

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.12.12-19>

## Клиническая значимость мутаций в гене PIK3CA в различных молекулярных подтипах рака молочной железы

Королева Е.И.<sup>1</sup>, Назаров В.Д.<sup>1</sup>, Лапин С.В.<sup>1</sup>, Владыкина А.В.<sup>1</sup>,  
Анисимов С.В.<sup>2</sup>, Щелканова И.Ю.<sup>2</sup>, Эмануэль В.Л.<sup>1</sup>

1 – ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

2 – ООО «Национальный БиоСервис»  
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 17А, литер А

Ген *PIK3CA* входит в число трех наиболее часто мутирующих онкогенов в структуре различных злокачественных новообразований: его дефекты обнаруживаются в образцах рака молочной железы, эндометрия, мочевого пузыря и других видах опухолей. В настоящий момент наибольшую практическую значимость имеет выявление мутаций у пациентов с гормонположительным HER2-отрицательным раком молочной железы, что обусловлено возможностью применения ингибиторов PI3K в терапии данного заболевания. При других молекулярных подтипах воздействие на мутации гена может позволить преодолеть резистентность и увеличить эффективность стандартного лечения. В данной статье изложено клиническое значение выявления мутаций при гормонположительном, HER2-положительном и трижды негативном раке молочной железы, их влияние на прогноз и тактику ведения пациентов, а также описаны проблемы молекулярно-генетического исследования структуры гена. Кроме того, в статье приведены результаты анализа распространенности конкретных мутаций по данным молекулярно-генетического тестирования 118 пациентов, проведенного в лаборатории ПСПбГМУ имени академика И.П. Павлова.

**Ключевые слова:** *PIK3CA*, PI3K ингибиторы, рак молочной железы, алпелисиб.

**Для цитирования:** Королева Е.И., Назаров В.Д., Лапин С.В., Владыкина А.В., Анисимов С.В., Щелканова И.Ю., Эмануэль В.Л. Клиническая значимость мутаций в гене *PIK3CA* в различных молекулярных подтипах рака молочной железы. *Медицинская генетика* 2023; 22(12): 12-19.

**Автор для корреспонденции:** Королева Екатерина Игоревна; **e-mail:** katherinakoroleva@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 30.11.2023

## Clinical significance of PIK3CA mutations in breast cancer subtypes

Koroleva E.I.<sup>1</sup>, Nazarov V.D.<sup>1</sup>, Lapin S.V.<sup>1</sup>, Vladykina A.V.<sup>1</sup>,  
Anisimov S.V.<sup>2</sup>, Shchelkanova I.Yu.<sup>2</sup>, Emanuel V.L.<sup>1</sup>

1 – I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University  
6-8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

2 – National BioService, Ltd  
17A Litovskaya st., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

*PIK3CA* is one of the three most frequently mutated oncogenes in human cancers. The highest rate of mutations is found in breast cancer, endometrial cancer, bladder cancer and some other tumors. Due to integration of PI3K inhibitors in clinical practice, *PIK3CA* testing is necessary for developing treatment strategies for HR-positive HER2-negative patients. However, *PIK3CA* testing may play an important role in understanding and treatment of HER2-positive and triple-negative subtypes as well. We hereby discuss clinical significance of *PIK3CA* mutations in different molecular breast cancer subtypes and possible genetic testing challenges. The article also presents a frequency analysis of different *PIK3CA* mutations in a study of 118 patients.

**Key words:** *PIK3CA*, PI3K inhibitors, breast cancer, alpelisib.

**For citation:** Koroleva E.I., Nazarov V.D., Lapin S.V., Vladykina A.V., Anisimov S.V., Shchelkanova I.Yu., Emanuel V.L. Clinical significance of *PIK3CA* mutations in breast cancer subtypes. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2023; 22(12): 12-19. (In Russ.)

**Corresponding author:** Koroleva E.I.; **e-mail:** katherinakoroleva@mail.ru

**Funding.** The study had no sponsorship.

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Accepted:** 30.11.2023

## Введение

В структуре злокачественных новообразований *PIK3CA* является одним из наиболее часто мутирующих онкогенов. Так, в начале 21 века было проведено несколько исследований, посвященных вероятности обнаружения мутаций гена в образцах рака молочной железы, печени, яичников, легкого, толстой кишки и опухолей головного мозга [1]. В настоящий момент, согласно геномным базам данных (COSMIC, Onco-KB, TCGA, cBioPortal), мутации в гене *PIK3CA* чаще всего встречаются при раке эндометрия (27-45%), молочной железы (29-37%), мочевого пузыря (20-22%), шейки матки (14-26%), яичников (11-16%), колоректальном раке (14-18%), опухолях головы и шеи (7-20%) [2-5].

В настоящий момент наибольшее клиническое значение имеет выявление мутаций гена *PIK3CA* в образцах опухолей молочной железы. Это обусловлено результатами исследования SOLAR-1, опубликованными в 2019 году, где была продемонстрирована эффективность применения ингибитора PI3K алпелисиба в сочетании с фулвестрантом при лечении пациентов с гормонзависимыми опухолями молочной железы, получавших прежде гормональную терапию [6]. При терапии других опухолевых фенотипов роль данной группы препаратов в настоящее время не ясна, а встречаемость мутаций значительно варьирует. Так, наиболее часто мутации в гене *PIK3CA* встречаются среди гормонположительных опухолей (35%), среди HER2-положительных частота мутаций ниже (22-30%) [7], редко они встречаются при трижды негативных опухолях молочной железы (8%) [8]. Примечательно, что в отличие от гормонположительных опухолей, в трижды негативном раке молочной железы преобладают амплификации в гене, а точечные мутации встречаются реже [1]. В целом, распространенность мутаций *PIK3CA* в различных опухолях обуславливает необходимость дальнейшего исследования возможностей воздействия на этот элемент клеточного цикла [9].

## Молекулярно-генетические особенности

Ген *PIK3CA* располагается в локусе 3q26.3 и состоит из 20 экзонов, кодирующих аминокислотную последовательность белка p110 $\alpha$ , служащего каталитической субъединицей фермента фосфатидилинозитол-3-киназы альфа (PI3K $\alpha$ ). Данный фермент является ключевым элементом сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, характерного для большинства клеток организма. Ак-

тивация PI3K $\alpha$  путем воздействия факторов роста на тирозинкиназный рецептор приводит к превращению фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP2) в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3), выполняющий роль вторичного посредника. Путем активации серин/треониновой протеинкиназы (AKT-1), являющейся еще одним центральным компонентом данного сигнального пути, запускается каскад реакций, приводящий к активизации метаболизма, уходу от апоптоза, росту и пролиферации клеток. Подобный эффект при гиперактивности PI3K способствует развитию и прогрессии опухоли [10]. В описанных выше работах было выяснено, что соматические миссенс-мутации, изменяющие активность кодируемого фермента, чаще всего встречаются в каталитическом (экзон 20) и хеликазном (экзон 9) доменах гена. Позже были выделены три наиболее часто встречающиеся («hotspot») мутации. Так, согласно масштабному анализу, наиболее часто в опухолевых образцах выявляются мутации H1047R (35%), E545K (17%), E542K (11%) и H1047L (4%). Другими дефектами, которые могут приводить к повышению активности фермента, являются делеции и амплификации гена *PIK3CA* [11].

В ходе работы, проведенной в НМЦ Минздрава России по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, была проанализирована распространенность мутаций в экзонах 9 и 20 гена *PIK3CA* в 118 образцах опухоли молочной железы в российской популяции. Возраст пациентов и клинико-патоморфологические особенности группы указаны в **таблице**. Для выявления мутаций использовался набор компании EnteroGen (USA), позволяющий выявлять мутации H1047R, E545K, E545Q, E542K и H1047L в опухолевом материале. Исследовалась ДНК, выделенная с использованием наборов ExtractDNA FFPE (Евроген, Россия) из опухолевой ткани, фиксированной формалином и залитой парафином. Все образцы были оценены на наличие опухолевой ткани. В исследование включены образцы с наличием более чем 25% опухолевого материала. У части пациенток проводился сбор клинико-патоморфологических данных для определения возможной взаимосвязи между дефектами гена и особенностями опухоли. Сравнение проводилось по параметрам возраста, стадии и степени дифференцировки с использованием критерия  $\chi^2$ , исходя из уровня статистической значимости  $p < 0,05$ .

Мутации в гене *PIK3CA* были выявлены в 26 образцах ткани, что составило 22% от всех исследуемых опухолей. Распределение конкретных мутаций соответствовало литературным данным: H1047R (65%

от всех мутированных образцов), E542K (15%), E545K (15%) и H1047L (5%). При сравнении клинико-патоморфологических характеристик *PIK3CA*-мутированных и немутированных опухолей статистически значимых различий выявлено не было. Примечательно, что мутации в гене встречались в HER2-мутированных и трижды-негативных опухолях, хотя для оценки их распространенности в данной группе было недостаточно данных, поскольку в данном исследовании не было возможности установить точный фенотип HER2 опухоли методом FISH.

Клинико-патоморфологические характеристики пациенток в зависимости от наличия мутаций указаны в таблице.

#### Клиническое значение мутаций при различных опухолевых подтипах

Мутации в гене *PIK3CA* традиционно ассоциированы с худшим прогнозом и устойчивостью к химиотерапии. Это было продемонстрировано в исследовании SAFIR-02, где распространенность мутаций в образцах метастатического HR+/HER2 рака молочной железы составила 28% (104/364). Стабилизация или объективный ответ на фоне проводимой химиотерапии были достигнуты у 51% пациентов с мутациями *PIK3CA* по сравнению с 69% пациентов без мутации, а медиана общей выживаемости составила 19,6 месяцев против 23,5 месяцев, соответственно. Примечательно, что в группе пациентов с трижды негативным раком молочной железы (распространенность мутаций 10%) взаимосвязь между наличием мутации и ответом на химиотерапию не наблюдалось, а медиана общей выживаемости у пациентов с мутациями была выше (24 мес. в группе *PIK3CA*wt против 14 мес. в группе *PIK3CA*mut). При оценке первоначального гормонального статуса *PIK3CA*-мутированных трижды негативных опухолей было выявлено, что большинство из них до прогрессирования имели статус HR+/HER2-, что подтверждает традиционную связь мутаций *PIK3CA* с люминальным подтипом опухоли [12].

Определение данных мутаций при гормонположительном HER2-отрицательном раке молочной железы позволяет определить возможности терапии метастатического заболевания и входит в рекомендации RUSSCO, ESMO, NCCN. В основе этого лежат результаты упомянутого выше исследования SOLAR-1, в котором изучалась эффективность добавления специфического ингибитора *PIK3CA* алпелисиба к фулвестранту у пациентов с HR+/HER2- метастатическим раком

молочной железы, прежде получавших терапию ароматазными ингибиторами. В группе пациентов с мутациями алпелисиб увеличивал медиану выживаемости без прогрессирования (11 мес. против 5,7 мес.), а также медиану общей выживаемости (39 мес. против 31 мес.) по сравнению с группой, получавшей плацебо. При подгрупповом анализе было выявлено, что алпелисиб значительно увеличивает медиану общей выживаемости у пациентов с метастазами в легкие/печень (37,2 мес. против 22,8 мес.), которые являются, вероятно, группой пациентов с более агрессивным заболеванием. Значимость конкретных мутаций в гене *PIK3CA* в настоящее время не ясна [6]. Существуют данные, что опухоли с мутациями в экзоне 20 H1047\* лучше отвечают на алпелисиб, нежели образования с другими абберациями [13]. В то же время, в исследовании SOLAR-1 не была отмечена разница в клинической эффективности лечения в зависимости от конкретной точковой мутации. В более раннем исследовании BOLERO-2, посвященном лечению гормонзависимого рака молочной железы во второй и последующих линиях комбинацией mTOR ингибитора эверолимуса с эксеместаном, была показана большая беспрогрессивная выживаемость (БПВ) у пациентов, получавших эверолимус, по сравнению с плацебо (медиана БПВ 7,8 против 3,2 месяцев) [14]. В более поздней работе, ретроспективно изучавшей влияние наличия мутаций в тканевых блоках на активность эверолимуса в исследовании BOLERO-2, было выявлено, что мутации в гене *PIK3CA* были ассоциированы с чуть большим риском прогрессирования на фоне эверолимуса по сравнению с плацебо. Однако такое влияние было минимальным: так, отношение рисков (ОР) для wild-type *PIK3CA* составляло 0,37 (95% ДИ 0,25-0,55), а для мутированного – 0,51 (95% ДИ 0,34 – 0,77). При оценке эффективности в зависимости от точковых мутаций было установлено, что преимущество в БПВ было у пациентов с мутациями в экзоне 9 (ОР 0,26; 95% ДИ 0,12 – 0,54) по сравнению с теми, чья опухоль несла мутации в экзоне 20 (ОР 0,56; 95% ДИ 0,31 – 1,00) [15]. Аналогичная работа, посвященная влиянию наличия мутаций *PIK3CA* в циркулирующей ДНК у участников исследования BOLERO-2, показала схожие результаты: медианы БПВ у пациентов с мутациями *PIK3CA* и без них различались незначительно (ОР 0,43 и 0,37, соответственно). При анализе точковых мутаций также выраженных различий в медианах БПВ не отмечалось (*PIK3CA* H1047R (ОР 0,37) и E545K/E542K (ОР 0,30)). Примечательно, что в группе плацебо у пациентов с мутациями E545K/E542K отмечалась более низкая медиана беспрогрессивной

(2,22 против 2,96 мес.) и общей выживаемости (13,77 против 29,67 мес.) по сравнению с wild-type *PIK3CA*, что может свидетельствовать о влиянии мутаций в хеликазном домене на резистентность к гормональной терапии. Однако следует учитывать, что в данный анализ входило малое число пациентов [16].

В других подтипах рака молочной железы роль мутаций в гене *PIK3CA* остается предметом исследований. Так, субъединица p110a, кодируемая геном *PIK3CA*, критически значима для развития HER2-положительного рака молочной железы, поскольку работа сигнального пути, запускаемого с рецептора HER2, начинается именно с этой молекулы [17]. В исследованиях на

животных мыши с «выключенным» геном *pik3ca* были полностью устойчивы к искусственному HER2-опосредованному канцерогенезу [18], а у мышей, в опухоли которой сочетались гиперэкспрессия HER2 и активирующие мутации в гене *pik3ca*, заболевание развивалось быстрее, чем у HER2-положительных без мутаций [19]. В исследовании на клеточных линиях было показано, что сигнальный путь PI3K является основным модулятором чувствительности к анти-HER2 терапии трастузумабом. *In vitro* *pik3ca*-мутированные клетки резистентны к трастузумабу и демонстрируют фосфорилирование АКТ несмотря на воздействие препарата [20]. *In vivo* опухоли с мутацией *pik3ca* стремительно растут

**Таблица.** Клинико-патоморфологические особенности в зависимости от наличия мутаций

**Table.** Clinical and pathomorphological features depending on the presence of mutations

	Всего		<i>PIK3CA</i> mut		<i>PIK3CA</i> wt		p value
	n	%	n	%	n	%	
<b>Возраст</b>							p = 0,7541
<60	25	21	4	15	21	23	
>=60	40	34	8	31	32	35	
неизвестно	53	45	14	54	39	42	
<b>Стадия</b>							p = 0,7093
I-II	43	36	11	42	32	34	
III-IV	10	9	2	8	10	11	
Неизвестно	65	55	13	50	52	55	
<b>Grade</b>							p = 0,2068
1	12	10	1	4	11	12	
2	53	45	12	46	41	45	
3	40	34	13	50	27	29	
неизвестно	13	11	0	0	13	14	
<b>Фенотип</b>							n/a
HR+HER2-	33	28	5	19	28	30	
HR- HER2 3+	4	3	2	8	2	2	
HR- HER2 2+	4	4	1	4	3	3	
ТНPMЖ	9	9	3	12	6	7	
Неизвестно	68	68	15	58	53	58	

**Примечание:** *PIK3CA*mut = *PIK3CA* mutated – образцы с мутациями *PIK3CA*, *PIK3CA*wt = *PIK3CA* wild-type – образцы без мутаций *PIK3CA*, HR+HER2- – гормонположительный HER2-отрицательный рак молочной железы; HR-HER2 3+ – гормонотрицательный HER2-положительный рак молочной железы с повышенной экспрессией HER2; HR-HER2 2+ – гормонотрицательный HER2-положительный рак молочной железы с умеренной экспрессией HER2; ТНPMЖ – трижды негативный рак молочной железы.

**Note:** *PIK3CA*mut = *PIK3CA* mutated – samples with *PIK3CA* mutations, *PIK3CA*wt = *PIK3CA* wild-type – samples without *PIK3CA* mutations, HR+HER2- – hormone-positive HER2-negative breast cancer; HR-HER2 3+ – hormone-negative HER2-positive breast cancer with increased expression of HER2; HR-HER2 2+ – hormone-negative HER2-positive breast cancer with moderate expression of HER2; TNBC is triple negative breast cancer.

несмотря на воздействие трастузумаба, пертузумаба или тирозинкиназного ингибитора HER2 лапатиниба. Эта устойчивость преодолевается добавлением ингибиторов PI3K [19]. Примечательно, что в отличие от других таргетных препаратов, трастузумаб эмтанзин сохраняет свою активность в *PIK3CA*-мутированных опухолях, что связано с реализацией его эффекта путем прицельной «доставки» к клетке цитостатика, работающего независимо от сигнального пути [21]. В клинических исследованиях было показано, что наличие мутации *PIK3CA* снижало эффективность терапии раннего рака молочной железы. Так, в нескольких исследованиях, посвященных неoadъювантной терапии, было отмечено снижение частоты полного лечебного патоморфоза у пациентов с мутацией *PIK3CA* по сравнению с пациентами с диким типом опухоли [22–24]. В адъювантной терапии также отмечен тренд в сторону снижения эффективности лечения при наличии мутации, как было продемонстрировано в работе, посвященной оценке предиктивных и прогностических биомаркеров у пациентов, включенных в исследование APHINITY (OP 1,35; 95% ДИ 1,01 – 1,79) [25]. Однако как и в описанных выше исследованиях на мышах, трастузумаб эмтанзин в адъювантном режиме был эффективен вне зависимости от мутационного статуса опухоли. Это было показано при анализе биомаркеров в исследовании KATHERINE, в котором проводилось сравнение трастузумаба эмтанзина с трастузумабом в адъювантном режиме у пациентов с резидуальной опухолью [26]. Похожие данные были получены и в работах, посвященных метастатическому раку молочной железы. Так, в исследовании CLEOPATRA, где изучалась эффективность добавления пертузумаба к стандартной терапии у пациентов с метастатическим заболеванием в сравнении с плацебо, у пациентов с мутациями *PIK3CA* выживаемость без прогрессирования была ниже как в контрольной (медиана 8,6 мес. против 13,8 мес.), так и в экспериментальной группах (медиана 12,5 мес. против 21,8 мес.) [27]. Эффективность трастузумаба эмтанзина по сравнению с другой анти-HER2 терапией была показана в исследовании EMILIA, где данный препарат сравнивался со схемой лапатиниб+капецитабин у пациентов с метастатическим раком молочной железы. Согласно результатам, при наличии мутаций отмечалось уменьшение как медианы БПВ (медиана 4,3 мес. при *PIK3CAmut* против 6,4 мес. при *PIK3CAwt*), так и медианы общей выживаемости (медиана 17,3 мес. при *PIK3CAmut* против 27,8 мес. при *PIK3CAwt*) у пациентов, получавших лечение по схеме лапатиниб+капецитабин. Однако у пациентов в группе трастузумаба эмтанзина такой закономерности

не отмечалось (медиана БПВ 10,9 мес. при *PIK3CAmut* против 9,8 мес. при *PIK3CAwt*; медиана общей выживаемости не достигнута) [28]. Таким образом, несмотря на эффективность трастузумаба эмтанзина у пациентов с *PIK3CA* мутированным HER2-положительным раком молочной железы, большинство анти-HER2 препаратов значительно снижают свою активность в таких условиях. Следовательно, возникает необходимость изучения возможности применения комбинированной терапии, состоящей из анти-HER2 препарата и ингибитора PI3K. В исследовании NeoPHOEBE, посвященном анализу активности неoadъювантного пан-PI3K-ингибитора бупарлисиба в HER2-положительных опухолях молочной железы, терапия сопровождалась выраженной токсичностью и статистически значимая эффективность не была достигнута, однако количество пациентов с *PIK3CA* мутациями было небольшим [29]. В исследовании I фазы, где проводилось изучение активности алпелисиба в комбинации с трастузумабом эмтанзином у пациентов с метастатическим раком молочной железы, ранее получавших лечение таксанами и анти-HER2 препаратами, частота объективных ответов составила 43%, а частота клинической эффективности (вычисляется как процент пациентов, у которых был достигнут полный ответ + частичный ответ + стабилизация более 6 месяцев) составила 71%. При анализе результатов в зависимости от предшествующей терапии было выявлено, что частота клинической эффективности у пациентов, ранее уже получавших трастузумаб эмтанзин, составила 60% [30]. Несмотря на сравнительно более высокую активность данного препарата у пациентов с *PIK3CA* мутированными опухолями, активация данного пути также может играть роль в формировании устойчивости, а добавление ингибиторов PI3K может способствовать ее преодолению. В описанной работе около 50% пациентов имели мутацию *PIK3CA*, однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности комбинаций в данной группе.

Высокая агрессивность заболевания и почти десятипроцентная встречаемость мутаций в гене *PIK3CA* вызывают интерес к проблеме применения ингибиторов PI3K в трижды-негативном раке молочной железы. Впрочем, результаты последних исследований III фазы пока не позволяют рассматривать их как возможную опцию лечения. Так, в исследовании BELLE-4 изучалась эффективность комбинации пан-PI3K-ингибитора бупарлисиба с паклитакселом или плацебо у пациентов с HER2-негативным раком молочной железы, при этом доля пациентов с трижды-негативной опухолью составила 25%. В общей выборке бупарлисиб не увеличи-

вал выживаемость без прогрессирования по сравнению с группой контроля (8,0 мес. против 9,2 мес., соответственно). При оценке эффективности в группе трижды-негативного рака молочной железы было показано отрицательное влияние ингибитора PI3K на выживаемость без прогрессирования (5,5 мес в группе бупарлисиба против 9,3 мес в группе плацебо). Кроме того, частота возникновения серьезных побочных эффектов в группе бупарлисиба была статистически выше (30,2% против 20,9%), также была выше частота преждевременной отмены терапии вследствие выраженной токсичности [31]. Другое исследование II фазы, в рамках которого проводилась монотерапия бупарлисибом у пациентов с трижды-негативным раком молочной железы, также не показало его эффективность [32]. Описанные результаты позволили предположить, что в патогенезе и формировании химиорезистентности трижды-негативного рака молочной железы каскадный путь PI3K играет неясную роль, и доминирующий вклад вносят другие молекулярные маркеры.

#### **Проблема диагностики и клиническое значение множественных мутаций**

Одобренная FDA панель комплексного генетического исследования Therascreen, которая направлена на выявление 11 точковых замен в гене *PIK3CA*, позволяет обнаружить 72% возможных мутаций. Данная панель была валидирована в исследовании SOLAR-1, на основании которого в клиническую практику был введен алпелисиб. В связи с этим возникает вопрос об эффективности данного препарата при мутациях в гене *PIK3CA*, выявленных более чувствительными методами, основанными на секвенировании. Например, мутация N345K составляет около 5,5% всех мутаций в гене *PIK3CA*, но не включена в панель Therascreen. По данным COSMIC и OncoKB [2,3], данная мутация является патогенной и ассоциирована с увеличением активности фермента. Другая мутация, E726K, самостоятельно проявляет умеренную онкогенную активность, однако в сочетании с другой hot-spot мутацией синергически усиливает ее эффект [33]. В целом, при наличии двух и более мутаций характерно сочетание «выраженно онкогенной мутации» E542, E545, H1047 и «умеренно онкогенной» E453, E726, или M1043.

Проблема клинического значения множественных мутаций в гене *PIK3CA* в настоящее время изучается. В упомянутом выше исследовании Martínez-Sáez с соавт., посвященном распространенности мутаций в образцах

рака молочной железы, 87,5% пациентов имели одиночную мутацию, 11,8% — две, 0,7% — более двух [11]. В целом, пациенты с двойными мутациями составляют около 4% всех пациентов с раком молочной железы и 12% от *PIK3CA*-мутированного рака молочной железы. Частота встречаемости мутаций в группе гормонположительного рака молочной железы выше, чем среди других подтипов (15,4% против 5,4%). Примечательно, что в данном исследовании у пациентов с 2 и более мутациями при использовании панели Therascreen у 78% была бы выявлена лишь 1 мутация, у 17% не были бы выявлены мутации вообще, и лишь у 5% исследование указало бы на наличие 2 и более мутаций [11]. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость в исследованиях не зависела от количества мутаций, однако в ходе опытов на клеточных линиях было продемонстрировано усиление сигналинга по PI3K пути, что проявлялось увеличением фосфорилирования AKT, PRAS40 и S6 [34]. В исследовании SANDPIPER, в котором сравнивалась эффективность PI3K-ингибитора таселисиба против плацебо в комбинации с фулвестрантом у пациентов с метастатическим гормонположительным раком молочной железы, распространенность двух и более мутаций составила 19%. По результатам исследования было показано, что частота объективных ответов у *PIK3CA*-мутированных опухолей составила 20,3% в группе таселисиба против 9,7% в группе плацебо. При этом, в группе с одиночными мутациями частота объективных ответов на таселисиб составляла 18,1% против 10,0% в группе плацебо, и разница не была статистически значимой ( $p=0,09$ ). В группе же с двумя и более мутациями, напротив, различие было более значительным и соответствовало критерию статистической значимости — 30,2% против 8,7%, соответственно ( $p=0,049$ ). Это подтверждает более высокую эффективность PI3K-ингибиторов у пациентов с множественными мутациями гена *PIK3CA*, однако требует дополнительного изучения [35].

#### **Выводы**

За счет развития таргетной терапии обнаружение мутаций в гене *PIK3CA* приобрело важное клиническое значение, и проводимые в настоящий момент исследования, вероятно, позволят использовать ингибиторы PI3K в лечении не только рака молочной железы, но и других видов злокачественных новообразований. В то же время, за счет высокой опухолевой гетерогенности возможность расширения показаний к таргетным препаратам в терапии рака молочной железы также является предметом пристального изучения.

В частности, одним из насущных вопросов является их потенциальная роль в преодолении резистентности к другим видам терапии HER2-положительного и трижды-негативного рака молочной железы в связи с относительно высокой частотой их обнаружения в данных молекулярных подтипах. Эта закономерность подтверждается и в проведенном нами исследовании, на примере небольшой выборки демонстрирующем соответствующую литературным данным частоту встречаемости конкретных мутаций *PIK3CA* в различных опухолевых фенотипах.

### Литература/References

- Willis O., Choucair K., Alloghbi A., et al. *PIK3CA* gene aberrancy and role in targeted therapy of solid malignancies. *Cancer Gene Ther.* 2020;27(9):634-644. doi:10.1038/s41417-020-0164-0
- Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: the Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(D1):D941-D947. doi:10.1093/nar/gky1015
- Chakravarty D., Gao J., Phillips S.M., et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precis Oncol.* 2017;2017:PO.17.00011. doi:10.1200/PO.17.00011
- Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein J.N., Collisson E.A., et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet.* 2013;45(10):1113-1120. doi:10.1038/ng.2764
- Cerami E., Gao J., Dogrusoz U., et al. The cBio cancer genomics portal: an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data [published correction appears in *Cancer Discov.* 2012 Oct;2(10):960]. *Cancer Discov.* 2012;2(5):401-404. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0095
- André F., Ciruelos E., Rubovszky G., et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904
- Saal L.H., Holm K., Maurer M., et al. *PIK3CA* mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res.* 2005;65(7):2554-2559. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3913
- Stemke-Hale K., Gonzalez-Angulo A.M., Lluch A., et al. An integrative genomic and proteomic analysis of *PIK3CA*, *PTEN*, and *AKT* mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 2008;68(15):6084-6091. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-6854
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. doi:10.1038/nature11412
- Karakas B., Bachman K.E., Park B.H. Mutation of the *PIK3CA* oncogene in human cancers. *Br J Cancer.* 2006;94(4):455-459. doi:10.1038/sj.bjc.6602970
- Martínez-Sáez O., Chic N., Pascual T., et al. Frequency and spectrum of *PIK3CA* somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):45. Published 2020 May 13. doi:10.1186/s13058-020-01284-9
- Mosele F., Stefanovska B., Lusque A., et al. Outcome and molecular landscape of patients with *PIK3CA*-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-386. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.006
- Mayer I.A., Abramson V.G., Formisano L., et al. A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3K $\alpha$ -Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(1):26-34. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0134
- Baselga J., Campone M., Piccart M., et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-529. doi:10.1056/NEJMoa1109653
- Hortobagyi G.N., Chen D., Piccart M., et al. 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.* 2016;34(5):419-426. doi:10.1200/JCO.2014.60.1971
- Moynahan M.E., Chen D., He W., et al. Correlation between *PIK3CA* mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR+, HER2- advanced breast cancer: results from BOLERO-2. *Br J Cancer.* 2017;116(6):726-730. doi:10.1038/bjc.2017.25
- Rasti A.R., Guimaraes-Young A., Datko F., Borges V.F., Aisner D.L., Shagisultanova E. *PIK3CA* Mutations Drive Therapeutic Resistance in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2100370. doi:10.1200/PO.21.00370
- Utermark T., Rao T., Cheng H., et al. The p110 $\alpha$  and p110 $\beta$  isoforms of PI3K play divergent roles in mammary gland development and tumorigenesis. *Genes Dev.* 2012;26(14):1573-1586. doi:10.1101/gad.191973.112
- Hanker A.B., Pfefferle A.D., Balko J.M., et al. Mutant *PIK3CA* accelerates HER2-driven transgenic mammary tumors and induces resistance to combinations of anti-HER2 therapies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(35):14372-14377. doi:10.1073/pnas.1303204110
- Berns K., Horlings H.M., Hennessy B.T., et al. A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2007;12(4):395-402. doi:10.1016/j.ccr.2007.08.030
- Baselga J., Lewis Phillips G.D., Verma S., et al. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [published correction appears in *Clin Cancer Res.* 2018 Nov 1;24(21):5486]. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3755-3763. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2499
- Bianchini G., Kiermaier A., Bianchi G.V., et al. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):16. doi:10.1186/s13058-017-0806-9
- Seo Y., Park Y.H., Ahn J.S., et al. *PIK3CA* Mutations and Neoadjuvant Therapy Outcome in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: A Sequential Analysis. *J Breast Cancer.* 2018;21(4):382-390. doi:10.4048/jbc.2018.21.e48
- Majewski I.J., Nuciforo P., Mitterpergher L., et al. *PIK3CA* mutations are associated with decreased benefit to neoadjuvant human epidermal growth factor receptor 2-targeted therapies in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(12):1334-1339. doi:10.1200/JCO.2014.55.2158
- Krop I.E., Paulson J., Campbell C., et al. Genomic correlates of response to adjuvant trastuzumab (H) and pertuzumab (P) in HER2+ breast cancer (BC): biomarker analysis of the APHINITY trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl 15):1012. doi:10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.1012.
- Denkert C., Lambertini C., Fasching P.A., et al. Biomarker Data from the Phase III KATHERINE Study of Adjuvant T-DM1 versus Trastuzumab for Residual Invasive Disease after Neoadjuvant Therapy for HER2-Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2023;29(8):1569-1581. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-1989

27. Baselga J., Cortés J., Im S.A., et al. Biomarker analyses in CLEOPAT-RA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3753-3761. doi:10.1200/JCO.2013.54.5384
28. Baselga J., Lewis Phillips G.D., Verma S., et al. Relationship between Tumor Biomarkers and Efficacy in EMILIA, a Phase III Study of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer [published correction appears in Clin Cancer Res. 2018 Nov 1;24(21):5486]. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3755-3763. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2499
29. Loibl S., de la Pena L., Nekljudova V., et al. Neoadjuvant buparlisib plus trastuzumab and paclitaxel for women with HER2+ primary breast cancer: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase II trial (NeoPHOEBE). *Eur J Cancer.* 2017;85:133-145. doi:10.1016/j.ejca.2017.08.020
30. Jain S., Shah A.N., Santa-Maria C.A., et al. Phase I study of alpelisib (BYL-719) and trastuzumab emtansine (T-DM1) in HER2-positive metastatic breast cancer (MBC) after trastuzumab and taxane therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(2):371-381. doi:10.1007/s10549-018-4792-0
31. Martín M., Chan A., Dirix L., et al. A randomized adaptive phase II/III study of buparlisib, a pan-class I PI3K inhibitor, combined with paclitaxel for the treatment of HER2- advanced breast cancer (BELLE-4). *Ann Oncol.* 2017;28(2):313-320. doi:10.1093/annonc/mdw562
32. Garrido-Castro A.C., Saura C., Barroso-Sousa R., et al. Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):120. Published 2020 Nov 2. doi:10.1186/s13058-020-01354-y
33. Gymnopoulos M., Elsliger M.A., Vogt P.K. Rare cancer-specific mutations in *PIK3CA* show gain of function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(13):5569-5574. doi:10.1073/pnas.0701005104
34. Vasan N., Razavi P., Johnson J.L., et al. Double *PIK3CA* mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3K $\alpha$  inhibitors. *Science.* 2019;366(6466):714-723. doi:10.1126/science.aaw9032
35. Dent S., Cortés J., Im Y.H., et al. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, *PIK3CA*-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol.* 2021;32(2):197-207. doi:10.1016/j.annonc.2020.10.596