

乳腺癌内分泌治疗耐药的机制及应对策略

徐杨安泰,王美宸,缪晶茜,杨凤花,余亭瑶,周轶平

(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室,昆明 650500)

[摘要] 内分泌治疗是雌激素受体阳性乳腺癌的治疗方法之一,治疗药物包括选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)、选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor downregulator, SERD)和芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)。肿瘤细胞对内分泌治疗药物的耐受性是限制内分泌治疗药物临床应用的关键因素之一,耐药性又分为固有性耐药和获得性耐药。获得性耐药的产生可能与雌激素受体(estrogen receptor, ER)、受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)等通路介导的 ER α 共激活因子的过度表达,细胞周期调节因子的异常表达等有关。本文主要对乳腺癌内分泌治疗耐药发生的机制以及应对策略进行综述。

[关键词] 乳腺癌;内分泌耐药;信号通路;机制

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)12-1228-05

Mechanisms and strategies of endocrine therapy resistance in breast cancer

XU-YANG An-tai, WANG Mei-chen, MIAO Jin-qian, YANG Feng-hua, YU Ting-yao, ZHOU Yi-ping

(School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

[Abstract] Endocrine therapy is one of the treatment options for estrogen receptor-positive breast cancer. The therapeutic drugs include selective estrogen receptor modulators, selective estrogen receptor down-regulators and aromatase inhibitors. The resistance of tumor cells to endocrine therapy is one of the key factors limiting the clinical application of endocrine therapeutic drugs. Resistance includes intrinsic drug resistance and acquired drug resistance. The generation of acquired drug resistance may be related to the overexpression of ER α coactivators and the abnormal expression of cell cycle regulators mediated by ER, RTKs, PI3K and other pathways. This article mainly reviews the mechanism of breast cancer resistance to endocrine therapy and the treatment strategies.

[Key words] breast cancer; endocrine drug resistance; signaling pathway; mechanism

乳腺癌是世界常见的癌症之一,也是女性的主要死亡原因之一。在我国每年新发乳腺癌 26.9 万例,死亡 7 万例,其中 80%~90% 为雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性^[1],ER 在正常乳腺上皮细胞中鲜有表达,而在乳腺癌细胞中 ER 常处于高表达状态。ER 存在经典与非经典的激活途径:大部分乳腺肿瘤细胞的增殖和存活依赖于雌二醇与 ER 的

结合,此为经典途径;另外 ER 还能被促分裂原活化的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)信号通路激活,称为非经典途径^[2]。ER 激活后能刺激下游 *c-myc*, *pS2*^[3-4] 等基因转录、刺激细胞周期蛋白(Cyclin) D, E, A 等蛋白的表达^[5],同时上调几种对乳腺发育至关重要的生长因

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金资助项目(81960739);云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项(2019FE001(-193));云南省科学技术院重大专项“生物资源数字化开发应用”(202002AA100007)

[作者简介] 徐杨安泰,男,硕士研究生,研究方向:中药及天然产物抗肿瘤的活性及机制。E-mail: 962979600@qq.com。

[通讯作者] 周轶平,女,教授,硕士生导师,主要从事肿瘤药理研究。E-mail: zhouypym@foxmail.com。

子的转录,如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、双调蛋白(amphiregulin)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等^[6-8]。越来越多的证据表明,雌激素-雌激素信号轴在乳腺正常发育和乳腺癌的发生、发展过程中起到关键性作用,因此干预雌激素-雌激素信号轴是治疗ER阳性乳腺癌的有效手段之一。

内分泌治疗便是干预雌激素-雌激素信号轴的主要手段,内分泌治疗在ER阳性的乳腺癌患者的治疗中不可或缺,但约50%的ER阳性乳腺癌患者对内分泌治疗不敏感或无反应性^[9-10],称为内分泌治疗耐药。内分泌治疗耐药又分为原发性和获得性2种^[11]。耐药后会出现对内分泌治疗药物不敏感甚至无反应的现象,严重威胁患者的生命。最近研究发现,约有18%的乳腺癌患者存在ER α 配体结合域突变,不同程度地影响了雌激素受体拮抗剂的疗效。人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)通路的激活同样能介导细胞对雌激素受体拮抗剂耐药,其机制可能是ER的存在能抑制HER2的表达,使用内分泌治疗药物后ER抑制HER2表达的能力被减弱,导致HER2表达增加,从而使HER2下游的增殖通路过度激活,导致内分泌治疗耐药。HER2的下游如PI3K, MAPK等通路对内分泌治疗耐药性的出现同样存在影响:PI3K-Akt通路的激活能促进长期缺乏雌激素的ER阳性细胞增殖,而MAPK的激活能导致非雌激素依赖Cyclin D1的激活,促进细胞跨过G₀/G₁期,甚至对周期蛋白依赖性激酶4/6(CDK4/6)抑制剂耐药。揭示内分泌治疗耐药的机制以及发现克服耐药的方法是解决耐药的关键。本文主要从ER配体结构域突变、HER2, PI3K, MAPK突变和ER相关通路之间的串扰这几个方面进行综述,并简要介绍克服耐药的方法。

1 ER配体结合域的突变

肿瘤发生耐药的主要机制往往是药物作用的靶点发生了突变;Zhang等^[12]和Patel等^[13]分别在1997年和2003年报道了编码ER α 的基因ESR1发生突变的病例,近期发现,ER α 的配体结合域(ligand-binding domain, LBD)的突变是ER阳性转移性乳腺癌内分泌耐药的主要机制之一,常在长期使用他莫昔芬[选择性雌激素受体调节剂(selective estrogen receptor modulator, SERM)代表药物]或者芳

香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)治疗的患者中出现^[14-17]。突变后的LBD还能够介导非雌激素依赖的ER下游信号转录,会导致对AI、他莫昔芬和氟维司琼[选择性雌激素受体下调剂(selective estrogen receptor downregulator, SERD)代表药物]敏感性下降。Katzenellenbogen等^[18]详细描述了LBD突变的机制,当野生型ER在无配体结合时,LBD与热激蛋白(heat shock proteins, HSP)结合,从而无法发挥信号转导的作用。当雌二醇或他莫昔芬与LBD结合时,HSP会从ER上解离,ER便能与雌二醇结合发挥信号转导的作用。Y537和D538位点的突变是LBD突变的形式,当LBD突变后会发生折叠,不仅会降低ER对雌二醇和抗雌激素药物的亲和力,且突变型ER能在无配体的情况下转变为活化构象。

LBD的突变能降低ER对拮抗剂的敏感性,虽然应用更高浓度的临床常用ER拮抗剂能发挥一定作用^[19],仍然迫切需要一些新型的ER拮抗剂。如正在进行II期临床试验的药物GDC-0810是一种新型非甾体、可口服的SERD,通过降解ER发挥抗ER阳性乳腺癌的作用。体外实验发现,GDC-0810能对ER α 突变的乳腺癌细胞、他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞发挥较强的抑制作用,显示出良好的应用前景^[20]。此外,还可以从药物化学结构入手设计新型药物:大量的抗雌激素药物,如他莫昔芬和雷洛昔芬都含有碱性胺^[21-22],而氟维司琼中含有很长的疏水烷烃链^[23-24]。因此设计新型抗雌激素受体的药物时可以避免出现上述2种结构,并优化药物与ER亲和力、提高效价,防止内分泌耐药的出现。

2 HER2的突变

HER2通过激活PI3K-Akt和MAPK通路降低内分泌治疗的敏感性,因此,目前针对ER阳性和HER2阳性的乳腺癌治疗标准是ER, HER2抑制剂联用。Croessmann等^[25]研究发现,在转移性乳腺癌中,编码HER2的基因ErbB2突变的概率高于原发性ER阳性乳腺癌,且在体内和体外均表现出了对氟维司琼的耐受性,而HER2的不可逆抑制剂可使细胞恢复对氟维司琼的敏感性。Western blot结果也显示了在HER2突变的MCF-7细胞中p-Akt表达升高。Nayar等^[26]分析了8例发生转移且HER2突变的乳腺癌患者,发现在内分泌治疗过程中,6例患者的HER2都发生了突变。随着SERD在临床上应用更加广泛,HER2突变的患者可能会增加。

HER2突变导致的内分泌耐药可以用HER2

不可逆抑制剂联合雌激素拮抗剂克服,此外,实时监测患者 HER2 的表达有助于辨别是否适宜使用单纯的雌激素拮抗剂治疗。一项 II 期临床试验报道,氟维司琼联合 HER2 不可逆抑制剂来那替尼(neratinib)^[27]对 HER2 突变导致的内分泌耐药患者有一定疗效。

3 PI3K 的突变

PI3K 通路在 ER 阳性乳腺癌中常发生突变。有报道指出,PI3K 的异常激活能诱导长期缺乏雌激素的乳腺癌细胞对内分泌治疗耐受^[28],直接抑制 PI3K,能有效抑制这些细胞的生长,但抑制 PI3K 上游受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase,RTK)或下游哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)只能产生部分抑制效果。也有研究指出,PI3K 的突变与早期 ER 阳性乳腺癌的良好预后有关^[29],不管 PI3K 突变对 ER 阳性乳腺癌的影响好坏,在内分泌治疗药物中加入 PI3K 抑制剂能延长 PI3K 突变的乳腺癌患者的无进展生存期^[30]。

总的来说 PI3K 通路拮抗剂(包括 PI3K,mTOR 和 Akt 抑制剂)的加入能改善 ER 阳性乳腺癌患者的预后。例如:阿培利司(alpelisib)是首个美国 FDA 批准用于乳腺癌晚期的 PI3K 抑制剂,它与氟维司琼联用主要用于 ER 阳性、HER2 阴性、PI3K 突变的晚期乳腺癌^[30]。而 mTOR 抑制剂依维莫司(everolimus)能阻断 PI3K 通路下游的关键节点。Baselga 等^[31]的研究说明不论 *PIK3CA*(编码 PI3K 的基因)突变与否,联用 everolimus 和 AI 都能用于复发甚至耐药的 ER 阳性乳腺癌。Akt 抑制剂 capivasertib 与氟维司琼联用对 Akt 突变介导的内分泌治疗耐药的 ER 阳性乳腺癌可能有效^[32]。

4 MAPK 通路的突变

MAPK 家族的成员包括神经纤维瘤蛋白 1(neurofibromin 1,NF1)和 RAS,RAF 等,在许多癌症中都会发生突变。Razavi 等^[33]研究发现,在其研究的 90 例 ER 阳性、HER 阴性患者中,有 16% 都存在 RAS/RAF/MAPK 通路的突变,且这些患者都接受过选择性 SERM 或 AI 的治疗,其突变率显著高于未经内分泌治疗的原发性乳腺癌。其中 *NF1* 是经内分泌治疗后突变频率较大的一个基因。*NF1* 编码 RAS GTPase 激活蛋白,能直接激活 MEK 途径,进而导致 RAS 被持续激活,与获得性内分泌耐药有关^[34-35]。*NF1* 表达扩增能促进 ER 非依赖性 Cyclin D1 的表达,通过与 CDK4/6 结合使细胞在体外产生雌激素

拮抗剂耐药^[36]。此外,Razavi 等^[33]对 1 918 例乳腺癌(其中 1 501 例 ER 表达阳性)进行了基因组测序发现,长期接受内分泌治疗的患者中 MAPK 相关基因突变的数量增加,尤其是在对 AI 耐药的转移性乳腺癌中的 *KRAS*,*BRAF* 和 *MAP2K1* 突变概率较高^[36]。

综上,MAPK 通路的抑制剂可能会改善内分泌治疗耐药的情况。Khajah 等^[37]在体外的研究发现 ERK1/2,p38MAPK 抑制剂能够在体外抑制乳腺癌细胞的生长,且能抑制细胞的侵袭和转移。RAS 是常见的癌症激活因子,其中 *KRAS* 又是最常见的突变位点,在过去数 10 年中,很多学者都在研究靶向 RAS 的药物,但尚未获得临床批准。Kessler 等^[38]设计出了化合物 BI-2852,能够与 RAS 不可逆地结合,从而抑制生长因子向 RAS 传递信号。MAPK 通路的 ERK 被抑制时,也能克服内分泌耐药。新型 ERK1/2 抑制剂 ulixertinib (BVD-523)的临床试验结果表明:ulixertinib (BVD-523)能在一定浓度下几乎完全抑制 ERK1/2 的活性,与内分泌治疗药物联合应用时可逆转 *BRAF*,*NRAS* 突变导致的内分泌治疗耐药^[39]。

5 各通路与 ER 通路的串扰

上述通路除了直接对 ER 及其靶基因产生影响外,各通路之间可能存在串扰,进而直接影响内分泌耐药。例如:雌二醇可以增加 TGF α ,IGF1 等配体的表达,从而激活生长因子受体通路,进而激活 ER 通路及其靶基因。然而 ER 又能下调 EGFR 和 HER2 的表达、增加 IGF1R 的表达,通过 IGF1R 传递给 MAPK 和 PI3K,进而介导内分泌治疗耐药的产生^[40]。Chen 等^[41]指出 ER 与 HER2 也存在相互调控,当 ER 通路被雌二醇激活,便能在转录水平抑制编码 HER2 的基因 *ErbB2* 的表达。当患者使用他莫昔芬治疗 ER 阳性乳腺癌时,ER 通路被抑制,导致 *ErbB2* 的表达增加,这可能是患者对他莫昔芬反应性差的原因之一^[42]。Kahlert 等^[43]和 Levin 等^[44]发现,雌二醇刺激 MCF-7 细胞 5 min 后,细胞的 ERK1/2 将会被磷酸化。其机制可能是 IGF1 和 EGFR 被雌二醇激活后,将信号传导至下游的 MAPK 或 Akt。

ER 还能与其他类固醇受体之间发生串扰,众所周知,孕激素受体(progesterone receptor,PR)是 ER 的靶基因之一^[45],PR 一直被当作检测 ER 活性的标志之一^[46-47]。最近的一些研究发现,在他莫昔芬耐药的细胞中,孕激素能抑制乳腺癌的生长^[48],其机制为 PR 与 DNA 上的雌激素反应元件(estrogen

response element, ERE)相结合,阻断了ER发挥转录的作用,抑制肿瘤细胞生长^[49-50]。许多报道指出,雄激素受体(androgen receptor, AR)也会与ER发生串扰,但AR在ER阳性乳腺癌中的作用似乎是双向的:临床前研究发现AR激动剂和拮抗剂都能抑制乳腺癌细胞的生长^[51],机制可能是AR和ER在DNA上的结合区域相同^[52]。另有研究报道,雄激素能明显诱导AI耐药的T47D-TE8细胞增殖。提示耐AI的乳腺癌细胞可能依赖于AR的存在进行增殖^[53]。

6 结论与展望

由于肿瘤耐药异质性的存在,治疗内分泌耐药面临着巨大挑战。除了在早期内分泌治疗中合用特定通路抑制剂之外,还可以用基因组测序等方法了解各个信号通路之间的相互作用,在临床前和临床治疗中收集数据,为每位患者制定特定的治疗策略,进行个性化治疗,以应对内分泌治疗耐药性的出现;此外,采用计算机辅助设计和生物信息学进行ER拮抗剂的设计同样重要,有些新设计出的化合物,不仅在极低剂量($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1} \sim \text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 量级)就能发挥作用,具有较好的药动学特征^[54],并且对ER无内在激动活性^[55]。

[参 考 文 献]

[1] DESANTIS CE, MA JM, GAUDET MM, *et al.* Breast cancer statistics, 2019[J]. *CA A Cancer J Clin*, 2019, 69(6): 438 - 451.

[2] RASHA F, SHARMA M, PRUITT K. Mechanisms of endocrine therapy resistance in breast cancer [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 532: 111322.

[3] ALFAKEEH A, BREZDEN-MASLEY C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Curr Oncol*, 2018, 25(Suppl 1): S18 - S27.

[4] BRUFISKY AM, DICKLER MN. Estrogen receptor-positive breast cancer: exploiting signaling pathways implicated in endocrine resistance[J]. *Oncol*, 2018, 23(5): 528 - 539.

[5] HSIN IL, SHEN HP, CHANG HY, *et al.* Suppression of PI3K/Akt/mTOR/c-myc/mtp53 positive feedback loop induces cell cycle arrest by dual PI3K/mTOR inhibitor PQR309 in endometrial cancer cell lines[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2916.

[6] COUSE JF, KORACH KS. Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? [J]. *Endocr Rev*, 1999, 20(3): 358 - 417.

[7] EMMEN JMA, KORACH KS. Estrogen receptor knockout mice: phenotypes in the female reproductive tract[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2003, 17(2): 169 - 176.

[8] PENG C, BO L, OU-YANG L. Role of estrogen receptors in health and disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 839005.

[9] KENT OSBORNE C, SCHIFF R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 233 - 247.

[10] HAYES E, NICHOLSON RI, HISCOX S. Acquired endocrine

resistance in breast cancer: implications for tumour metastasis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2011, 16(3): 838 - 848.

[11] CARDOSO F, COSTA A, NORTON L, *et al.* ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)[J]. *Breast*, 2014, 23(5): 489 - 502.

[12] ZHANG QX, BORG A, WOLF DM, *et al.* An estrogen receptor mutant with strong hormone-independent activity from a metastatic breast cancer[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(7): 1244 - 1249.

[13] PATEL JM, JESELSON RM. Estrogen receptor alpha and ESR1 mutations in breast cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1390: 171 - 194.

[14] JESELSON R, YELENSKY R, BUCHWALTER G, *et al.* Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(7): 1757 - 1767.

[15] MERENBAKH-LAMIN K, BEN-BARUCH N, YEHESEKEL A, *et al.* D538G mutation in estrogen receptor- α : a novel mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(23): 6856 - 6864.

[16] 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.

[17] 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.

[18] KATZENELLENBOGEN JA, MAYNE CG, KATZENELLENBOGEN BS, *et al.* Structural underpinnings of oestrogen receptor mutations in endocrine therapy resistance [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(6): 377 - 388.

[19] TOY W, WEIR H, RAZAVI P, *et al.* Activating ESR1 mutations differentially affect the efficacy of ER antagonists [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(3): 277 - 287.

[20] JOSEPH JD, DARIMONT B, ZHOU W, *et al.* The selective estrogen receptor downregulator GDC-0810 is efficacious in diverse models of ER + breast cancer[J]. *Elife*, 2016, 5: e15828.

[21] JORDAN VC. Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 1. Receptor interactions [J]. *J Med Chem*, 2003, 46(6): 883 - 908.

[22] DÍAZ M, LOBO F, HERNÁNDEZ D, *et al.* FLTXX2: a novel tamoxifen derivative endowed with antiestrogenic, fluorescent, and photosensitizer properties [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5339.

[23] WAKELING AE, BOWLER J. ICI 182, 780, a new antioestrogen with clinical potential [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992, 43(1-3): 173 - 177.

[24] DEEKS ED. Fulvestrant: a review in advanced breast cancer not previously treated with endocrine therapy [J]. *Drugs*, 2018, 78(1): 131 - 137.

[25] 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 [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1): 277 - 289.

[26] NAYAR U, COHEN O, KAPSTAD C, *et al.* Acquired HER2 mutations in ER + metastatic breast cancer confer resistance to estrogen receptor-directed therapies [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(2): 207 - 216.

[27] HYMAN D, PIHA-PAUL S, SAURA C, *et al.* Abstract PD2-08: Neratinib + fulvestrant in ERBB2-mutant, HER2-non-amplified, estrogen receptor (ER)-positive, metastatic breast cancer (MBC): preliminary analysis from the phase II SUMMIT trial [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(Suppl 4): S2 - S8.

[28] NUNNERY SE, MAYER IA. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in hormone-positive breast cancer [J]. *Drugs*, 2020, 80(16): 1685 - 1697.

[29] ASCIONE L, ZAGAMI P, NICOLÒ E, *et al.* PIK3CAMutations in breast cancer subtypes other than HR-positive/HER2-negative [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(11): 1793.

- [30] ANDRÉ F, CIRUELOS E, RUBOVSKY G, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1929 – 1940.
- [31] BASELGA J, CAMPONE M, PICCART M, *et al.* Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 520 – 529.
- [32] HYMAN DM, SMYTH LM, DONOGHUE MTA, *et al.* AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20): 2251 – 2259.
- [33] RAZAVI P, CHANG MT, XU G. The genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(3): 427 – 438. e6.
- [34] LOCK R, INGRAHAM R, MAERTENS O, *et al.* Cotargeting MNK and MEK kinases induces the regression of NF1-mutant cancers[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(6): 2181 – 2190.
- [35] GRIFFITH OL, SPIES NC, ANURAG M, *et al.* The prognostic effects of somatic mutations in ER-positive breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3476.
- [36] 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.
- [37] KHAJAH MA, MATHEW PM, LUQMANI YA. Inhibitors of PI3K/ERK1/2/p38 MAPK show preferential activity against endocrine-resistant breast cancer cells [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(8): 1283 – 1295.
- [38] KESSLER D, GMACHL M, MANTOULIDIS A, *et al.* Drugging an undruggable pocket on KRAS[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(32): 15823 – 15829.
- [39] 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[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(2): 184 – 195.
- [40] MONTAGNA E, COLLEONI M. Hormonal treatment combined with targeted therapies in endocrine-responsive and HER2-positive metastatic breast cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919894105.
- [41] CHEN YQ, WANG RB, HUANG SJ, *et al.* Erb-b2 receptor tyrosine kinase 2 (ERBB2) promotes ATG12-dependent autophagy contributing to treatment resistance of breast cancer cells[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5): 1038.
- [42] ALATAKI A, DOWSETT M. Human epidermal growth factor receptor-2 and endocrine resistance in hormone-dependent breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(8): R105 – R122.
- [43] KAHLERT S, NUEDLING S, VAN EICKELS M, *et al.* Estrogen receptor alpha rapidly activates the IGF-1 receptor pathway[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(24): 18447 – 18453.
- [44] LEVIN ER. Bidirectional signaling between the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17(3): 309 – 317.
- [45] SCABIA V, AYYANAN A, DE MARTINO F, *et al.* Estrogen receptor positive breast cancers have patient specific hormone sensitivities and rely on progesterone receptor[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3127.
- [46] 汪立刚, 文原梅, 周亮. 三阴性乳腺癌用药进展[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(11): 1509 – 1516.
- [47] PURDIE CA, QUINLAN P, JORDAN LB, *et al.* Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(3): 565 – 572.
- [48] CARROLL JS, HICKEY TE, TARULLI GA, *et al.* Deciphering the divergent roles of progestogens in breast cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(1): 54 – 64.
- [49] MOHAMMED H, RUSSELL IA, STARK R, *et al.* Progesterone receptor modulates ER α action in breast cancer [J]. *Nature*, 2015, 523(7560): 313 – 317.
- [50] SIERSBÆK R, KUMAR S, CARROLL JS. Signaling pathways and steroid receptors modulating estrogen receptor α function in breast cancer[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(17 – 18): 1141 – 1154.
- [51] KOLYVAS EA, CALDAS C, KELLY K, *et al.* Androgen receptor function and targeted therapeutics across breast cancer subtypes[J]. *Breast Cancer Res*, 2022, 24(1): 79.
- [52] VASILIOU SK, FILIPPOU PS, CLOTET-FREIXAS S, *et al.* Transcriptome profiling and proteomic validation reveals targets of the androgen receptor signaling in the BT-474 breast cancer cell line[J]. *Clin Proteomics*, 2022, 19(1): 14.
- [53] HANAMURA T, HAYASHI SI. Overcoming aromatase inhibitor resistance in breast cancer: possible mechanisms and clinical applications[J]. *Breast Cancer*, 2018, 25(4): 379 – 391.
- [54] KURTANOVIĆ N, TOMAŠEVIĆ N, MATIĆ S, *et al.* Human estrogen receptor α antagonists, part 2: synthesis driven by rational design, *in vitro* antiproliferative, and *in vivo* anticancer evaluation of innovative coumarin-related antiestrogens as breast cancer suppressants[J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 227: 113869.
- [55] BAI CF, WU SJ, REN SN, *et al.* Benzothioephene derivatives as selective estrogen receptor covalent antagonists: design, synthesis and anti-ER α activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2021, 47: 116395.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2023-01-12