



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.023  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.023  
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(5):733-738.

· 文献综述 ·

## 肿瘤相关成纤维细胞在乳腺癌内分泌治疗中作用的研究进展

李开富, 张晓耀 综述 康骅 审校

(首都医科大学宣武医院 普通外科, 北京 100053)

### 摘要

内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌患者的基础治疗, 可显著减少复发和病死率。然而, 并非所有患者能从中获益, 如何进一步提高内分泌治疗疗效具有重要临床意义。肿瘤相关成纤维细胞(CAF)是乳腺癌间质中的主要细胞成分, 具有不同于正常成纤维细胞的促肿瘤特性。CAF可改变肿瘤细胞的微环境, 从而影响乳腺癌细胞生物学行为和内分泌治疗疗效。近年来, 一些以CAF为治疗靶点的研究逐渐开展, 并证实可提高乳腺癌内分泌治疗疗效。笔者对CAF在乳腺癌内分泌治疗中作用以及如何针对CAF改善内分泌治疗疗效进行综述。

### 关键词

乳腺肿瘤; 成纤维细胞, 肿瘤相关; 内分泌干扰物; 综述文献  
中图分类号: R737.9

## Research progress in the role of carcinoma-associated fibroblasts in endocrine therapy for breast cancer

LI Kaifu, ZHANG Xiaoyao, KANG Hua

(Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

### Abstract

Endocrine therapy is the basic treatment for patients with hormone receptor-positive breast cancer, which can significantly reduce the tumor recurrence and mortality. However, not all patients may benefit from endocrine therapy, so how to further improve the efficacy of endocrine therapy is of a great clinical significance. Carcinoma-associated fibroblasts (CAFs) are the major cellular component in the tumor stroma of breast cancer, possessing tumor-promoting characteristics distinct from those of normal fibroblasts. CAFs can change the microenvironment of the tumor cells and thereby, affect the efficacy of endocrine therapy. Recently, researches targeting CAFs have been gradually carried out, and also proved to be effective in improving the efficacy of endocrine therapy. The authors overview, in this article, the role of CAFs in endocrine therapy for breast cancer and how to improve the efficacy of endocrine therapy by targeting CAFs.

### Key words

Breast Neoplasms; Fibroblasts, Tumor-Associated; Endocrine Disruptors; Review  
CLC number: R737.9

基金项目: 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目资助(2011-2-28); 中国医学基金会肿瘤预防与科研项目课题资助(313.2233); 2011年度高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20111107110001)。

收稿日期: 2014-08-22; 修订日期: 2014-11-04。

作者简介: 李开富, 首都医科大学宣武医院住院医师, 主要从事乳腺癌基础与临床方面的研究。

通信作者: 康骅, Email: kanghuamd@163.com

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，约70%乳腺癌表达激素受体（hormone receptor, HR）—雌激素受体（estrogen receptor, ER）和/或孕激素受体（progesterone receptor, PR）<sup>[1]</sup>。内分泌治疗是激素受体阳性乳腺癌的基础治疗，可以显著减少乳腺癌的复发、病死率。目前，内分泌治疗的口服药物包括以下几类：(1) 选择性雌激素受体调节剂（selective estrogen receptor modulators, SERM），如他莫西芬，托瑞咪芬；(2) 芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitors, AI），包括非甾体AI（来曲唑、阿那曲唑）及甾体AI（依西美坦）；(3) 选择性雌激素受体下调剂（selective estrogen receptor down-regulators, SERD），氟维司群；(4) 孕激素，如甲地孕酮。他莫西芬、AI分别是绝经前和绝经后HR阳性乳腺癌内分泌治疗的首选用药。然而，并非所有HR阳性乳腺癌患者能从内分泌治疗中获益。一项Meta分析<sup>[2]</sup>显示AI治疗，8年复发率为15.3%，肿瘤病死率为10%，他莫西芬治疗的8年复发率、肿瘤病死率分别为19.2%和10.5%。在新辅助内分泌治疗中，不同乳腺癌患者对内分泌治疗的反应也不一致。来自P024、PROACT、IMPACT等试验<sup>[3-5]</sup>报道的单纯行AI新辅助内分泌治疗，超声下肿瘤客观反应率（完全缓解+部分缓解）仅为24%~35%，他莫西芬治疗为20%~26.5%。内分泌治疗耐药仍是影响乳腺癌内分泌治疗疗效的重要原因。

近年来，越来越多的证据表明，肿瘤微环境是肿瘤的发生、发展不可或缺的重要因素。肿瘤微环境，包括多种细胞（肿瘤相关成纤维细胞、炎细胞、内皮细胞等）、细胞外基质以及其中的各种生长因子、趋化因子等。肿瘤相关成纤维细胞（carcinoma-associated fibroblasts, CAF），是肿瘤间质的主要细胞成分<sup>[6]</sup>，在乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤内均存在CAF。体外研究证实成纤维细胞产生的可溶性因子能够诱导乳腺癌细胞对他莫西芬耐药<sup>[7]</sup>。Busch等<sup>[8]</sup>报道绝经前乳腺癌CAF低磷酸化胞外信号调节激酶（phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, pERK）表达同乳腺癌他莫西芬内分泌治疗耐药有关。了解CAF在乳腺癌内分泌治疗的作用以及如何针对CAF改善内分泌治疗疗效具有重要临床意义，本文针对相关研究进展进行文献复习和总结。

## 1 CAF 概述

CAF又称癌间质成纤维细胞，不同于正常组织来源的成纤维细胞，CAF除表达波形蛋白、纤连蛋白等蛋白外，还表达 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白（ $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA）和成纤维细胞激活蛋白（fibroblast activation protein, FAP）， $\alpha$ -SMA和FAP是鉴定CAF的重要标志<sup>[9]</sup>。尽管CAF具有成纤维细胞的诸多特性，但细胞标记物研究发现CAF具有异质性，并非由单一类型的细胞组成，而是具有多种的细胞来源<sup>[10]</sup>。目前认为CAF来源可能有：(1) 肿瘤间质中的正常成纤维细胞是CAF的主要来源，这个过程是由肿瘤分泌的多种细胞因子如肿瘤生长因子 $\beta$ （tumor growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ）因子诱导的<sup>[11]</sup>；(2) 由上皮细胞通过“上皮-间质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）”而来<sup>[12]</sup>；(3) 由骨髓来源的间充质干细胞转（human bone marrow-derived mesenchymal stem cells, hMSC）分化而来<sup>[13]</sup>；(4) 由内皮细胞通过内皮-间质转化（endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT）而来<sup>[14]</sup>。

同正常组织成纤维细胞相比，CAF具有显著的促肿瘤特性，可产生细胞外基质、蛋白酶、生长因子、趋化因子等<sup>[15-16]</sup>，促进肿瘤的增殖、血管生成、侵袭、转移<sup>[16]</sup>，对肿瘤的进展起着重要作用。在乳腺癌，CAF尚可表达芳香化酶，在肿瘤局部产生雌激素，CAF的这些特性均可能影响乳腺癌内分泌治疗的疗效。

## 2 CAF 同乳腺癌内分泌治疗的关系

### 2.1 CAF 芳香化酶表达对内分泌治疗的影响

芳香化酶是雌激素合成过程最后一步的关键酶，可将睾酮、睾烯二酮分别转化为雌酮和雌二醇，其中雌二醇为雌激素的主要活性形式。绝经前雌激素主要由卵巢产生，而绝经后雌激素主要在脂肪、肌肉、肝脏、皮肤、正常乳腺以及乳腺癌等组织中产生。研究发现乳腺癌肿瘤组织雌激素浓度显著高于周围正常组织<sup>[17]</sup>及血浆水平<sup>[18]</sup>。Lønning等<sup>[19]</sup>采用高敏感性放射免疫分析法发现：ER阳性乳腺癌组织升高的雌激素为 $E_2$ ，其浓度显著高于相应的正常乳腺组织及ER阴性乳腺癌组织。同为ER阳性乳腺癌，尽管芳香化酶阳性同芳香化酶阴性乳腺癌组织相比 $E_1$ 水平并无显著差异，

但E<sub>2</sub>水平显著升高<sup>[20]</sup>。这些证据表明,ER阳性乳腺癌肿瘤局部高雌激素浓度一方面是由于肿瘤细胞结合雌激素,另一方面肿瘤局部由芳香化酶合成的雌激素也是不容忽视的重要来源。

20世纪90年代以来由于没有统一的标准,不同的研究采用的抗体不同,就芳香化酶的在乳腺癌组织中的定位是存有争议的,一些学者报道仅肿瘤细胞或间质细胞表达芳香化酶,也有学者报道两者均有表达<sup>[21]</sup>。近年来,体外研究证实乳腺癌细胞及CAF中均有芳香化酶表达<sup>[22-24]</sup>,能够转化睾酮形成雌激素,促进乳腺癌细胞增殖。Miki等<sup>[24]</sup>同时应用显微切割/RT-PCR及免疫组化法检测乳腺癌组织芳香化酶的表达,结果证实肿瘤细胞及间质细胞均表达芳香化酶。肿瘤内基质细胞芳香化酶mRNA表达水平显著高于肿瘤细胞,其中基质细胞为(0.348±0.238),肿瘤细胞为(0.112±0.09)(P=0.007)。另外,乳腺癌组织芳香化酶表达也显著高于非肿瘤正常乳腺组织。Hudelist等<sup>[25]</sup>报道在47例同时包含浸润性乳腺癌和导管内癌成分的绝经后乳腺癌中,浸润性乳腺癌间质细胞芳香化酶表达显著高于导管内癌,阳性率分别为59.6%和34.0%(P=0.034)。乳腺癌细胞产生的多种因子(如肿瘤坏死因子α、环氧酶2等)能诱导CAF高表达芳香化酶<sup>[6]</sup>,CAF芳香化酶相对高表达可能是乳腺癌的发生、发展的重要结果。另一方面CAF芳香化酶表达也能提高肿瘤局部雌激素浓度,促进HR阳性乳腺癌的发展。CAF芳香化酶表达在多大程度上产生雌激素以及对乳腺癌内分泌治疗的影响如何具有重要临床意义。

如肿瘤局部合成雌激素是乳腺癌组织雌激素的主要来源,肿瘤组织芳香化酶表达应当能预测内分泌治疗疗效。但是一项纳入102例晚期乳腺癌研究<sup>[26]</sup>,并未显示乳腺癌组织芳香化酶表达同AI疗效存在关联。P024试验<sup>[27]</sup>纳入192例HR阳性绝经后乳腺癌行他莫西芬(n=96)、来曲唑(n=96)新辅助内分泌治疗。结果表明乳腺癌间质和肿瘤细胞芳香化酶表达呈高度相关(P=0.0001),肿瘤细胞芳香化酶高表达,乳腺癌间质芳香化酶也呈高表达。综合乳腺癌间质细胞及肿瘤细胞芳香化酶表达,肿瘤组织芳香化酶表达同来曲唑、他莫西芬新辅助内分泌治疗疗效并无相关性。但在多因素分析中,乳腺癌组织芳香化酶表达是影响乳腺癌预后的独立因素,乳腺癌芳香化酶表达组无复发生存、乳腺癌特异生

存均有显著改善,无芳香化酶表达组复发风险,乳腺癌特异死亡风险明显增加,但该研究并未对肿瘤细胞及间质细胞芳香化酶表达加以区分。Licznerska等<sup>[28]</sup>也报道了乳腺癌芳香化酶表达同乳腺癌预后的关系,该研究共纳入161例绝经后乳腺癌,中位随访9.5年。其中124例通过免疫组化法检测了芳香化酶表达,无论ER状态,间质细胞芳香化酶表达组乳腺癌复发及肿瘤相关死亡风险显著降低(P=0.008),这种差异在ER阳性乳腺癌(n=95)中更为显著(P=0.000)。尽管,肿瘤间质细胞芳香化酶表达不能预测新辅助内分泌治疗的疗效,但肿瘤间质细胞芳香化酶表达能预测远期预后。这些研究并未对乳腺癌间质中的芳香化酶表达细胞类型加以详细区分,作为肿瘤间质的主要细胞类型,单独CAF芳香化酶表达同乳腺癌治疗反应及预后的关系仍有待进一步探讨。

## 2.2 CAF产生的细胞因子对内分泌治疗的影响

MCF7为ER阳性乳腺癌细胞系,为能更直观地观察MCF7雌激素活化状态,Yamaguchi等<sup>[23]</sup>建立了稳定转染雌激素反应原件—绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的乳腺癌MCF-7细胞系(E10),该细胞ER通路被活化后可特异性表达GFP,其GFP表达水平呈雌激素依赖性。在同E10细胞共培养时,CAF能转化睾酮产生雌激素,从而诱导E10细胞表达GFP,但这种诱导能力因人而异。部分肿瘤分离的CAF可诱导超过50% E10细胞表达GFP,而最低的仅能诱导10%左右E10细胞表达GFP。虽然该效应可被AI抑制,但从不同乳腺癌分离的CAF对AI敏感性并非一致;另一方面CAF芳香化酶RNA表达水平与其诱导E10细胞表达GFP的能力也并非总是一致<sup>[23]</sup>,原因之一可能是非雌激素介导的ER活化。很多研究指出,乳腺癌细胞多种生长因子受体(包括EGFR、HER-2等)通路同ER通路存在信号交联,是导致乳腺癌非雌激素依赖性生长的关键机制<sup>[29]</sup>。尽管CAF并非是肿瘤局部生长因子的唯一来源,但CAF可分泌多种生长因子,包括转化生长因子α、胰岛素样生长因子-1、表皮生长因子等<sup>[6, 15]</sup>。目前,针对生长因子受体及其下游通路的靶向治疗已经取得一定进展,其中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂的应用是近年来克服乳腺癌内分泌治疗耐药的突破性进展之一。磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/Akt(蛋

白激酶B, 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶) 为生长因子受体通路的其中一条主要下游通路, 而mTOR为PI3K-Akt通路的主要下游靶点<sup>[29]</sup>, 阻断mTOR通路可以很大程度上抑制PI3K-Akt通路的活性。目前mTOR抑制剂代表药物为依维莫司和坦罗莫司。BOLERO-2研究<sup>[30]</sup>的Ⅲ期临床试验的结果为依维莫司在克服内分泌治疗耐药领域的应用提供了很好的依据。该研究纳入724例接受非甾体AI后疾病进展或复发的ER阳性晚期乳腺癌患者, 其中84%初始内分泌治疗是敏感的。中期分析的结果显示实验组(依西美坦+依维莫司)中位无进展生存时间较对照组(依西美坦+安慰剂)显著延长, 分别为6.9个月和2.8个月( $P<0.001$ )。依维莫司联合他莫昔芬治疗AI耐药的绝经后HER-2阳性晚期乳腺癌同样有效。TAMRAD研究<sup>[31]</sup>纳入111例AI耐药HR阳性HER-2阴性转移性乳腺癌, 分为他莫昔芬+依维莫司联合治疗组( $n=54$ )和单用他莫昔芬组( $n=57$ ), 结果显示联合治疗组6月临床获益率为(完全缓解、部分缓解或疾病稳定)61%, 而单用他莫昔芬治疗组为42%( $P=0.045$ )。两组疾病进展时间分别为8.6个月和4.5个月( $P=0.002$ ), 联合治疗组相应的疾病进展风险下降46%, 死亡风险下降55%。

除生长因子外, CAF分泌的其它细胞因子也影响乳腺癌内分泌治疗疗效。研究发现趋化因子基质细胞衍生因子1(stromal cell-derived factor 1, SDF-1)在不同乳腺癌CAF具有一致性表达<sup>[32]</sup>, 而乳腺癌细胞表达相应配体CXCR4<sup>[6]</sup>。CXCR4激活后可通过增强丝裂酶原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPK)通路活性, 介导乳腺癌细胞获得转移及内分泌耐药表型<sup>[33]</sup>。另外CXCR4活化后也能激活PI3K通路, 促进乳腺癌细胞转移<sup>[34]</sup>。最近, Sun等<sup>[35]</sup>报道CAF分泌的白介素6能诱导乳腺癌细胞ER $\alpha$ 降解和激活PI3K-Akt等通路, 导致乳腺癌细胞他莫昔芬耐药。

另外, CAF产生的部分细胞外基质成分也同内分泌治疗疗效存在一定联系。纤连蛋白主要是由CAF分泌的, Pontiggia等<sup>[7]</sup>报道, 纤连蛋白可通过与 $\beta$ 1整合蛋白作用, 活化乳腺癌细胞的PI3K/AKT和MAPK/细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2通路, 导致内分泌治疗耐药。

### 2.3 CAF 营养代谢对内分泌治疗的影响

CAF可生成“线粒体燃料”, 包括乳酸、

酮体、脂肪酸、谷氨酰胺等, 为肿瘤细胞提供“富营养”微环境, 在代谢上促进肿瘤增殖<sup>[36]</sup>。Martinez-Outschoorn等<sup>[37]</sup>报道CAF可使他莫昔芬和氟维司群诱导的乳腺癌MCF7细胞凋亡分别减少4.4倍和2.5倍, 乳酸、酮体足以诱导乳腺癌MCF7细胞对他莫昔芬耐药, 线粒体毒性药物二甲双胍及三氧化二砷可克服CAF诱导的MCF7细胞耐药。另外一项研究也发现二甲双胍能增强他莫昔芬对MCF7细胞的增殖的抑制作用<sup>[38]</sup>。这提示, 乳腺癌细胞线粒体功能和活性是导致其对内分泌治疗抵抗的重要原因, 而CAF为肿瘤细胞提供了必要的“线粒体燃料”。动物实验证明二甲双胍联合他莫昔芬具有更好疗效。一些学者对二甲双胍联合内分泌治疗的疗效也进行了初步的临床探讨。Esteva等<sup>[39]</sup>报道20例非糖尿病肥胖HR阳性转移性乳腺癌接受二甲双胍治疗, 其中6例接受依西美坦+二甲双胍治疗, 2例实现病情稳定达10个月和11个月; 另外14例接受依西美坦+二甲双胍+罗格列酮治疗, 4例实现病情稳定达至少6个月。另外一项有关来曲唑联合二甲双胍治疗乳腺癌的II期临床试验—METEOR试验<sup>[40]</sup>正在进行中。该多中心研究拟纳入208例ER阳性绝经后乳腺癌, 随机分组分别接受来曲唑+二甲双胍及来曲唑+安慰剂治疗, 该试验的结果将为二甲双胍联合来曲唑治疗绝经后ER阳性非糖尿病乳腺癌提供依据。

### 3 小结及展望

CAF同乳腺癌细胞的相互作用是乳腺癌发生、发展的重要基础。一方面, 以正常成纤维细胞为主的多种细胞向CAF的转化是通过肿瘤细胞分泌的多种因子(如TGF- $\beta$ )实现的; 另一方面CAF通过分泌生长因子、趋化因子、白细胞介素、部分细胞外基质成分、“线粒体燃料”, 改变肿瘤细胞微环境, 影响乳腺癌细胞生物学行为, 导致乳腺癌内分泌治疗耐药和不良预后。当然, 由CAF分泌的不同因子如生长因子、趋化因子、白细胞介素等存在部分共同的下游通路, 如PI3K-Akt。针对PI3K-Akt通路的mTOR抑制剂依维莫司以及线粒体毒性药物二甲双胍联合内分泌治疗, 已显示出一定治疗效果。未来以CAF为靶点的治疗可能成为改善乳腺癌内分泌治疗耐药的重要突破口。目前, 一些以乳腺癌CAF为靶点的研究仍在试验阶段, 如周期蛋白依赖性蛋白激酶抑制剂

PD0332991、FAP疫苗、自噬/溶酶体抑制剂氯喹等<sup>[41]</sup>,但内分泌治疗联合CAF靶向治疗相关研究仍十分有限。另外,不同乳腺癌CAF分泌的因子存在一定异质性<sup>[32]</sup>,针对性地进行个体化治疗将能更好地改善内分泌治疗疗效。期待更多相关研究的开展,为改善乳腺癌内分泌治疗疗效,特别是为晚期乳腺癌和耐药乳腺癌提供更多治疗选择。

#### 参考文献

- [1] Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2012, 26(8):688-694.
- [2] Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):509-518.
- [3] Ellis MJ, Ma C. Letrozole in the neoadjuvant setting: the P024 trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105(Suppl 1):33-43.
- [4] Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial[J]. *Cancer*, 2006, 106(10):2095-2103.
- [5] Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5108-5116.
- [6] Yamaguchi Y, Hayashi S. Estrogen-related cancer microenvironment of breast carcinoma[J]. *Endocr J*, 2009, 56(1):1-7.
- [7] Pontiggia O, Sampayo R, Raffo D, et al. The tumor microenvironment modulates tamoxifen resistance in breast cancer: a role for soluble stromal factors and fibronectin through beta1 integrin[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133(2):459-471.
- [8] Busch S, Rydén L, Stål O, et al. Low ERK phosphorylation in cancer-associated fibroblasts is associated with tamoxifen resistance in pre-menopausal breast cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45669.
- [9] Peng Q, Zhao L, Hou Y, et al. Biological characteristics and genetic heterogeneity between carcinoma-associated fibroblasts and their paired normal fibroblasts in human breast cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60321.
- [10] Sugimoto H, Mundel TM, Kieran MW, et al. Identification of fibroblast heterogeneity in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(12):1640-1646.
- [11] De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion[J]. *J Pathol*, 2003, 200(4):429-447.
- [12] Drake LE, Macleod KF. Tumour suppressor gene function in carcinoma-associated fibroblasts: from tumour cells via EMT and back again?[J]. *J Pathol*, 2014, 232(3):283-288.
- [13] Mishra PJ, Mishra PJ, Humeniuk R, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4331-4339.
- [14] Potenta S, Zeisberg E, Kalluri R. The role of endothelial-to-mesenchymal transition in cancer progression[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(9):1375-1379.
- [15] Kunz-Schughart LA, Knuechel R. Tumor-associated fibroblasts (part I): Active stromal participants in tumor development and progression?[J]. *Histol Histopathol*, 2002, 17(2):599-621.
- [16] Räsänen K, Vaheri A. Activation of fibroblasts in cancer stroma[J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(17):2713-2722.
- [17] Chetrite GS, Cortes-Prieto J, Philippe JC, et al. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, 72(1/2):23-27.
- [18] Geisler J, Helle H, Ekse D, et al. Letrozole is superior to anastrozole in suppressing breast cancer tissue and plasma estrogen levels[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(19):6330-6335.
- [19] Lønning PE, Helle H, Duong NK, et al. Tissue estradiol is selectively elevated in receptor positive breast cancers while tumour estrone is reduced independent of receptor status[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2009, 117(1/3):31-41.
- [20] Geisler J, Suzuki T, Helle H, et al. Breast cancer aromatase expression evaluated by the novel antibody 677: correlations to intra-tumor estrogen levels and hormone receptor status[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 118(4/5):237-241.
- [21] Miki Y, Suzuki T, Sasano H. Controversies of aromatase localization in human breast cancer--stromal versus parenchymal cells[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 106(1/5):97-101.
- [22] Sonne-Hansen K, Lykkesfeldt AE. Endogenous aromatization of testosterone results in growth stimulation of the human MCF-7 breast cancer cell line[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 93(1):25-34.
- [23] Yamaguchi Y, Takei H, Suemasu K, et al. Tumor-stromal interaction through the estrogen-signaling pathway in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11):4653-4662.
- [24] Miki Y, Suzuki T, Tazawa C, et al. Aromatase localization in human breast cancer tissues: possible interactions between intratumoral stromal and parenchymal cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(8):3945-3954.
- [25] Hudelist G, Wülfing P, Kersting C, et al. Expression of aromatase and estrogen sulfotransferase in preinvasive and invasive breast cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(1):67-73.

- [26] de Jong PC, Blankenstein MA, Nortier JW, et al. The relationship between aromatase in primary breast tumors and response to treatment with aromatase inhibitors in advanced disease[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 87(2/3):149-155.
- [27] Ellis MJ, Miller WR, Tao Y, et al. Aromatase expression and outcomes in the P024 neoadjuvant endocrine therapy trial[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(2):371-378.
- [28] Licznarska BE, Wegman PP, Nordenskjold B, et al. In situ levels of oestrogen producing enzymes and its prognostic significance in postmenopausal breast cancer patients[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 112(1):15-23.
- [29] Roop RP, Ma CX. Endocrine resistance in breast cancer: molecular pathways and rational development of targeted therapies[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(3):273-292.
- [30] 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.
- [31] Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22):2718-2724.
- [32] Su G, Sung KE, Beebe DJ, et al. Functional screen of paracrine signals in breast carcinoma fibroblasts[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46685.
- [33] Rhodes LV, Short SP, Neel NF, et al. Cytokine receptor CXCR4 mediates estrogen-independent tumorigenesis, metastasis, and resistance to endocrine therapy in human breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(2):603-613.
- [34] Sobolik T, Su YJ, Wells S, et al. CXCR4 drives the metastatic phenotype in breast cancer through induction of CXCR2 and activation of MEK and PI3K pathways[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(5):566-582.
- [35] Sun X, Mao Y, Wang J, et al. IL-6 secreted by cancer-associated fibroblasts induces tamoxifen resistance in luminal breast cancer[J]. *Oncogene*, 2014, 33(35):4450. doi: 10.1038/onc.2014.224.
- [36] Martinez-Outschoorn UE, Lisanti MP, Sotgia F. Catabolic cancer-associated fibroblasts transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth[J]. *Semin Cancer Biol*, 2014, 25:47-60. doi: 10.1016/j.semcancer.2014.01.005.
- [37] Martinez-Outschoorn UE, Goldberg A, Lin Z, et al. Anti-estrogen resistance in breast cancer is induced by the tumor microenvironment and can be overcome by inhibiting mitochondrial function in epithelial cancer cells[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(10):924-938.
- [38] Ma J, Guo Y, Chen S, et al. Metformin enhances tamoxifen-mediated tumor growth inhibition in ER-positive breast carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1):172. doi: 10.1186/1471-2407-14-172.
- [39] Esteva FJ, Moulder SL, Gonzalez-Angulo AM, et al. Phase I trial of exemestane in combination with metformin and rosiglitazone in nondiabetic obese postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(1):63-72.
- [40] Kim J, Lim W, Kim EK, et al. Phase II randomized trial of neoadjuvant metformin plus letrozole versus placebo plus letrozole for estrogen receptor positive postmenopausal breast cancer (METEOR)[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:170. doi: 10.1186/1471-2407-14-170.
- [41] Mao Y, Keller ET, Garfield DH, et al. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(1/2):303-315.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 李开富, 张晓耀, 康骅. 肿瘤相关成纤维细胞在乳腺癌内分泌治疗中作用的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5):733-738. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.023

Cite this article as: LI KF, ZHANG XY, KANG H. Research progress in the role of carcinoma-associated fibroblasts in endocrine therapy for breast cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2015, 24(5):733-738. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.05.023