

Л.А. Сивак, Т.Є. Тарасенко, С.А. Лялькін, Н.О. Верьовкіна

Роль мутацій гена *ESR1* у розвитку резистентності до гормонотерапії у хворих із люмінальними підтипами раку грудної залози

Національний інститут раку, Київ

Одержано 12.02.2017

Прийнято до друку 02.03.2017

Гормонотерапія (ГТ) — основа медикаментозного лікування при люмінальних підтипах раку грудної залози за рахунок високої ефективності та низької токсичності. Однак у частини пацієнтів відбувається прогресування захворювання під час прийому гормонопрепаратів унаслідок розвитку резистентності. Так, прогресування патологічного процесу очікується у половини пацієток на тлі першої лінії ГТ тамоксифеном і в третини пацієток — за використання групи інгібіторів ароматази. У розвитку резистентності до ГТ важливе визначення первинного чи вторинного (набутого) її характеру. В обох випадках зниження чутливості до гормонопрепаратів може бути зумовлене як порушенням балансу між білками-активаторами, супресорами рецепторів естрогенів (ER) і стимуляцією естрогеннезалежних сигнальних шляхів росту, так і за рахунок мутаційних змін гена *ESR1*, що безпосередньо кодує експресію ER. Останнім часом активно обговорюється роль мутацій гена *ESR1* як раннього маркера прогнозування розвитку нечутливості до стандартних режимів ГТ (особливо за неможливості виконання повторних біопсій).

Ключові слова: рак грудної залози; гормонотерапія; резистентність; ген *ESR1*.

Раку грудної залози (РГЗ) властива висока гетерогенність, зумовлена передусім молекулярно-генетичними особливостями як тканини первинної пухлини, так і її метастатичних осередків. Дослідження експресії генів з визначенням їх варіантів мутацій призводить до зміни загальноприйнятих постулатів протипухлинної терапії та вибору індивідуалізованого лікування. Першою мішенню таргетної терапії РГЗ і дотепер залишаються рецептори естрогенів (ER). Майже 75% усіх випадків РГЗ є ER-позитивними [1, 2]. Дія естрогенів у клітинах реалізується завдяки їх зв'язуванню з одним з двох специфічних рецепторів — α чи β , які є лігандозалежними транскрипційними факторами і належать до суперродини ядерних рецепторів. Ці рецептори синтезуються відповідно генами *ESR1* та *ESR2*. *ESR1* локалізується на 6-й хромосомі [32]. Поєднана експресія ER- α і ER- β визначається у більшості пухлин РГЗ, проте тільки підвищення експресії ER- α сприяє збільшенню чутливості до гормонотерапії (ГТ) антиестрогенами та інгібіторами ароматази (IA) [3, 4]. Вважають, що обидва рецептори на пухлинних клітинах РГЗ знаходяться в антагоністичних відносинах: ER- α переважно стимулюють клітинну проліферацію, а ER- β належать до супресорів клітинного поділу, і втрата експресії ER- β корелює з прогресуванням естрогеннезалежного РГЗ [5, 6]. Водночас [7] підвищення експресії ER- α при РГЗ клінічно асоційоване з невеликими розмірами пухлини, повільним ростом та низьким рівнем злоякісності.

Враховуючи біологічні особливості пухлини, імуногістохімічно РГЗ розподіляють на 2 групи пухлин з позитивним статусом ER, що належать до люмінальних підтипів А і В. Для люмінального А РГЗ характерні високоекспресуючі рецептори естрогенів/прогестеронів та низький індекс мітотичної активності пухлинних клітин, що виражається експресією білка Ki-67 не більш ніж у 20% досліджуваних пухлинних клітин. Гормонозалежні пухлини з показником Ki-67 вище порогового рівня та/або з гіперекспресією рецептора епідермального фактора росту (Her2/neu) у пухлині відносять до люмінального В підтипу РГЗ, що має агресивніший перебіг та гірший прогноз, ніж люмінальний А підтип.

Уже відомо, що лише 40% пацієток з люмінальними підтипами РГЗ позитивно реагують на антиестрогенну терапію, в інших — на етапі ГТ розвивається резистентність. Залежно від термінів розвитку резистентність буває первинною та вторинною

(набутою) [9]. Так, рецидив хвороби, що виник упродовж перших двох років після проведення ад'ювантної ГТ, визначається як первинна ендокринна резистентність, а вторинна (набута) гормонорезистентність — рецидив після 24 міс ад'ювантної ГТ чи рецидив протягом 12 міс після її завершення. У разі первинного метастатичного процесу РГЗ первинну резистентність визначають за прогресування захворювання упродовж перших 6 міс від початку першої лінії ГТ, а вторинну (набутою) — за наявності ознак прогресування після 6 міс проведення ГТ [8, 9].

Розвиток резистентності РГЗ до ГТ може бути зумовлений зменшенням вмісту ER, порушенням балансу між білками-активаторами і супресорами ER, ліганднезалежною активацією ER, стимуляцією сигнальних шляхів EGFR, PI3K, NF- κ B, що ідуть в обхід естрогенових рецепторів, розповсюдженням гормонорезистентності паракринним шляхом чи через власне міжклітинні контакти [10–14].

У вивченні причин розвитку гормонорезистентності у хворих на РГЗ особливої уваги надають дослідженню гена *ESR1*, що переважно зустрічається в ER- α_1 лігандзв'язуючому домені. На сьогодні залишається остаточно нез'ясованим зв'язок між поліморфізмом гена *ESR1* та його функціональними властивостями.

Так, поліморфізм гена *ESR1* відмічають тільки в 3% випадків первинних злоякісних пухлин грудної залози [15–18]. Проте його виявляють у 55% пацієнтів з гормоночутливим метастатичним РГЗ, які вже отримували лікування антиестрогенами. За даними досліджень *in vitro*, такі зразки пухлинних клітин з наявними мутаціями менш чутливі до подальшої терапії антиестрогенами, ніж ER-позитивні пухлинні клітини дикого типу [17, 21].

Встановлено 5 основних мутацій, асоційованих з *ESR1* (D538G, E380Q та Y537S/N/C) при ER-позитивному метастатичному РГЗ після ГТ (табл. 1).

Збільшення мутаційного навантаження в метастатичних осередках порівняно з первинним РГЗ представлено в роботах [19, 20]. Усі пацієнтки з визначенням *ESR1*-позитивним мутаційним статусом (переважно D538G та Y537S) у метастатичних тканинах, згідно з аналізом дослідження W. Тоу та співавторів, отримували лікування гормонопрепаратами групи IA [19, 20].

D. Robinson та співавтори (2013–2015 рр.) виявили мутації гена *ESR1* у 6 з 11 біопсійних зразків метастатичних осередків

Таблиця 1. Розподіл *ESR1*-мутацій при ER-позитивному метастатичному РГЗ після ГТ [17, 19–21]

Тип мутації	Частота варіантів мутацій гена <i>ESR1</i> , %
S463P [19]	5
S463P [19]	3
P535H [19]	3
L536Q [20]	3
L536R [19]	3
Y537C [19, 21]	5
Y537S [17, 19, 20]	28
Y537N [19, 21]	13
D538G [19, 20]	36

ER-позитивного РГЗ та обґрунтували гіпотезу про ключову роль мутацій гена *ESR1* щодо розвитку механізмів набуті гормонорезистентності після прийому ІА [20–22].

D. Guttery та співавтори (2015 р.), оцінюючи точність виявлення мутацій гена *ESR1* у плазмі крові 48 хворих із метастатичним ER-позитивним РГЗ, визначили пріоритетною методикою вибору проведення технологію digital PCR (dPCR) порівняно із секвенуванням NGS (next-generation sequencing). Так, застосування dPCR дозволило визначити D538G мутації *ESR1* додатково у 15% пацієнток, на відміну від аналізу cfDNA на основі секвенування NGS — у 6% (3/48). Цікавим є в цьому дослідженні аналіз попереднього лікування пацієнток з *ESR1*-мутаціями. Поява мутаційних змін гена *ESR1* відбулася на фоні, окрім використання традиційної ГТ, ще в одній пацієнтки за 3 міс лише хімотерапевтичного лікування із застосуванням комбінації доцетаксел/вінорельбін [20–23].

У дослідженні Т. Takeshita та співавторів (2015 р.) за допомогою dPCR були визначені мутації гена *ESR1* в 11 із 55 випадків метастатичного РГЗ, із них у 36% (4/11) — полклональні варіанти. Лікування цих пацієнток проводили ІА, у 4 з 11 пацієнток обмежилися лише прийомом тамоксифену, а дві пацієнтки з виявленими *ESR1*-мутаціями лікування не отримували [24–26].

G. Schiavon та співавтори (2015 р.) обстежили 128 жінок з метастатичним РГЗ та прогресуванням на тлі ГТ [23]. Мутації *ESR1* визначили у 18 (14%) пацієнток, у 56% з них переважав мутантний варіант D538G. Полклональність *ESR1* мутацій виявили у 21% досліджуваних. Усі пацієнтки з мутантним *ESR1* отримували попереднє лікування ІА, переважно на етапі метастатичного процесу (36%). В ад'ювантному режимі попередня терапія ІА супроводжувалася мутацією *ESR1* лише у 4%. За отриманими результатами, дослідники припускають потенційну роль впливу терапії ІА на виникнення варіантів мутацій гена *ESR1* саме при первинно-розповсюдженному РГЗ, хоча і зважають на наявність вже існуючих субклонів *ESR1*-мутацій у первинній пухлині, навантаження якими зростає у разі метастатичного процесу [21].

Таблиця 2. Аналіз мутацій *ESR1* у пацієнток з метастатичним РГЗ

Загальна кількість пацієнтів у дослідженні	Кількість пацієнтів з мутаціями гена <i>ESR1</i> , n (%)	Мутації гена <i>ESR1</i> , n (%)				
		D538G	Y537S	Y537N	Y537C	Інші
48 пацієнток під час ГТ [22]	9/48 (19)	9/48 (19)	н/д	н/д	н/д	н/д
128 пацієнток з прогресуванням на фоні ГТ [23]	18/128 (14)	14/128 (11)	3/128 (2)	4/128 (3)	2/128 (2)	2/128 (2), L536R
29 пацієнток з метастазами РГЗ [21]	7/29 (24)	6/29 (21)	2/29 (7)	–	1/29 (3)	–
161 пацієнтка з попередньою чутливістю до нестероїдних ІА (SoFEA) [28]	63/161 (39)	29/161 (18)	16/161 (10)	23/161 (14)	3/161 (2)	6/161 (4), E380Q; 6/161 (4), S463P; 2/161 (1), L536R
360 пацієнток з прогресуванням на фоні ГТ (PALOMA3) [29]	91/360 (25)	51/360 (14)	23/360 (6)	14/360 (4)	5/360 (1)	22/360 (6), E380Q; 4/360 (1), S463P; 1/360 (1), L536R
153 пацієнтки, які отримували попередню ГТ ІА (FERGI) [30]	57/153 (37)	31/153 (20)	19/153 (12)	10/143 (7)	6/143 (4)	15/153 (26), E380Q; 5/143 (3), S463P; 7/143 (5) L536P
541 пацієнтка з прогресуванням після нестероїдних ІА (BOLERO-2) [31]	156/541 (29)	113/541 (21)	72/541 (13)	–	–	–

н/д – не досліджували.

Розподіл найчастіших варіантів поліморфізму гена *ESR1* за даними біопсійного матеріалу пацієнток з метастатичним РГЗ представлено у табл. 2.

Спроби подолання гормонорезистентності відображені в низці рандомізованих та мультицентрових досліджень, але лише в деяких оцінювали роль мутацій гена *ESR1* [21, 27–29].

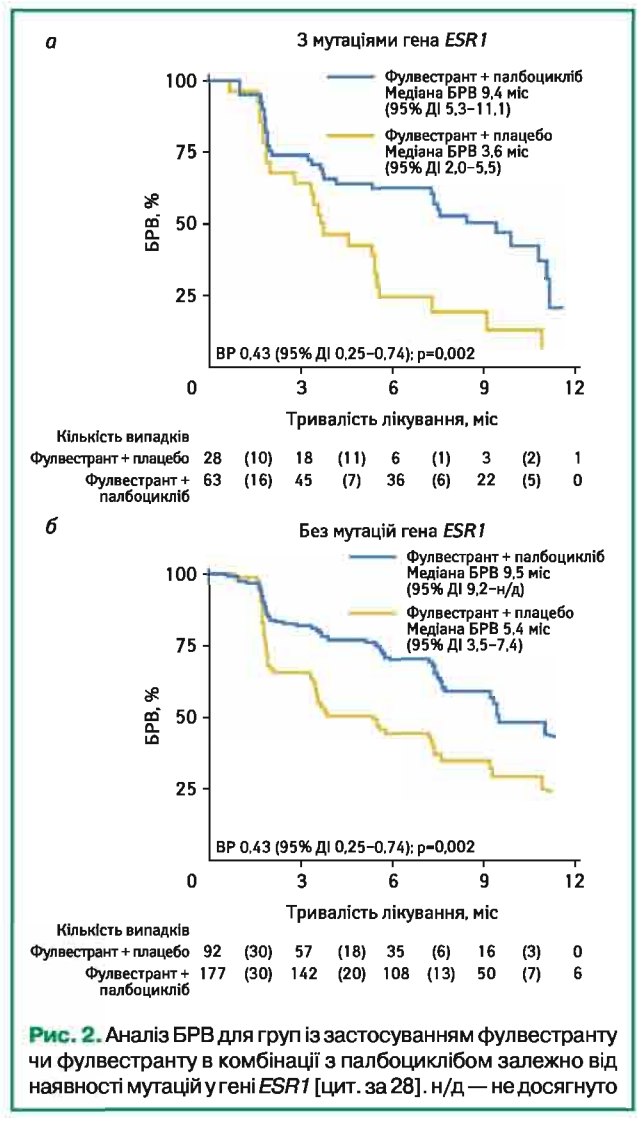
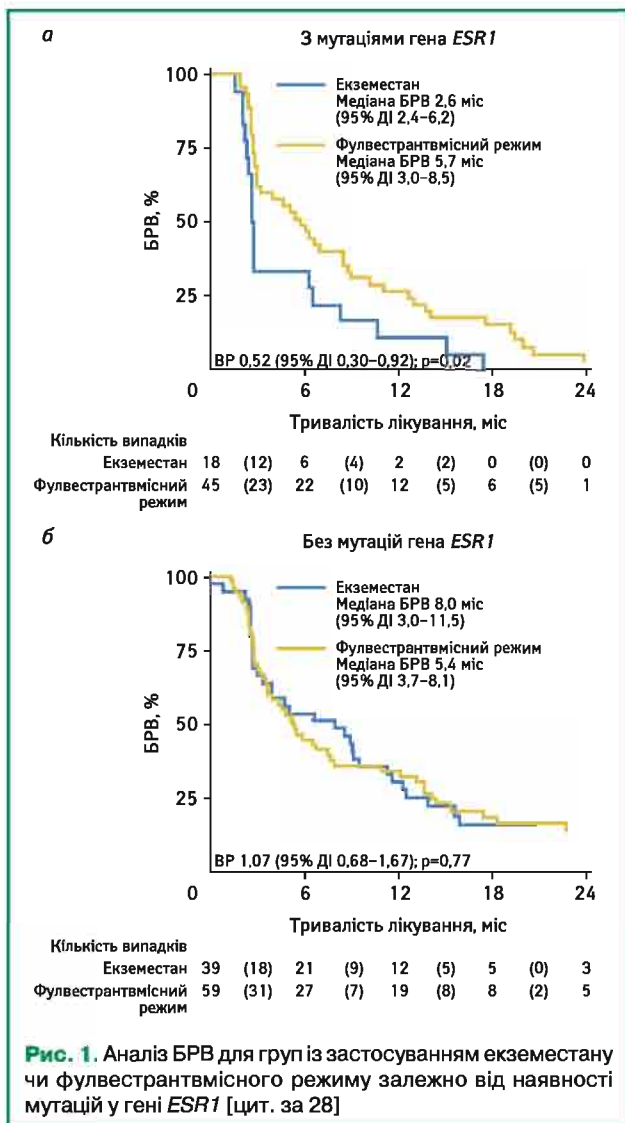
У дослідження SoFEA було залучено 723 пацієнтки з метастатичним РГЗ, ER-позитивних в постменопаузі, які продемонстрували попередню чутливість до ІА. Хворих було розподілено на 2 групи: перша група отримувала фулвестрант (500 мг внутрішньом'язово в 1-й день, надалі 250 мг на 15-й та 29-й день з подальшим введенням кожних 28 днів) з одночасним прийомом анастрозолу щоденно 1 мг чи фулвестранту з плацебо; друга група одержувала лише екземестан 25 мг щоденно у монорежимі. За результатами дослідження, зі 161 пацієнтки з РГЗ мутації гена *ESR1* виявили у 39,1% (63/161). Автори оцінили вплив мутацій *ESR1* на результати лікування пацієнток, які отримали фулвестрантвмісну терапію (n=104) або лише екземестан (n=57). У пацієнток групи екземестану з мутаціями гена *ESR1* медіана безрецидивної виживаності (БПВ) становила 2,6 міс (95% довірчий інтервал (ДІ) 2,4–6,2) проти 5,7 міс (95% ДІ 3,0–8,5) — у хворих, які лікувалися фулвестрантом (рис. 1).

За відсутності мутацій гена *ESR1* пріоритет терапії має протилежний напрям: БПВ в групі екземестану становила з wild-type *ESR1* — 8 міс (95% ДІ 3,0–11,5) і лише 5,4 міс (95% ДІ 3,7–8,1) — при фулвестрантвмісних схемах.

Таким чином, статус *ESR1* — важливий як для вибору тактики, так і для прогнозування віддалених результатів лікування хворих на РГЗ.

У мультицентровому рандомізованому дослідженні PALOMA3 оцінювали ефективність застосування інгібітору циклінзалежних кіназ CDK 4/6 — палбоциклібу з фулвестрантом у жінок пре- та постменопаузального віку з метастатичним, ER-позитивним РГЗ, у яких зареєстровано прогресування під час ГТ препаратів першої лінії. Усього було залучено 521 пацієнтку з розподілом за варіантами терапії 2:1 відповідно палбоциклібом (125 мг протягом 3 тиж із подальшою перервою 1 тиж) з фулвестрантом (500 мг внутрішньом'язово кожні 14 днів протягом перших 3 ін'єкцій з подальшим введенням 500 мг кожних 28 днів) чи фулвестрантом з плацебо. Жінки пременопаузального віку отримували паралельно гозерелін впродовж всього курсу лікування. Для визначення *ESR1*-статусу проаналізовано 360 зразків плазми крові, *ESR1*-мутації виявили у 25,3% пацієнток (91/360). У пацієнток з комбінованим режимом (палбоцикліб і фулвестрант) медіана БПВ становила 9,4 міс (95% ДІ 5,3–11,1) порівняно з 3,6 міс (95% ДІ 2,0–5,5) при терапії фулвестрантом у монорежимі (рис. 2).

За відсутності мутацій БПВ становила 9,5 міс (95% ДІ 9,2–не досягнуто) у групі із застосуванням палбоциклібу та 5,4 міс



(95% ДІ 3,5–7,4) — у групі пацієнок з фулвестрантом у монорежимі. Перевага включення палбоциклібу до терапії у випадках гормонорезистентного метастатичного РГЗ зазначена незалежно від *ESR1*-статусу, хоча негативний вплив мутантного *ESR1* на віддалені результати лікування фулвестрантом та палбоциклібом не виключається.

Враховуючи вищесказане, можна резюмувати, що точний механізм мутаційного *ESR1* збагачення при прогресуванні ініціально гормоночутливих пухлин досі невідомий, хоча клінічна значимість мутацій *ESR1*, присутніх в сfDNA, стає очевидною.

Отже, дослідження гена *ESR1* сприяють вдосконаленню лікування гормонорезистентного РГЗ. Визначення поліморфізму гена *ESR1* може слугувати додатковим прогностичним фактором для індивідуалізації лікування пацієнок вже з наявною резистентністю до ГТ чи прогнозування ризику її розвитку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Nadji M., Gomez-Fernandez C., Ganjei-Azar P., Morales A.R. (2005) Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5993 breast cancers. *Am. J. Clin. Pathol.*, 123(1): 21–27.
- Rhodes A., Jasani B., Balaton A.J. et al. (2000) Frequency of estrogen and progesterone receptor positivity by immunohistochemical analysis in 7016 breast carcinomas: correlation with patient age, assay sensitivity, threshold value, and mammographic screening. *J. Clin. Pathol.*, 53(9): 688–696.
- Gross J., Yee D. (2002) How does the estrogen receptor work? *Breast Cancer Res.*, 4: 62–64.
- Levin E. (2005) Integration of the extranuclear and nuclear actions of estrogen. *Mol. Endocrinol.*, 19: 1951–1959.
- Mosselman S., Polman J., Dijkema R. (1996) ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Letters*, 392(1): 49–53.

- Murphy L., Watson P.H. (2006) Is oestrogen receptor-beta a predictor of endocrine therapy responsiveness in human breast cancer? *Endocr. Relat. Cancer*, 13(2): 327–334.
- Красильников М.А., Щербак А.М. (2014) Сигнальные пути, регулируемые эстрогенами, и их роль в опухолевой прогрессии: новые факты и направления поиска. *Успехи молекулярной онкологии*, 1: 18–26.
- Pankaj T., Maglic D., Kai F. et al. (2010) Classical and novel prognostic markers for breast cancer and their clinical significance. *Clin. Med. Insights Oncol.*, 15–34.
- Cardoso F., Costa A., Senkus E. et al. (2017) 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3). *Ann. Oncol.*, 28: 16–33.
- Blanco G., Holli K., Heikkinen M. et al. (1990) Prognostic factors in recurrent breast cancer: relationships to site of recurrence, disease-free interval, female sex steroid receptors, ploidy and histological malignancy grading. *Br. J. Cancer*, 62: 142–146.
- Hutchison I., Knowlden J.M., Madden T.A. et al. (2003) Estrogen receptor-mediated modulation of the EGFR/MAPK pathway in tamoxifen-resistant MCF-7 cells. *Breast Cancer Res. Treat.*, 81: 81–93.
- Kahlert S., Nuedling S., van Eickels M. et al. (2000) Estrogen receptor alpha rapidly activates the IGF-1 receptor pathway. *J. Biol. Chem.*, 275: 18447–18453.
- Kato S., Endoh H., Masuhiro Y. et al. (1995) Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen activated protein kinase. *Science*, 270: 1491–1494.
- Roop R., Ma C.X. (2012) Endocrine resistance in breast cancer: molecular pathways and rational development of targeted therapies. *Future Oncol.*, 8(3): 273–292.
- Karnic P., Kulkarni S., Liu X.P. et al. (1994) Estrogen receptor mutations in tamoxifen-resistant breast cancer. *Cancer Res.*, 54: 349–353.
- Roodi N., Bailey L.R., Kao W.Y. et al. (1995) Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor-negative primary breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87: 446–451.
- Jeselsohn R., Buchwalter G., De Angelis C. et al. (2015) *ESR1* mutations as a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 12(10): 573–583.
- Comprehensive molecular portraits of human breast tumours (2012) *Cancer Genome Atlas Network. Nature*, 490: 61–70.
- Toy W., Shen Y., Won H. et al. (2013) *ESR1* ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat. Genet.*, 45: 1439–1445.
- Robinson D., Wu Y.M., Vats P. et al. (2013) Activating *ESR1* mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat. Genet.*, 45: 1446–1451.
- Jeselsohn R., Yelensky R., Buchwalter G. et al. (2014) Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 20: 1757–1767.

22. Guttery D., Page K., Hills A. et al. (2015) Noninvasive detection of activating estrogen receptor 1 (ESR1) mutations in estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Clin. Chem.*, 61(7): 974–982.
23. Schiavon G., Hrebien S., Garcia-Munillas I. et al. (2015) Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci. Transl. Med.*, 7: 313ra182.
24. Dawson S., Tsui D.W., Murtaza M. et al. (2013) Analysis of circulating tumor DNA to monitor metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 368: 1199–1209.
25. Angus L., Beije N., Jager A. et al. (2017) ESR1 mutations: Moving towards guiding treatment decision-making in metastatic breast cancer patients. *Cancer Treat. Rev.*, 52: 33–40.
26. Takeshita T., Yamamoto Y., Yamamoto-Ibusuki M. et al. (2015) Droplet digital polymerase chain reaction assay for screening of ESR1 mutations in 325 breast cancer specimens. *Trans. Res.*, 166: e2.
27. Wang P., Bahreini A., Gyanchandani R. et al. (2016) Sensitive detection of mono- and polyclonal *ers1* mutations in primary tumors, metastatic lesions, and cell-free DNA of breast cancer patients. *Clin. Cancer Res.*, 22: 1130–1137.
28. Fribbens C., O'Leary B., Kilburn L. et al. (2016) Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 34: 2961–2968.
29. Turner N., Jiang Y., O'Leary B. et al. (2016) Efficacy of palbociclib plus fulvestrant (P+F) in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) and ESR1 mutations (mus) in circulating tumor DNA (ctDNA). *J. Clin. Oncol.*, 34 (suppl.): abstr 512.
30. Spoerke J., Gendreau S., Walter K. et al. (2016) Heterogeneity and clinical significance of ESR1 mutations in ER-positive metastatic breast cancer patients receiving fulvestrant. *Nat. Commun.*, 7: 11579.
31. Hortobagyi G.N., Chen D., Piccart M. et al. (2016) 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.*, 34(5): 419–426.
32. Gosden J., Middleton P., Rout D. (1986) Localization of the human oestrogen receptor gene to chromosome 6q24–q27 by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell Genet.*, 43: 218–220.

Роль мутаций гена *ESR1* в развитии резистентности к гормонотерапии у больных с люминальными подтипами рака молочной железы

Л.А. Сивак, Т.Е. Тарасенко, С.А. Лялькин, Н.О. Верёвкина
Национальный институт рака, Киев

Резюме. Гормонотерапия (ГТ) — основа медикаментозного лечения при люминальных подтипах рака молочной железы, что обусловлено высокой эффективностью и низкой токсичностью. Однако у части пациентов происходит прогрессирование заболевания на фоне проведения ГТ, что объясняется развитием резистентности. Так, прогрессирование патологического процесса отмечается у половины пациенток на фоне первой линии ГТ тамоксифеном и у трети пациенток — с использованием группы ингибиторов ароматазы. В развитии резистентности к эндокринной терапии важно определение первичного или вторичного (приобретенного) ее характера. В обоих случаях снижение чувствительности к гормонопрепаратам может быть обусловлено как нарушением баланса между белками-активаторами, супрессорами рецепторов эстрогенов (ER) и стимуляцией эстрогеннезависимых сигнальных

путей роста, так и за счет мутационных изменений гена *ESR1*, непосредственно кодирующего экспрессию ER. В последнее время активно обсуждается роль мутаций гена *ESR1* в качестве раннего маркера прогнозирования развития резистентности к стандартным режимам ГТ (особенно при невозможности повторных биопсий).

Ключевые слова: рак молочной железы; гормонотерапия; резистентность; ген *ESR1*.

The role of *ESR1* mutations in development of resistance to hormone therapy in patients with luminal subtypes of breast cancer

L.A. Syvak, T.E. Tarasenko, S.A. Lalkin, N.O. Verovkina
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. The hormone therapy has established itself as the basis for drug treatment of luminal types of breast cancer due to its high efficiency and low toxicity. However, some patients have a progression of the disease due to hormone preparations, that is explained by the development of resistance. Thus, the progression of the disease is expected in 50% of patients due to the first line of hormone therapy by tamoxifen and in a third part of patients with hormone preparations of the group of aromatase inhibitors. To understand the mechanisms of endocrine resistance, it is important to determine the primary or secondary (acquired) nature of it. In both cases, the resistance to hormone therapy may be due to a disruption in the balance between activator proteins and estrogen receptor (ER) suppressors and the stimulation of estrogen-independent signaling pathways of growth, and through mutations in the *ESR1* gene which directly encodes ER expression. In the modern molecular oncology, the role of *ESR1* mutations is actively discussed as an early and practically achievable (especially when repeat biopsies are impossible) marker for predicting the development of insensitivity to standard hormone regimens.

Key words: breast cancer; hormone therapy; resistance; *ESR1* gene.

Адреса:

Тарасенко Тетяна Євгенівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Национальний інститут раку
Тел.: (044) 257-93-64
E-mail: tarasenko28te@gmail.com

Correspondence:

Tarasenko Tetiana
33/43 Lomonosova str., Kyiv 03022
National Cancer Institute
Tel.: (044) 257-93-64
E-mail: tarasenko28te@gmail.com