

# 雌激素受体低表达在乳腺癌中的研究进展

刘金, 明佳\*

重庆医科大学附属第二医院乳腺甲状腺外科, 重庆

收稿日期: 2022年3月24日; 录用日期: 2022年4月18日; 发布日期: 2022年4月26日

## 摘要

雌激素受体(ER)状态对侵袭性乳腺癌患者的临床决策和预后预测起着重要的作用, 因此激素受体检测主要用于指导乳腺癌患者的治疗选择。然而, 确定ER状态和内分泌治疗资格的方法仍然存在争议。过去认为乳腺癌细胞核免疫组织化学染色ER  $\geq 1\%$ 时即为ER阳性, 但最新的指南将ER表达1%~10%的乳腺癌定义为“ER低表达”, 这一亚组可能具有独特的分子特征, 它与ER高表达的肿瘤相比, 对内分泌疗法的治疗反应仍不清楚。最新的指南没有对这些患者提供详细的描述, 导致治疗策略不一致。因此, 我们对近期ER低表达的相关研究进行讨论分析, 为ER低表达患者的临床管理提供可能的建议。

## 关键词

乳腺癌, 雌激素受体低表达, 内分泌治疗, 预后

# Research Progress of Estrogen Receptor-Low Positive in Breast Cancer

Jin Liu, Jia Ming\*

Department of Breast and Thyroid Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 24<sup>th</sup>, 2022; accepted: Apr. 18<sup>th</sup>, 2022; published: Apr. 26<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Estrogen receptor (ER) status plays an important role in clinical decision-making and prognosis prediction of patients with invasive breast cancer, so hormone receptor detection is mainly used to guide the treatment selection of patients with breast cancer. However, the method of determining ER status and eligibility for endocrine therapy remains controversial. In the past, breast tumors with ER  $\geq 1\%$  on immunohistochemical staining of nuclei were considered ER-positive, but

\*通讯作者。

the latest guidelines define breast cancer with ER expression of 1%~10% as “ER-low positive”, which may have a unique molecular feature, and its response to endocrine therapy remains unclear compared with tumors with high ER expression. The latest guidelines do not provide a detailed description of these patients, leading to inconsistent treatment strategies. Therefore, we discuss and analyze the relevant studies of recent ER-low positive breast cancer to provide possible suggestions for the clinical management of patients with ER-low positive.

## Keywords

Breast Cancer, ER-Low Positive, Endocrine Therapy, Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乳腺癌是一种起源于乳腺上皮组织的恶性肿瘤, 是全球女性最常见的癌症[1], 具有四种公认的分子亚型, Luminal A型、Luminal B型、Her-2过表达型和三阴性, 不同的乳腺癌亚型具有不同的病因、风险因素谱、治疗效果, 同时这些亚型还可以预测患者的预后[2]。雌激素受体(Estrogen Receptor, ER)阳性的乳腺癌患者对内分泌治疗有反应, 并且与ER阴性的乳腺癌患者相比具有更高的疾病相关存活率和总生存率[3][4]。在2020年的最新指南中, 专家小组承认, 部分临床数据显示内分泌治疗对ER为1%~10%的肿瘤有好处, 被称为“ER低表达乳腺癌”[5]。一项包括16,000多名乳腺癌患者的综合荟萃分析中, 只有大约5%的患者符合ER低表达类别[6]。大多数乳腺癌要么ER强阳性, 要么完全没有ER染色, 这使得研究ER低表达的乳腺癌变得困难[7]。由于其比例较低, 证据有限, 最新的指南没有为这一亚群提供详细的描述和治疗建议。在此, 我们对ER低表达乳腺癌的临床特征和分子本质的最新研究进展进行综述, 旨在提出新的研究方向, 探索潜在的诊断方法和治疗策略。

## 2. ER的生物学功能及评价标准

雌激素受体(ER)属于核受体超家族的配体激活的转录因子, 主要有两种经典亚型: 雌激素受体 $\alpha$ (ER $\alpha$ )、雌激素受体 $\beta$ (ER $\beta$ ) [8]。ER $\alpha$ 是雌激素信号传导的关键功能介质, 存在于许多组织中(包括乳腺、骨和子宫组织), 在不同器官和组织中介导广泛的生理效应, 并且涉及一系列疾病, 例如乳腺癌和子宫内膜癌、骨质疏松症[9]。ER $\alpha$ 在约65%的乳腺癌患者中表达, 由于对雌激素的转录应答主要依赖于ER $\alpha$ , ER $\alpha$ 靶基因转录介导乳腺细胞增殖, 增加细胞分裂和DNA合成, 增加复制错误的风险, 并可以启动肿瘤发生[10]。在乳腺中, ER $\alpha$ 的表达局限于管腔乳腺上皮细胞, 而ER $\beta$ 在管腔和基底上皮细胞以及基质中均有表达。有研究表明, ER $\beta$ 通过非基因组途径促进细胞死亡, 可能作为肿瘤抑制因子起作用, 与正常乳腺和良性乳腺疾病组织相比, ER $\beta$ 的mRNA表达在乳腺癌和淋巴结转移组织中显著降低, 并且ER $\beta$ 的缺失促进乳腺癌发生[11]。但有研究认为ER $\beta$ 可能具有双面角色, 而不应简单地被认为是肿瘤抑制因子, ER $\beta$ 与雄激素受体阳性乳腺癌发生“交叉对话”, 可能是ER $\alpha$ 阴性乳腺癌的重要因素[12]。

配体结合分析(LBA)和免疫组织化学(IHC)是检测ER的两种最常用的方法, 目前主要使用IHC作为ER的检测手段[13], 随着ER评估的发展和生物标志物的临床流行, 以前的共识是, IHC核染色 $\geq 10\%$ 的肿瘤应该被认为是ER阳性的, 因此有资格接受内分泌治疗[14]。然而, 研究显示ER表达较低的乳腺

癌患者(IHC 总分为 3 分, 1%~10%细胞有 ER 阳性表达)也可以从内分泌治疗中受益[15]。因此, 在 2010 年, ASCO 临床实践指南委员会(CPGC)和 CAP 科学事务委员会(CSA)联合小组建议, 免疫组织化学(IHC) ER 和 PR 染色  $\geq 1\%$  被视为激素受体阳性[13]。而在 2020 年, ASCO/CAP 指南的更新中保留了关于这个阈值的建议, 但在更新的指南中, 专家小组承认关于内分泌治疗对 IHC 表达 ER 1%~10%的患者的益处数据有限, 并建议将这些结果的样本记录为“ER 低表达”[5]。

### 3. ER 低表达在乳癌中的临床特点

虽然 2010 年 ASCO/CAP 指南建议 ER 表达为  $\geq 1\%$  的肿瘤被认为是 ER 阳性[13], 但 ER 低表达(1%~10%)的肿瘤与 ER 高表达(ER  $> 10\%$ )的肿瘤相比可能具有独特的分子特征。在一项基于近 1 万名患者的大型回顾性研究中, ER 表达量为 1%~9%的患者具有更年轻的中位年龄 53 岁, 而 ER  $\geq 10\%$  的患者中位年龄为 56 岁( $P < 0.0001$ ); ER 1%~9%的患者临床分期更高, II/III 期占比达到 62%, 而 ER  $\geq 10\%$  的患者仅为 44% ( $P = 0.008$ ); ER 1%~9%的患者导管癌占比为 84%, 比 ER  $\geq 10\%$  患者的 73% 更高( $P < 0.0001$ ); 而在病理分级方面, ER 1%~9%组核分级占比更高, III 级的患者达到 82%, 而 ER  $\geq 10\%$  组核分级为 III 级的患者仅占到总数的 28% ( $P < 0.0001$ ); 同时, ER 1%~9%组有 48% 的患者接受了术前化疗, 有更高的术前新辅助治疗率, ER  $\geq 10\%$  组的患者则仅有 29%, 以上可以看出 ER 低表达组与 ER 高表达组在很多方面都存在显著差异。另一方面, 当 ER 低表达组与 ER 阴性组相比时, ER 1%~9%组的患者 TNM 分期更早, II/III 期占比为 62%, 而 ER 阴性组则为 68%, 同时 ER 低表达组的导管癌比例(84%)相对 ER 阴性组也更小(88%), 但其他特征并未表现出统计学差异[14]。ER 低表达和 ER 高表达肿瘤之间的差异似乎比 ER 低表达和 ER 阴性肿瘤之间的差异更大。

近期一项纳入 1824 例患者的研究(其中 ER 低表达 54 例, 占比 3%), 也得到了与前人研究较为类似的结果。该研究发现, ER 低表达组(ER 1%~10%)与 ER 高表达组(ER  $> 10\%$ )相比, 低表达患者中位年龄为 47 岁, 比高表达组的 52 岁更小( $P = 0.004$ ); 低表达组中位肿瘤大小为 2.5 cm, 比高表达组的 2.1 cm 更大( $P = 0.003$ ); 低表达组肿瘤分化更差, 病理核分级 III 级的患者占比达到 63%, 显著高于高表达组的 31.4% ( $P < 0.001$ ); 低表达组 Ki67  $\geq 20\%$  的占比更高, 为 48.1%, 而高表达组的仅有 30.4% ( $P = 0.004$ ); 同时, 低表达组 HER2 阳性率也更高, 为 29.6%, 显著高于高表达组的 9.9% ( $P < 0.001$ )。除此之外, 低表达组还具有间质瘤浸润淋巴细胞多、EGFR 和 CK5/6 高表达的特点。另一方面, 当 ER 低表达组与 ER 阴性组相比时, ER 低表达组中 PR 1%~20% 的患者比例相对较高, 为 28.8%, 而 ER 阴性组为 10.9% ( $P < 0.001$ ), 同时, ER 低表达组 CK5/6 和 CK14 的表达相对阴性组也给更低[16]。这些发现表明 ER 低表达的肿瘤表现出明显的异质性, 有些在生物学上类似于 ER 阴性的肿瘤。

### 4. ER 低表达对乳癌治疗及预后的价值

最近一项荟萃分析证实了内分泌治疗对 ER 低表达的患者缺乏益处, 该荟萃分析纳入了六项研究, 涉及超过 16,000 名患者[6]。在该荟萃分析中, 接受内分泌治疗的 ER 1%~9%乳腺癌患者的预后似乎与未接受任何内分泌治疗的患者( $P = 0.68$ )和接受内分泌治疗的 ER 阴性癌患者( $P = 0.15$ )相似。相反, ER 高表达( $\geq 10\%$ )肿瘤患者的内分泌反应性优于 ER 1%~9%的患者( $HR = 0.52$ ;  $P = 0.03$ )。该研究的结论提示, ER 表达处于临界值的原发性乳腺癌患者, 可能不能从辅助内分泌治疗中获得显著的生存收益。根据 ER 表达水平进行的亚组分析显示, 他莫昔芬对 ER 低表达乳腺肿瘤有中等的益处( $HR = 0.67$ ;  $P = 0.08$ ), 但与 ER 高表达肿瘤相比, 其疗效要低得多, 因为在同样接受 5 年他莫昔芬内分泌治疗的情况下, ER 高表达组的 5 年复发风险仅约为 ER 低表达组的三分之一[17]。在一项基于近 10,000 名患者的大型回顾性研究中, 与 ER 低表达组相比, ER 高表达组在总体生存率( $HR = 0.8$ ; 95% CI = 0.7~0.9)和无病生存率( $HR = 0.7$ ; 95%

CI = 0.6~0.8)方面都有显著改善, 而 ER 阴性组总体生存率明显较差(HR = 1.5; 95% CI = 1.1~2.0) [14]。相反, 当我们将 ER 低表达与 ER 阴性的肿瘤相比时, 大多数研究显示在无复发生存期、无病生存期、总体生存期和复发时间方面没有显著差异[18]。

ER 低表达患者内分泌治疗时间仍值得探讨, TAM-01 的随机试验指出, 小剂量短期(3 年)他莫昔芬可以将乳腺上皮内瘤变的复发率减半, 且毒性有限, 为疾病提供了新的治疗选择[19]。哪种内分泌治疗方案更适合这一人群也需要进一步研究, ATAC 试验报告阿那曲唑治疗组与他莫昔芬治疗组相比患者存活率显著提高[20]。在亚组分析中, ER+/PR-组与 ER+/PR+组相比, 阿那曲唑对前者存活率的改善更为显著。充分的 PR 表达是激活的 ER 途径的重要组成部分, 而 PR 表达的缺乏可能表明 ER 通路受损[21], 正因为如此, 阿那曲唑在 ER+/PR-亚组中的观察到的优势可能也适用于 ER 低表达的患者。有研究表明, 高剂量氟维司群在改善晚期乳腺癌患者的总生存期方面由于阿那曲唑[22], 但有关 ER 低表达患者使用氟维司群(OFS)进行内分泌治疗的数据还很缺乏, 绝经前 ER 低表达患者是否适用 OFS 还需要进一步的研究。考虑到 ER 高表达肿瘤患者预后相对较好, 有学者提出另一个吸引人的前景是通过增加 ER 表达以提高其对内分泌治疗的反应性, 将 ER 低表达肿瘤转化为 ER 高表达肿瘤[23], 但这一想法仍需进一步研究证实。

如何为 ER 低表达患者做出化疗方面的临床决策也需要进一步研究。在 CREATE-X 研究中发现, 对于术前行新辅助治疗未达到 pCR 的三阴性乳腺癌患者, 术后辅助使用卡培他滨可以改善患者的 5 年 DFS, 而这一改善在 ER 阳性、HER2 阴性乳腺癌患者中同样有所体现[24], 在另一项纳入 ER/PR < 10% 的早期乳腺癌患者的试验中, 对于 ER/PR < 10% 的乳腺癌患者, 环磷酰胺和甲氨蝶呤维持治疗并不能显著减少复发事件, 然而, 这一治疗在淋巴结阳性的 ER 低表达亚组中可以使患者 5 年 DFS 事件减少 7.9%, 达到生存获益[25]。

## 5. ER 低表达的分子机制

越来越多的数据表明, 在癌变过程中 ER 的表达缺失有一系列的分子机制, 其中一些机制已经在实验中得到证实。ER 表达缺失的潜在机制包括基因改变, 如 ESR1 基因突变和 ESR1 基因杂合性缺失, 因为雌激素可通过基因 ESR1 编码的转录因子 ER $\alpha$  来调节基因表达, 所以这可能诱导 ER $\alpha$  的配体非依赖性激活, 进一步导致 ER 的构象改变和 ER 阳性乳腺癌的内分泌治疗耐药[26]。此外, ER 基因启动子中的 CpG 岛的高甲基化可以导致 ER 蛋白表达的丧失, 使肿瘤不再受雌激素的控制, 从而诱导肿瘤的进一步增殖, 反之, 抑制甲基化可重新激活 ER 表达[27]。另一种 ER 表达的调节因子是 microRNAs, 已有报道其可通过直接或间接的方式调节 ER 的表达[28]。除了基因上的改变外, ER 的表达也可以被泛素化所调节, 热休克蛋白 90 (HSP90)抑制剂, 如格尔德霉素和自由基, 以及一些泛素连接酶, 已被证明通过促进 ER $\alpha$  的降解而下调 ER 的表达[29]。也有研究表明, 在 ER 阳性 MCF-7 细胞中, 生长因子信号传导的上调可能导致高活性的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), 从而导致 ER 表达的可逆丧失[30]。这些机制都可能引起 ER 表达下降甚至缺失, 从而导致内分泌治疗抵抗及不良预后, 但同时这些分子靶点也可能是未来提高治疗效果的靶点, 需要在基础实验及临床环境中进一步探索。

## 6. 结论

虽然目前有部分研究提示 ER 低表达乳腺癌(1%~10%)在临床特征、治疗反应、预后等方面与 ER 阴性乳腺癌相似, 但仍有研究提示内分泌治疗在 ER 低表达乳腺癌中的益处。因此, 至少有一定比例的 ER 低表达病例可能具有激活的 ER 通路性质, 这使得使用分子和遗传工具准确检测 ER 低表达肿瘤的性质变得至关重要。考虑到缺乏标准指南和临床上的迫切需求, 我们需要在未来的研究中探索用于风险评估的新型生物标志物、优化当前内分泌治疗、探索化疗的潜在益处以及这些患者可能使用的治疗方法。

同时, 需要进一步的研究来探索 ER 低表达肿瘤在不同亚型中的基本特征和治疗预后。

## 参考文献

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Yang, X.R., Chang-Claude, J., Goode, E.L., Couch, F.J., Nevanlinna, H., Milne, R.L., *et al.* (2011) Associations of Breast Cancer Risk Factors with Tumor Subtypes: A Pooled Analysis from the Breast Cancer Association Consortium Studies. *Journal of the National Cancer Institute*, **103**, 250-263. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq526>
- [3] Munzone, E., Curigliano, G., Rocca, A., Bonizzi, G., Renne, G., Goldhirsch, A., *et al.* (2005) Reverting Estrogen-Receptor-Negative Phenotype in HER-2-Overexpressing Advanced Breast Cancer Patients Exposed to Trastuzumab Plus Chemotherapy. *Breast Cancer Research*, **8**, Article No. R4. <https://doi.org/10.1186/bcr1366>
- [4] Goldhirsch, A., Wood, W.C., Gelber, R.D., Coates, A.S., Thürlimann, B. and Senn, H.-J. (2003) Meeting Highlights: Updated International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **21**, 3357-3365. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.576>
- [5] Allison, K.H., Hammond, M.E.H., Dowsett, M., McKernin, S.E., Carey, L.A., Fitzgibbons, P.L., *et al.* (2020) Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 1346-1366. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02309>
- [6] Chen, T., Zhang, N., Moran, M.S., Su, P., Haffty, B.G. and Yang, Q. (2018) Borderline ER-Positive Primary Breast Cancer Gains No Significant Survival Benefit from Endocrine Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Breast Cancer*, **18**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.06.005>
- [7] Collins, L.C., Botero, M.L. and Schnitt, S.J. (2005) Bimodal Frequency Distribution of Estrogen Receptor Immunohistochemical Staining Results in Breast Cancer. *American Journal of Clinical Pathology*, **123**, 16-20. <https://doi.org/10.1309/HCF035N9WK40ETJ0>
- [8] Peterson, T.J., Karmakar, S., Pace, M.C., Gao, T. and Smith, C.L. (2007) The Silencing Mediator of Retinoic Acid and Thyroid Hormone Receptor (SMRT) Corepressor Is Required for Full Estrogen Receptor  $\alpha$  Transcriptional Activity. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 5933-5948. <https://doi.org/10.1128/MCB.00237-07>
- [9] Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., *et al.* (2007) Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets. *Physiological Reviews*, **87**, 905-931. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>
- [10] Ketchart, W., Ogba, N., Kresak, A., Albert, J.M., Pink, J.J. and Montano, M.M. (2011) HEXIM1 Is a Critical Determinant of the Response to Tamoxifen. *Oncogene*, **30**, 3563-3569. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.76>
- [11] Sahab, Z.J., Man, Y.-G., Semaan, S.M., Newcomer, R.G., Byers, S.W. and Sang, Q.-X.A. (2010) Alteration in Protein Expression in Estrogen Receptor Alpha-Negative Human Breast Cancer Tissues Indicates a Malignant and Metastatic Phenotype. *Clinical & Experimental Metastasis*, **27**, 493-503. <https://doi.org/10.1007/s10585-010-9338-8>
- [12] Rizza, P., Barone, I., Zito, D., Giordano, F., Lanzino, M., De Amicis, F., *et al.* (2014) Estrogen Receptor Beta as a Novel Target of Androgen Receptor Action in Breast Cancer Cell Lines. *Breast Cancer Research*, **16**, Article ID: R21. <https://doi.org/10.1186/bcr3619>
- [13] Hammond, M.E.H., Hayes, D.F., Dowsett, M., Allred, D.C., Hagerty, K.L., Badve, S., *et al.* (2010) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 2784-2795. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6529>
- [14] Yi, M., Huo, L., Koenig, K.B., Mittendorf, E.A., Meric-Bernstam, F., Kuerer, H.M., *et al.* (2014) Which Threshold for ER Positivity? A Retrospective Study Based on 9639 Patients. *Annals of Oncology*, **25**, 1004-1011. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu053>
- [15] Harvey, J.M., Clark, G.M., Osborne, C.K. and Allred, D.C. (1999) Estrogen Receptor Status by Immunohistochemistry Is Superior to the Ligand-Binding Assay for Predicting Response to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **17**, 1471-1481. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.5.1474>
- [16] Poon, I.K., Tsang, J.Y., Li, J., Chan, S., Shea, K. and Tse, G.M. (2020) The Significance of Highlighting the Oestrogen Receptor Low Category in Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, **123**, 1223-1227. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-1009-1>
- [17] Abe, O., Abe, R., Enomoto, K., Kikuchi, K., Koyama, H., Masuda, H., *et al.* (2011) Relevance of Breast Cancer Hormone Receptors and Other Factors to the Efficacy of Adjuvant Tamoxifen: Patient-Level Meta-Analysis of Randomised Trials. *Lancet*, **378**, 771-784. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)

- [18] Fujii, T., Kogawa, T., Dong, W., Sahin, A.A., Moulder, S., Litton, J.K., *et al.* (2017) Revisiting the Definition of Estrogen Receptor Positivity in HER2-Negative Primary Breast Cancer. *Annals of Oncology*, **28**, 2420-2428. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx397>
- [19] DeCensi, A., Puntoni, M., Guerrieri-Gonzaga, A., Caviglia, S., Avino, F., Cortesi, L., *et al.* (2019) Randomized Placebo Controlled Trial of Low-Dose Tamoxifen to Prevent Local and Contralateral Recurrence in Breast Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 1629-1637. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5831>
- [20] The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group (2008) Effect of Anastrozole and Tamoxifen as Adjuvant Treatment for Early-Stage Breast Cancer: 100-Month analysis of the ATAC Trial. *The Lancet Oncology*, **9**, 45-53. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(07\)70385-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70385-6)
- [21] Keen, J.C. and Davidson, N.E. (2003) The Biology of Breast Carcinoma. *Cancer*, **97**, 825-833. <https://doi.org/10.1002/cncr.11126>
- [22] Ellis, M.J., Llombart-Cussac, A., Feltl, D., Dewar, J.A., Jasiówka, M., Hewson, N., *et al.* (2015) Fulvestrant 500 mg versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis from the Phase II FIRST Study. *Journal of Clinical Oncology*, **33**, 3781-3787. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.5831>
- [23] Yu, K., Cai, Y., Wu, S., Shui, R. and Shao Z. (2021) Estrogen Receptor-Low Breast Cancer: Biology Chaos and Treatment Paradox. *Cancer Communications*, **41**, 968-980. <https://doi.org/10.1002/cac2.12191>
- [24] Masuda, N., Lee, S.-J., Ohtani, S., Im, Y.-H., Lee, E.-S., Yokota, I., *et al.* (2017) Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2147-2159. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612645>
- [25] Colleoni, M., Gray, K.P., Gelber, S., Láng, I., Thürlimann, B., Gianni, L., *et al.* (2016) Low-Dose Oral Cyclophosphamide and Methotrexate Maintenance for Hormone Receptor-Negative Early Breast Cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 22-00. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 3400-3408. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6595>
- [26] Iwase, H., Greenman, J., Barnes, D., Bobrow, L., Hodgson, S. and Mathew, C. (1995) Loss of Heterozygosity of the Oestrogen Receptor Gene in Breast Cancer. *British Journal of Cancer*, **71**, 448-450. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.91>
- [27] Tsuboi, K., Nagatomo, T., Gohno, T., Higuchi, T., Sasaki, S., Fujiki, N., *et al.* (2017) Single CpG Site Methylation Controls Estrogen Receptor Gene Transcription and Correlates with Hormone Therapy Resistance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **171**, 209-217. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.04.001>
- [28] Mansoori, B., Mohammadi, A., Gjerstorff, M.F., Shirjang, S., Asadzadeh, Z., Khaze, V., *et al.* (2019) miR-142-3p Is a Tumor Suppressor That Inhibits Estrogen Receptor Expression in ER-Positive Breast Cancer. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 16043-16053. <https://doi.org/10.1002/jcp.28263>
- [29] Li, L., Li, Z., Howley, P.M. and Sacks, D.B. (2006) E6AP and Calmodulin Reciprocally Regulate Estrogen Receptor Stability. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 1978-1985. <https://doi.org/10.1074/jbc.M508545200>
- [30] Oh, A.S., Lorant, L.A., Holloway, J.N., Miller, D.L., Kern, F.G. and El-Ashry, D. (2001) Hyperactivation of MAPK Induces Loss of ER $\alpha$  Expression in Breast Cancer Cells. *Molecular Endocrinology*, **15**, 1344-1359. <https://doi.org/10.1210/mend.15.8.0678>