信号通路有关, 也可能受到肿瘤微环境, 如肿瘤相关巨噬细胞、脂代谢等的影响。新型耐药靶点与药物的开发持续改善了 HR 阳性乳腺癌的预后。延长药物治疗周期, 改善耐药性可有效提高患者的生存质量, 改善生存结局。近年来, 晚期 HR 阳性乳腺癌的治疗已形成了规范的体系。CDK4/6 抑制剂与内分泌治疗药物联用是 HR 阳性内分泌治疗耐药后的首选方案, 针对 HER2 和 Trop-2 靶点的新型 ADC 药物为 HR 阳性/HER2 阴性及 HER2 低表达患者带来了福音。未来可通过挖掘更多治疗靶点, 提高 HR 阳性乳腺癌亚组人群治疗的敏感性, 从而扩宽内分泌治疗和靶向治疗的覆盖领域。

【参考文献】

- [1] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, *et al.* Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.
- [2] Li Z, Wei H, Li S, *et al.* The role of progesterone receptors in breast cancer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 305-314. DOI: 10.2147/DDDT.S336643.
- [3] Belachew E B, Sewasew D T. Corrigendum: molecular mechanisms of endocrine resistance in estrogen-receptor-positive breast cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 689705. DOI: 10.3389/fendo.2021.689705.
- [4] Nabieva N, Fasching P A. Endocrine treatment for breast cancer patients revisited-history, standard of care, and possibilities of improvement[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(22): 5643. DOI: 10.3390/cancers13225643.
- [5] Willman M, Willman J, Lucke-Wold B. Endocrine resistant breast cancer: brain metastasis[J]. *Explor Target Antitumor Ther*, 2022, 3(2): 240-251.
- [6] Zhang Q X, Borg A, Wolf D M, *et al.* An estrogen receptor mutant with strong hormone-independent activity from a metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(7): 1244-1249.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Jeselsohn R, Bergholz J S, Pun M, *et al.* Allele-specific chromatin recruitment and therapeutic vulnerabilities of *ESR1* activating mutations[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(2): 173-186.e5.
- [10] Herzog S K, Fuqua S A W. *ESR1* mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges[J]. *Br J Cancer*, 2022, 126(2): 174-186.

- [11] Gelsomino L, Panza S, Giordano C, *et al.* Mutations in the estrogen receptor alpha hormone binding domain promote stem cell phenotype through notch activation in breast cancer cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2018, 428: 12–20. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.023.
- [12] Wang Y, Min J, Deng X, *et al.* Discovery of novel covalent selective estrogen receptor degraders against endocrine-resistant breast cancer[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(12): 4963–4982.
- [13] Nagy Z, Jeselsohn R. ESR1 fusions and therapeutic resistance in metastatic breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1037531. DOI: 10.3389/fonc.2022.1037531.
- [14] Ferrando L, Vingiani A, Garuti A, *et al.* ESR1 gene amplification and MAP3K mutations are selected during adjuvant endocrine therapies in relapsing hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer (HR+ HER2– BC)[J]. *PLoS Genet*, 2023, 19(1): e1010563. DOI: 10.1371/journal.pgen.1010563.
- [15] Singer C F, ABCSG, Holst F, *et al.* Estrogen receptor alpha gene amplification is an independent predictor of long-term outcome in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(18): 4112–4120.
- [16] Magnani L, Frige G, Gadaleta R M, *et al.* Acquired CYP19A1 amplification is an early specific mechanism of aromatase inhibitor resistance in ERalpha metastatic breast cancer[J]. *Nat Genet*, 2017, 49(3): 444–450.
- [17] Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu I I, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 173. DOI: 10.3390/ijms22010173.
- [18] Hanker A B, Sudhan D R, Arteaga C L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(4): 496–513.
- [19] Bergholz J S, Wang Q, Wang Q, *et al.* PI3K β controls immune evasion in PTEN-deficient breast tumours[J]. *Nature*, 2023, 617(7959): 139–146.
- [20] Servetto A, Formisano L, Arteaga C L. FGFR signaling and endocrine resistance in breast cancer: challenges for the clinical development of FGFR inhibitors[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 188595. DOI: 10.1016/j.bbcan.2021.188595.
- [21] Mazumder A, Shiao S, Haricharan S. HER2 activation and endocrine treatment resistance in HER2-negative breast cancer[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(10): bqab153. DOI: 10.1210/endo/bqab153.
- [22] Johnston S, Phippen J Jr, Pivot X, *et al.* Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5538–5546.
- [23] Sokol E S, Feng Y X, Jin D X, *et al.* Loss of function of NF1 is a mechanism of acquired resistance to endocrine therapy in lobular breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(1): 115–123.
- [24] Razavi P, Chang M T, Xu G, *et al.* The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(3): 427–438.e6.
- [25] Asghar U, Witkiewicz A K, Turner N C, *et al.* The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(2): 130–146.
- [26] Roberts P J, Bisi J E, Strum J C, *et al.* Multiple roles of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors in cancer therapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(6): 476–487.
- [27] Aleksakhina S N, Kramchaninov M M, Mikushina A D, *et al.* CCND1 and FGFR1 gene amplifications are associated with reduced benefit from aromatase inhibitors in metastatic breast cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(4): 874–881.
- [28] Blawski R, Toska E. A unique FOXA1-associated chromatin state dictates therapeutic resistance in lobular breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(20): 3668–3670.
- [29] Arruabarrena-Aristorena A, Toska E. Epigenetic mechanisms influencing therapeutic response in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 924808. DOI: 10.3389/fonc.2022.924808.
- [30] Garcia-Martinez L, Zhang Y, Nakata Y, *et al.* Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1786. DOI: 10.1038/s41467-021-22024-3.
- [31] Zheng Z Y, Anurag M, Lei J T, *et al.* Neurofibromin is an estrogen receptor-alpha transcriptional co-repressor in breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 387–402.e7.
- [32] Pearson A, Proszek P, Pascual J, *et al.* Inactivating NF1 mutations are enriched in advanced breast cancer and contribute to endocrine therapy resistance[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(3): 608–622.
- [33] Xu G, Chhangawala S, Cocco E, *et al.* ARID1A determines luminal identity and therapeutic response in estrogen-receptor-positive breast cancer[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(2): 198–207.

- [34] Rao X, Di Leva G, Li M, *et al.* MicroRNA-221/222 confers breast cancer fulvestrant resistance by regulating multiple signaling pathways[J]. *Oncogene*, 2011, 30(9): 1082–1097.
- [35] Miller T E, Ghoshal K, Ramaswamy B, *et al.* MicroRNA-221/222 confers tamoxifen resistance in breast cancer by targeting p27Kip1[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(44): 29897–29903.
- [36] Sukocheva O A, Lukina E, Friedemann M, *et al.* The crucial role of epigenetic regulation in breast cancer anti-estrogen resistance: current findings and future perspectives[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 82: 35–59. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.12.004.
- [37] Balkwill F R, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 23): 5591–5596.
- [38] Li Z, McGinn O, Wu Y, *et al.* *ESR1* mutant breast cancers show elevated basal cytokeratins and immune activation[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2011. DOI: 10.1038/s41467-022-29498-9.
- [39] Yuan J, Yang L, Li Z, *et al.* The role of the tumor microenvironment in endocrine therapy resistance in hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1261283. DOI: 10.3389/fendo.2023.1261283.
- [40] Mishra A, Srivastava A, Pateriya A, *et al.* Metabolic reprogramming confers tamoxifen resistance in breast cancer[J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 347: 109602. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109602.
- [41] Barone I, Caruso A, Gelsomino L, *et al.* Obesity and endocrine therapy resistance in breast cancer: mechanistic insights and perspectives[J]. *Obes Rev*, 2022, 23(2): e13358. DOI: 10.1111/obr.13358.
- [42] Finn R S, Crown J P, 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.
- [43] Finn R S, Martin M, Rugo H S, *et al.* Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(20): 1925–1936.
- [44] Finn R S, Rugo H S, Dieras V C, *et al.* Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2-ABC): analyses from PALOMA-2[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 17): LBA1003. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003.
- [45] Hortobagyi G N, Stemmer S M, Burris H A, *et al.* Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(10): 942–950.
- [46] Hortobagyi G N, Stemmer S M, Burris H A, *et al.* Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(11): 1842. DOI: 10.1093/annonc/mdz215.
- [47] Johnston S, Martin M, Di Leo A, *et al.* MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer[J]. *NPJ Breast Cancer*, 2019, 5: 5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z.
- [48] Cristofanilli M, Turner N C, 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.
- [49] Turner N C, Slamon D J, Ro J, *et al.* Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(20): 1926–1936.
- [50] Sledge G W Jr, Toi M, Neven P, *et al.* MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25): 2875–2884.
- [51] Sledge G W Jr, 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[J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(1): 116–124.
- [52] Slamon D J, Neven P, Chia S, *et al.* Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(6): 514–524.
- [53] Slamon D J, Neven P, Chia S, *et al.* Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24): 2465–2472.
- [54] Im S A, Lu Y S, Bardia A, *et al.* Overall survival with ribociclib plus

- endocrine therapy in breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(4): 307-316.
- [55] Tripathy D, Im S A, Colleoni M, *et al*. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(7): 904-915.
- [56] Shao Z, Liu Q, Tong Z, *et al*. Primary results of a China bridging, phase II randomized study of initial endocrine therapy (ET) ± ribociclib (RIB) in pre- & postmenopausal Chinese women with HR+/HER2- ABC[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33: S1438. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.030.
- [57] Lu Y S, Im S A, Colleoni M, *et al*. Updated overall survival of ribociclib plus endocrine therapy versus endocrine therapy alone in pre- and perimenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer in MONALEESA-7: a phase III randomized clinical trial[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(5): 851-859.
- [58] Komblum N, Zhao F, Manola J, *et al*. Randomized phase II trial of fulvestrant plus everolimus or placebo in postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitor therapy: results of PrE0102[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(16): 1556-1563.
- [59] Piccart M, Hortobagyi G N, Campone M, *et al*. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2 dagger[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2357-2362.
- [60] Yardley D A, Noguchi S, Pritchard K I, *et al*. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis[J]. *Adv Ther*, 2013, 30(10): 870-884.
- [61] Shao Z, Cai L, Wang S, *et al*. BOLERO-5: a phase II study of everolimus and exemestane combination in Chinese post-menopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32: S463. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.521.
- [62] Bardia A, Hurvitz S A, DeMichele A, *et al*. Phase I/II trial of exemestane, ribociclib, and everolimus in women with HR(+)/HER2(-) advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibitors (TRINITY-1)[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(15): 4177-4185.
- [63] Fan Y, Sun T, Shao Z, *et al*. Effectiveness of adding everolimus to the first-line treatment of advanced breast cancer in premenopausal women who experienced disease progression while receiving selective estrogen receptor modulators: a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): e213428. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3428.
- [64] Ramaiah M J, Tangutur A D, Manyam R R. Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy[J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119504. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119504.
- [65] Jiang Z, Li W, Hu X, *et al*. Tucidostat plus exemestane for postmenopausal patients with advanced, hormone receptor-positive breast cancer (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): 806-815.
- [66] Connolly R M, Zhao F, Miller K D, *et al*. E2112: randomized phase III trial of endocrine therapy plus entinostat or placebo in hormone receptor-positive advanced breast cancer. A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(28): 3171-3181.
- [67] Xu B, Zhang Q, Hu X, *et al*. Entinostat, a class I selective histone deacetylase inhibitor, plus exemestane for Chinese patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(5): 2250-2258.
- [68] Chau C H, Steeg P S, Figg W D. Antibody-drug conjugates for cancer[J]. *Lancet*, 2019, 394(10200): 793-804.
- [69] Modi S, Jacot W, Iwata H, *et al*. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S334-S335. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.553.
- [70] Rugo H S, Bardia A, Marmé F, *et al*. Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2-metastatic breast cancer (mBC)[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(7): S1386. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.08.012.
- [71] Rugo H S, Bardia A, Marmé F, *et al*. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer

- (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10411): 1423-1433.
- [72] Bardia A, Jhaveri K, Im S A, *et al*. Dabotapamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1264-S1265. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.015.
- [73] Ouyang Q, Yin Y, Song L, *et al*. SKB264 (MK-2870) in previously treated hormone receptor-positive (HR+)/ HER2-negative metastatic breast cancer (mBC): results from a phase I/II, single-arm, basket trial[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S337. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.557.
- [74] Coombes C, Howell S J, Krebs M G, *et al*. Study of samuraciclib (CT7001), a first-in-class, oral, selective inhibitor of CDK7, in combination with fulvestrant in patients with advanced hormone receptor positive HER2 negative breast cancer (HR plus BC)[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(Suppl 4): GS3-10. DOI: 10.1158/1538-7445.Sabcs21-gs3-10.
- [75] Sharma M, Bashir B, Juric D, *et al*. Trial in progress: phase I study of SY-5609, a potent, selective CDK7 inhibitor, with initial expansion in adults with metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(Suppl 16): TPS4180. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.TPS4180.



【专家介绍】 殷咏梅：教授，主任医师，博士生导师，现任江苏省人民医院副院长。目前担任中国临床肿瘤学会（CSCO）副理事长；CSCO 乳腺癌专家委员会秘书长；CSCO 患者教育专家委员会候任主任委员；CSCO 智慧医疗专业委员会副主任委员；中国抗癌协会乳腺癌专业委员会（CBCS）常务委员；北京市希思科临床肿瘤学研究基金会副理事长；中国医师协会精准医疗乳腺癌专业委员会副主任委员；中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会常务委员；卫生部特殊药品管理和临床合理应用项目培训专家；中国宋庆龄基金会肿瘤医疗及产学研联盟副理事长；吴阶平医学基金会肿瘤医学部常委。

主要研究方向为基于多组学乳腺癌精准诊断与治疗、肿瘤微环境机制研究以及预后标志物的开发与检测。作为负责人主持国家自然科学基金 4 项、教育部留学回国人员基金 1 项、吴阶平基金 2 项、江苏省自然科学基金 1 项、江苏省医学重点人才基金 1 项、江苏省“333 工程”项目 2 项、江苏省“六大人才高峰”基金 1 项，参与国家重点研发计划 1 项、科技部重大专项基金 1 项。荣获教育部科技奖二等奖 1 项，中华医学奖三等奖 3 项，江苏省医学新技术引进奖一等奖 2 项、二等奖 1 项，江苏省医学科技奖一等奖 2 项，江苏省科学技术奖二等奖 1 项、三等奖 1 项。2020 年荣获民进全国抗击新冠肺炎疫情先进个人荣誉称号，2016 年被评为江苏省“333 工程”第二层次培养对象，曾获得“国之名医优秀风范”“十三五江苏省医学重点人才”“青蓝工程中青年学术带头人”“江苏省六大人才高峰”“江苏省十大青年科技之星”“江苏省三八红旗手”等荣誉称号。作为南京医科大学第一临床医学院博士生导师，已指导博士研究生 20 余名，硕士研究生 50 余名，近 5 年以第一作者和通信作者发表 SCI 论文 50 余篇，他引 300 余次，且担任 *The Oncologist*（中文版）、《临床肿瘤学论坛》和《临床肿瘤学杂志》等杂志编委。