

Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование

Т.Н. Соколова^{✉1}, Т.И. Соловьева¹, С.Н. Алексахина^{1,2}, Г.А. Янус^{1,2}, А.Ю. Горяинова³, М.И. Глузман^{4,5}, Р.В. Орлова^{4,5}, А.И. Стукань³, Р.А. Зуков⁶, А.В. Зюзюкина⁶, Ю.Н. Мурунова⁷, А.В. Султанбаев⁸, Е.Н. Воробьева⁹, Л.М. Михеевич⁴, В.Н. Пылив¹⁰, А.Н. Лысенко¹¹, З.К. Хачмамук³, А.Е. Козлов¹², С.Ю. Бахарев¹³, Ш.Г. Парсян⁴, Е.И. Россоха¹³, Л.Д. Осидзе⁴, И.С. Шумская¹⁴, А.В. Агаева¹⁵, Т.А. Касмынина¹⁶, В.В. Клименко¹, К.Т. Ахметгареева¹⁷, А.А. Вахитова^{4,5}, М.Д. Чакхчиева¹⁸, В.Н. Дмитриев¹⁹, Я.И. Бакшун²⁰, А.Е. Васильев²¹, Д.Д. Гасымлы²², Н.А. Кравченко²³, Д.А. Максимов²⁴, А.И. Нестерова^{25,26}, И.О. Шарвашидзе⁴, К.Х. Гадзаова²⁷, Г.Г. Рахманкулова¹⁵, З.М. Хамгоков²⁸, И.К. Амирханова²⁹, Л.В. Бембеева⁴, В.И. Владимиров³⁰, О.Л. Петренко³¹, Н.Г. Рускова²⁰, Е.Л. Серикова⁴, К.С. Субботина³², С.А. Ткаченко³³, В.Л. Чанг³⁴, С.П. Эрдниев³⁵, В.С. Барбара³⁶, А.В. Василевская³⁷, Ю.В. Михеева^{5,38}, Н.О. Попова³⁹, Е.П. Старцева¹⁵, А.В. Фатеева⁴⁰, Д.Ю. Юкальчук²³, А.А. Гречкина⁴⁰, Х.С. Мусаева⁴¹, С.В. Одинцова⁴², А.С. Стельмах⁴³, П.И. Хабибулаева⁴¹, А.Г. Хлобыстина⁴, К.А. Швайко⁴⁴, Е.А. Басова¹⁶, И.А. Богомолова¹⁷, М.Б. Болиева²⁷, В.Е. Гольдберг³⁹, М.В. Кибишева²⁸, К.В. Меньшиков⁸, Д.В. Рязанов⁴⁵, М.Л. Степанова⁴⁶, Я.А. Удалова⁴⁷, А.В. Шкрадюк⁴⁸, Я.С. Чапко¹⁵, А.А. Щукина¹², И.М. Хабриев⁴⁹, Д.В. Киртбая⁵⁰, А.М. Дегтярев⁵⁰, А.А. Епхийев²⁷, Я.А. Тюгина⁵¹, М.А. Мурачуев⁵², А.В. Того^{1,2}, А.Г. Иевлева^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2,53}

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁴СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия;

⁷БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия;

⁸ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа, Россия;

⁹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;

¹⁰БУ Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия;

¹¹ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

¹²ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;

¹³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

Информация об авторах / Information about the authors

✉Соколова Татьяна Николаевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: stretanya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0537-7478

Соловьева Татьяна Ильинична – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: tatab0x@yandex.ru

Алексахина Светлана Николаевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: abyshevasv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Янус Григорий Аркадьевич – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

Горяинова Алла Юрьевна – зав. координационным отд. лекарственного обеспечения, врач-онколог ГБУЗ КОД №1. E-mail: mashelueva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7127-7945

Глузман Марк Игоревич – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД, доц. каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: lok2008@list.ru; ORCID: 0000-0002-8965-8364

Орлова Рашида Вахидовна – д-р мед. наук, проф., главный специалист по клин. онкологии, врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД, зав. каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ. E-mail: orlova_rashida@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4447-9458

Стукань Анастасия Игоревна – канд. мед. наук, врач-онколог координационного отд. лекарственного обеспечения ГБУЗ КОД №1. E-mail: joliet86@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0698-7710

Зуков Руслан Александрович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

Зюзюкина Алена Владимировна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

Мурунова Юлия Николаевна – канд. мед. наук, врач-онколог БУ «Сургутская окружная клиническая больница». E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Султанбаев Александр Валерьевич – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКОД. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

✉Tatyana N. Sokolova – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: stretanya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0537-7478

Tatyana I. Solov'eva – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: tatab0x@yandex.ru

Svetlana N. Aleksakhina – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: abyshevasv@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Grigori A. Janus – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

Alla Yu. Goryainova – Department Head, oncologist, Clinical Oncological Dispensary №1. E-mail: mashelueva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7127-7945

Mark I. Gluzman – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg University. E-mail: lok2008@list.ru; ORCID: 0000-0002-8965-8364

Rashida V. Orlova – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg University. E-mail: orlova_rashida@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4447-9458

Anastasiya I. Stukan' – Cand. Sci. (Med.), Clinical Oncological Dispensary №1. E-mail: joliet86@bk.ru; ORCID: 0000-0002-0698-7710

Ruslan A. Zukov – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenevskii Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: zukov_rus@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7210-3020

Alena V. Zyuzukina – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenevskii Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: alena-vz@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6758-4800

Yulia N. Murunova – Cand. Sci. (Med.), Surgut District Clinical Hospital. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Aleksandr V. Sultanbaev – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncology Dispensary. E-mail: rkodrb@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0996-5995

- ¹⁴ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;
- ¹⁵ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;
- ¹⁶ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия;
- ¹⁷ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской радиологии и онкологии» ФМБА России, Димитровград, Россия;
- ¹⁸ГБУ «Республиканский онкологический диспансер им. Г.М. Веджижева», Плиево, Россия;
- ¹⁹ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия;
- ²⁰ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;
- ²¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия;
- ²²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
- ²³ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;
- ²⁴ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;
- ²⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;
- ²⁶ОГАОУ ВО «Казанский (приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;
- ²⁷ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия;
- ²⁸ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;
- ²⁹ГБУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда, Россия;
- ³⁰ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск, Россия;
- ³¹ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», Калининград, Россия;
- ³²ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск, Россия;
- ³³ГБУЗ КО «Калужский областной клинический онкологический диспансер», Калуга, Россия;
- ³⁴ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;
- ³⁵ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁶ГБУЗ КО «Областная клиническая больница», Калининград, Россия;
- ³⁷ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия;
- ³⁸СПб ГБУЗ «Клиническая больница Свяителя Луки», Санкт-Петербург, Россия;
- ³⁹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск, Россия;
- ⁴⁰ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;
- ⁴¹ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия;
- ⁴²ООО «ЕвроСитиКлиник», Санкт-Петербург, Россия;
- ⁴³ОГБУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер», Мурманск, Россия;
- ⁴⁴ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;
- ⁴⁵ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань, Россия;
- ⁴⁶ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;
- ⁴⁷ГБУ РО «Онкологический диспансер», Таганрог, Россия;
- ⁴⁸ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер им. В.М. Ефетова», Симферополь, Россия;
- ⁴⁹ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Назрань, Россия;
- ⁵⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;
- ⁵¹ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;
- ⁵²ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», Махачкала, Россия;
- ⁵³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

Воробьева Елена Николаевна – врач-онколог ГБУЗ ЧОКЦияМ.
E-mail: vorobeve.elena.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2317-9691

Михаевич Леонид Михайлович – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД.
E-mail: 9119484518m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0029-7441

Пылив Виктория Николаевна – врач-онколог БУ «Окружная клиническая больница».
E-mail: 7777@86.ru; ORCID: 0000-0003-0475-0872

Лысенко Анна Николаевна – врач-онколог ГБУЗ СК СККОД. E-mail: anyutadoctor@yandex.ru

Хачмамук Зарема Казбековна – врач-онколог диспансерно-поликлинического отд-ния ГБУЗ КОД №1. E-mail: zarema2332@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7745-4631

Козлов Андрей Евгеньевич – врач-онколог ГУЗ ТОКОД. E-mail: andrei.kozlov88@gmail.com

Бахарев Сергей Юрьевич – зав. отд-нием патологической анатомии, врач-патологоанатом КГБУЗ АКОД. E-mail: bachero@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0429-8804

Парсян Шаген Гарегинович – врач-онколог ГБУЗ ГКОД. E-mail: shah-parsian@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1557-3736

Россоха Елена Ивановна – канд. мед. наук, зав. отд-нием дневного стационара КГБУЗ АКОД. E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Осидзе Лери Джамалович – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: dlinniiparahod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2500-7730

Elena N. Vorobeve – oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: vorobeve.elena.doc@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2317-9691

Leonid M. Mikhaevich – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: 9119484518m@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0029-7441

Victoria N. Pyliv – oncologist, District Clinical Hospital. E-mail: 7777@86.ru; ORCID: 0000-0003-0475-0872

Anna N. Lysenko – oncologist, Regional Oncological Dispensary. E-mail: anyutadoctor@yandex.ru

Zarema K. Khachmamuk – oncologist, Clinical Oncological Dispensary №1.
E-mail: zarema2332@icloud.com; ORCID: 0000-0001-7745-4631

Andrey E. Kozlov – oncologist, Tula Regional Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: andrei.kozlov88@gmail.com

Sergey Yu. Bakharev – Department Head, pathologist, Altai Regional Oncological Dispensary.
E-mail: bachero@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0429-8804

Shahen G. Parsyan – oncologist, City Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: shah-parsian@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1557-3736

Elena I. Rossokha – Cand. Sci. (Med.), Altai Regional Oncological Dispensary.
E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Leri D. Osidze – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: dlinniiparahod@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2500-7730

Аннотация

Обоснование. В 2020 г. рак молочной железы (РМЖ) вышел на первое место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Наиболее частой разновидностью РМЖ являются положительные по гормональным рецепторам HER2-отрицательные (HR+ HER2-) опухоли, в 25–40% которых обнаруживаются мутации в онкогене *PIK3CA*, кодирующем каталитическую субъединицу белка PI3K. Такие новообразования поддаются лечению комбинацией фулвестранта и ингибитора PI3K аллелисиба. Известно, что мутации *PIK3CA* оказывают влияние на множество характеристик опухолевой клетки и демонстрируют ассоциации с разными клинико-биологическими параметрами РМЖ.

Цель. Дать характеристику частоты и спектра мутаций *PIK3CA* у российских пациенток с HR+/HER2- распространенным РМЖ, а также изучить ассоциации мутаций *PIK3CA* с клинико-морфологическими параметрами опухоли.

Материалы и методы. В образцах опухолевой ткани 694 пациенток с HR+ HER2- первично метастатическим или рецидивирующим РМЖ, получавших любую линию противоопухолевой терапии в период с декабря 2020 по июнь 2021 г. в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации, были проанализированы экзоны 7, 9 и 20 гена *PIK3CA*. Для поиска мутаций использовали высокоточный анализ кинетики плавления ПЦР-амплификата, аллель-специфическую ПЦР, секвенирование по методу Сэнгера и цифровую капельную ПЦР. Сравнение частоты мутаций в разных подгруппах РМЖ было выполнено с помощью точного критерия Фишера. У-критерий Манна-Уитни применяли для сравнения возраста на момент постановки диагноза у пациенток с разными статусами *PIK3CA*. Для анализа связи статуса *PIK3CA* и степени дифференцировки опухоли применяли тест Кохрана-Армитажа для линейных трендов. Разграничение на люминальный А и люминальный В экспрессионный подтип выполняли при помощи суррогатных иммуногистохимических маркеров согласно рекомендациям St.-Gallen (2013).

Результаты. Мутации выявлены в 220/694 (32%) случаях HR+/HER2- распространенного РМЖ. На три наиболее частые миссенс-замены в гене *PIK3CA* (p.E542K, p.E545K и p.H1047R) пришлось 190/220 (86%) мутаций. Обнаружены ассоциации мутаций *PIK3CA* с люминальным А подтипом РМЖ, низким индексом пролиферации, малым размером первичной опухоли, отсутствием признаков наследственного рака. Обнаружена ассоциация мутаций киназного домена *PIK3CA* (p.H1047R) с необычно поздними рецидивами местно-распространенных РМЖ и с неславянским этническим происхождением пациенток.

Заключение. Частота и спектр мутаций *PIK3CA* в российской популяции в целом совпадают с данными крупных мировых исследований. Особенности распределения повреждений *PIK3CA* в неславянских этнических группах нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: рак молочной железы, HR+/HER2- рак молочной железы, подтипы рака молочной железы, PI3K, *PIK3CA*, скрининг, аллелисиб, клинико-морфологические параметры опухоли

Для цитирования: Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н., Янус Г.А., Горяинова А.Ю., Глузман М.И., Орлова Р.В., Стукань А.И., Зуков Р.А., Зюзюкина А.В., Мурунова Ю.Н., Султанбаев А.В., Воробьева Е.Н., Михеевич Л.М., Пылиев В.Н., Лысенко А.Н., Хачмамак З.К., Козлов А.Е., Бахарев С.Ю., Парсян Ш.Г., Россоха Е.И., Осидзе Л.Д., Шумская И.С., Агаева А.В., Касмынина Т.А., Клименко В.В., Ахметгареева К.Т., Вахитова А.А., Чахкиева М.Д., Дмитриев В.Н., Бакшун Я.И., Васильев А.Е., Гасымлы Д.Д., Кравченко Н.А., Максимов Д.А., Нестерова А.И., Шарвашидзе И.О., Гадзаова К.Х., Рахманкулова Г.Г., Хамгоков З.М., Амирханова И.К., Бембеева Л.В., Владимиров В.И., Петренко О.Л., Рускова Н.Г., Серикова Е.Л., Субботина К.С., Ткаченко С.А., Чанг В.Л., Эрдниев С.П., Барбара В.С., Василевская А.В., Михеева Ю.В., Попова Н.О., Старцева Е.П., Фатеева А.В., Юкальчук Д.Ю., Гречкина А.А., Мусаева Х.С., Одинцова С.В., Стельмах А.С., Хабибулаева П.И., Хлобыстина А.Г., Швайко К.А., Басова Е.А., Богомолова И.А., Болиева М.Б., Гольдберг В.Е., Кибишева М.В., Меньшиков К.В., Рязанов Д.В., Степанова М.Л., Удалова Я.А., Шкрадюк А.В., Чапко Я.С., Шукина А.А., Хабриев И.М., Киртбая Д.В., Дегтярев А.М., Епхивев А.А., Тюгина Я.А., Мурачуев М.А., Того А.В., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование. Современная Онкология. 2022;24(1):12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435

Информация об авторах / Information about the authors

Шумская Ирина Сергеевна – врач-онколог, рук. химиотерапевтической службы стационара №1 ГБУЗ НО НОКОД. E-mail: medicanns@mail.ru

Агаева Анна Викторовна – зав. патологоанатомическим отд-нием ГБУ АО АКОД. E-mail: agaeva@onko29.ru; ORCID: 0000-0002-6121-274X

Касмынина Татьяна Александровна – врач-онколог ОГБУЗ «Онкологический диспансер»

Клименко Вероника Викторовна – канд. мед. наук, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: veronika30081987@mail.ru

Ахметгареева Камила Тагировна – врач-онколог ФГБУ ФНЦРиО. E-mail: dr.camilaahmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Вахитова Альмира Альбердовна – аспирант каф. онкологии медицинского фак-та ФГБОУ ВПО СПбГУ, врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: alberdovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1321-3657

Чахкиева Мадина Джабраиловна – врач-онколог ГБУ «РОД им. Г.М. Ведзиева». E-mail: nurulnabi77@mail.ru

Дмитриев Вадим Николаевич – д-р мед. наук, врач-онколог, зав. отд-нием химиотерапии ОГБУЗ БОД. E-mail: vadd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5523-5718

Бакшун Яна Игоревна – врач-онколог ОГБУЗ КОД. E-mail: mikobacteria@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8584-6299

Васильев Алексей Евгеньевич – врач-онколог, химиотерапевт ГБУЗ ООКОД. E-mail: orenonco.vasiliev@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0385-6798

Гасымлы Дюня Джамил кызы – врач-онколог КГБУЗ «ККОД им. А.И. Крыжановского». E-mail: dgasymlly@gmail.com

Irina S. Shumskaya – oncologist, Head of the chemotherapy service, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: medicanns@mail.ru

Anna V. Agaeva – Department Head, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary. E-mail: agaeva@onko29.ru; ORCID: 0000-0002-6121-274X

Tatiana A. Kasmylnina – oncologist, Oncological Dispensary

Veronika V. Klimenko – Cand. Sci. (Med.), Petrov National Research Center of Oncology. E-mail: veronika30081987@mail.ru

Kamila T. Akhmetgareeva – oncologist, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology. E-mail: dr.camilaahmetgareeva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0773-1239

Almira A. Vakhitova – Graduate Student, Saint Petersburg University, City Clinical Oncology Dispensary. E-mail: alberdovna@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1321-3657

Madina D. Chakhkheva – oncologist, Vedzizhev Republican Oncological Dispensary. E-mail: nurulnabi77@mail.ru

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Oncological Dispensary. E-mail: vadd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5523-5718

Yana I. Bakshun – oncologist, Kostroma Oncological Dispensary. E-mail: mikobacteria@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8584-6299

Alexey E. Vasiliev – oncologist, chemotherapist, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: orenonco.vasiliev@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0385-6798

Dunya D. Gasimly – oncologist, Kryzhanovskiy Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: dgasymlly@gmail.com

Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: Observational study

Tatyana N. Sokolova^{✉1}, Tatyana I. Solov'eva¹, Svetlana N. Aleksakhina^{1,2}, Grigori A. Janus^{1,2}, Alla Yu. Goryainova³, Mark I. Gluzman^{4,5}, Rashida V. Orlova^{4,5}, Anastasiya I. Stukan³, Ruslan A. Zukov⁶, Alena V. Zyuzukina⁶, Yulia N. Murunova⁷, Aleksandr V. Sultanbaev⁸, Elena N. Vorobeva⁹, Leonid M. Mikhaevich⁴, Victoria N. Pyliv¹⁰, Anna N. Lysenko¹¹, Zarema K. Khachmamuk³, Andrey E. Kozlov¹², Sergey Yu. Bakharev¹³, Shahen G. Parsyan⁴, Elena I. Rossokha¹³, Leri D. Osidze⁴, Irina S. Shumskaya¹⁴, Anna V. Agaeva¹⁵, Tatiana A. Kasmynina¹⁶, Veronika V. Klimenko¹, Kamila T. Akhmetgareeva¹⁷, Almira A. Vakhitova^{4,5}, Madina D. Chakhkheva¹⁸, Vadim N. Dmitriev¹⁹, Yana I. Bakshun²⁰, Alexey E. Vasiliev²¹, Dunya D. Gasimly²², Nadezhda A. Kravchenko²³, Dmitriy A. Maksimov²⁴, Alfia I. Nesterova^{25,26}, Ineza O. Sharvashidze⁴, Kristina Kh. Gadzaova²⁷, Galina G. Rakhmankulova¹⁵, Zaur M. Khamgokov²⁸, Irina K. Amirkhanova²⁹, Ludmila V. Bembeeva⁴, Vladimir I. Vladimirov³⁰, Oleg L. Petrenko³¹, Natalia G. Ruskova²⁰, Ekaterina L. Serikova⁴, Ksenia S. Subbotina³², Svetlana A. Tkachenko³³, Victor L. Chang³⁴, Sanal P. Erdniev³⁵, Victoria S. Barbara³⁶, Anna V. Vasilevskaya³⁷, Yulia V. Mikheeva^{5,38}, Nataliya O. Popova³⁹, Ekaterina P. Startseva¹⁵, Anastasia V. Fateeva⁴⁰, Denis Yu. Yukalchuk²³, Anna A. Grechkina⁴⁰, Khedi S. Musayeva⁴¹, Svetlana V. Odintsova⁴², Alena S. Stelmakh⁴³, Petimat I. Khabibulaeva⁴¹, Alina G. Khlobystina⁴, Kseniya A. Shvaiko⁴⁴, Elena A. Basova¹⁶, Irina A. Bogomolova¹⁷, Marina B. Bolieva²⁷, Victor E. Goldberg³⁹, Marianna V. Kibisheva²⁸, Konstantin V. Menshikov⁸, Dmitrii V. Ryazanov⁴⁵, Mariya L. Stepanova⁴⁶, Yana A. Udalova⁴⁷, Aleksandr V. Shkradyuk⁴⁸, Yana S. Chapko¹⁵, Anna A. Shchukina¹², Idris M. Khabriev⁴⁹, Dmitrii V. Kirtbaya⁵⁰, Alexey M. Degtyarev⁵⁰, Aleksandr A. Epkhiev²⁷, Yana A. Tyugina⁵¹, Mirza A. Murachuev⁵², Aleksandr V. Togo^{1,2}, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Evgenii N. Imyanitov^{1,2,53}

¹Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Clinical Oncological Dispensary №1, Krasnodar, Russia;

⁴City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;

⁵Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁷Surgut District Clinical Hospital, Surgut, Russia;

⁸Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

⁹Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;

¹⁰District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia;

¹¹Stavropol Regional Clinical Oncological Dispensary, Stavropol, Russia;

¹²Tula Regional Clinical Oncological Dispensary, Tula, Russia;

Информация об авторах / Information about the authors

Кравченко Надежда Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ ООД.
E-mail: n.kravchenko38@yandex.ru

Максимов Дмитрий Анатольевич – врач-онколог ГБУЗ ТОКОД.
E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

Нестерова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, доц. каф. хирургии акушерства-гинекологии ИФМиБ ФГАОУ ВО КФУ, врач-онколог ГАУЗ «РКОД МЗ РТ им. проф. М.З. Сигала». E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

Шарвашидзе Инеза Отариевна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД

Гадзаова Кристина Хасановна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: lady.onko@yandex.ru

Рахманкулова Галина Геннадьевна – врач-онколог ГБУ АО АКОД. E-mail: magvai_29@mail.ru

Хамгоков Заур Магомедович – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: zaur0779@inbox.ru

Амирханова Ирина Камильевна – зав. поликлиники, врач-онколог БУЗ ВО ВООД.
E-mail: kor3009@yandex.ru

Бембеева Людмила Владимировна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД.
E-mail: bembevaluda@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4473-3049

Владимиров Владимир Иванович – д-р мед. наук, врач-онколог ГБУЗ СК ПМОД.
E-mail: vladvlad@megalog.ru; ORCID: 0000-0002-7375-8950

Петренко Олег Леонидович – врач-онколог ГБУЗ КО ЦГКБ. E-mail: Petrenko-oleg78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6482-1698

Рускова Наталия Геннадьевна – врач-онколог ОГБУЗ КООД. E-mail: natasha85doc@mail.ru

Nadezhda A. Kravchenko – oncologist, Regional Cancer Dispensary.
E-mail: n.kravchenko38@yandex.ru

Dmitriy A. Maksimov – oncologist, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

Alfia I. Nesterova – Cand. Sci. (Med.), Kazan Federal University, Segal Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

Ineza O. Sharvashidze – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary

Christina H. Gadzaova – oncologist, Republican Oncological Dispensary.
E-mail: lady.onko@yandex.ru

Galina G. Rakhmankulova – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: magvai_29@mail.ru

Zaur M. Khamgokov – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: zaur0779@inbox.ru

Irina K. Amirkhanova – Head of the polyclinic, oncologist, Vologda Regional Oncological Dispensary. E-mail: kor3009@yandex.ru

Ludmila V. Bembeeva – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary.
E-mail: bembevaluda@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-4473-3049

Vladimir I. Vladimirov – D. Sci. (Med.), Pyatigorsk Interdistrict Oncological Dispensary.
E-mail: vladvlad@megalog.ru; ORCID: 0000-0002-7375-8950

Oleg L. Petrenko – oncologist, Central City Clinical Hospital. E-mail: Petrenko-oleg78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6482-1698

Natalia G. Ruskova – oncologist, Kostroma Regional Oncological Dispensary.
E-mail: natasha85doc@mail.ru

- ¹³Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;
- ¹⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;
- ¹⁵Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia;
- ¹⁶Oncological Dispensary, Birobidzhan, Russia;
- ¹⁷Federal Scientific and Clinical Center for Medical Radiology and Oncology, Dimitrovgrad, Russia;
- ¹⁸Vedizhev Republican Oncological Dispensary, Plievo, Russia;
- ¹⁹Belgorod Oncological Dispensary, Belgorod, Russia;
- ²⁰Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russia;
- ²¹Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russia;
- ²²Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncological Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;
- ²³Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;
- ²⁴Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;
- ²⁵Segal Republican Clinical Oncological Dispensary, Kazan, Russia;
- ²⁶Kazan Federal University, Kazan, Russia;
- ²⁷Republican Oncological Dispensary, Vladikavkaz, Russia;
- ²⁸Republican Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;
- ²⁹Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, Russia;
- ³⁰Pyatigorsk Interdistrict Oncological Dispensary, Pyatigorsk, Russia;
- ³¹Central City Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia;
- ³²Republican Oncological Dispensary, Petrozavodsk, Russia;
- ³³Kaluga Regional Clinical Oncological Dispensary, Kaluga, Russia;
- ³⁴Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;
- ³⁵Leningrad Regional Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;
- ³⁶Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia;
- ³⁷Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashikha, Russia;
- ³⁸Saint Luke's Clinical Hospital, Saint Petersburg, Russia;
- ³⁹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;
- ⁴⁰Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;
- ⁴¹Republican Oncological Dispensary, Grozny, Russia;
- ⁴²EuroCityClinic, Saint Petersburg, Russia;
- ⁴³Murmansk Regional Oncological Dispensary, Murmansk, Russia;
- ⁴⁴Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;
- ⁴⁵Regional Clinical Oncological Dispensary, Ryazan, Russia;
- ⁴⁶Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia;
- ⁴⁷Oncological Dispensary, Taganrog, Russia;
- ⁴⁸Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, Simferopol, Russia;
- ⁴⁹Republican Oncological Dispensary, Nazran, Russia;
- ⁵⁰Oncological Dispensary №2, Sochi, Russia;
- ⁵¹Ivanovo Regional Oncological Dispensary, Ivanovo, Russia;
- ⁵²Republican Oncological Center, Mahachkala, Russia;
- ⁵³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Информация об авторах / Information about the authors

Серикова Екатерина Леонидовна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКОД. E-mail: kate200591@mail.ru, e.serikova@gkod.org; ORCID: 0000-0001-6933-0030

Субботина Ксения Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: Xenia.ksenia17.04@gmail.com

Ткаченко Светлана Анатольевна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной и химиотерапии, врач-онколог ГБУЗ КО КОКОД. E-mail: sv0959@mail.ru

Чанг Виктор Луисович – врач-онколог ГБУЗ ТООКД. E-mail: ken_baxter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-2687

Эрдниева Санал Петрович – врач-онколог, зав. поликлиникой ГБУЗ ЛОКБ. E-mail: oncosanal@list.ru

Барбара Виктория Сергеевна – врач-онколог ГБУЗ «Калининградская ОКБ». E-mail: barbara_vs@mail.ru

Василевская Анна Вячеславовна – зав. химиотерапевтическим отд-нием №9, врач-онколог ГБУЗ МО МООД. E-mail: Annavaselevs@rambler.ru

Михеева Юлия Вадимовна – канд. мед. наук, Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВПО СПбГУ, врач-онколог, зав. онкологическим отд-нием СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки». E-mail: yuliya.mikheeva64@gmail.com

Ekaterina L. Serikova – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary. E-mail: kate200591@mail.ru, e.serikova@gkod.org; ORCID: 0000-0001-6933-0030

Xenia S. Subbotina – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: Xenia.ksenia17.04@gmail.com

Svetlana A. Tkachenko – Department Head, oncologist, Kaluga Regional Clinical Oncological Dispensary. E-mail: sv0959@mail.ru

Victor L. Chang – oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary. E-mail: ken_baxter@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4799-2687

Sanal P. Erdniev – oncologist, Head of the polyclinic, Leningrad Regional Clinical Hospital. E-mail: oncosanal@list.ru

Victoria S. Barbara – oncologist, Regional Clinical Hospital. E-mail: barbara_vs@mail.ru

Anna V. Vasilevskaya – Department Head, oncologist, Moscow Regional Oncological Dispensary. E-mail: Annavaselevs@rambler.ru

Yulia V. Mikheeva – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg University, Saint Luke Clinical Hospital. E-mail: yuliya.mikheeva64@gmail.com

Abstract

Background. By 2020, breast cancer (BC) has become the most frequent malignancy in the world. The most common type of BC is HR+/HER2-negative cancer, 25–40% of which harbors *PIK3CA* mutations that affect the catalytic subunit of the PI3K protein. *PIK3CA* alterations are actionable, as such neoplasms can be treated with a combination of fulvestrant and the PI3K inhibitor alpelisib. As *PIK3CA* mutations have an extremely versatile effect on the characteristics of a tumor cell, numerous associations of *PIK3CA* mutations and various clinico-pathological characteristics of BC can be traced.

Aim. Our aim was to clarify the information on the frequency and spectrum of *PIK3CA* mutations in Russian patients with HR+/HER2- advanced BC, and to study the association of *PIK3CA* mutations with clinical and pathological parameters of BC.

Materials and methods. Tissue samples from 694 patients with HR+/HER2- advanced BC (mixed population of primary metastatic and relapsed tumors) who received any line of anti-cancer treatment in Dec 2020 to June 2021 in Russian Federation were analyzed by high-resolution melting, allele-specific PCR, digital droplet PCR and Sanger sequencing (exons 7, 9, and 20 of the *PIK3CA* gene). Mutation rates in different BC subgroups were compared using the Fisher's exact test. The age at diagnosis in patients with different *PIK3CA* status was compared using the Mann–Whitney U-test. The relationship between the *PIK3CA* status and the degree of tumor differentiation was compared using the Cochran–Armitage test for trends. Luminal A and B BC expression subtypes were distinguished with surrogate IHC markers according to St.-Gallen recommendations (2013).

Results. Mutations were identified in 220/694 (32%) BC patients. The three most frequent missense substitutions in the *PIK3CA* gene (p.E542K, p.E545K, and p.H1047R) accounted for 190/220 (86%) mutations. Associations of *PIK3CA* mutations with luminal A subtype of BC, low proliferation index, small size of the primary tumor, and absence of signs of hereditary cancer were revealed. Associations of mutations in the kinase domain of *PIK3CA* (p.H1047R) with late recurrence of locally advanced BC and with non-Slavic ethnic origin of patients were found.

Conclusion. *PIK3CA* mutation rate of 32% confirms high prevalence of mutation in Russian population, with some differences reflecting the ethnic origin of patients.

Keywords: breast cancer, HR+/HER2- breast cancer, breast cancer subtypes, PI3K, *PIK3CA*, screening, alpelisib, clinical and morphological parameters of the tumor

For citation: Sokolova TN, Solov'eva TI, Aleksakhina SN, Janus GA, Goryainova AY, Gluzman MI, Orlova RV, Stukan' AI, Zukov RA, Zyzyukina AV, Murunova YuN, Sultanbaev AV, Vorobeva EN, Mikhaevich LM, Pyliv VN, Lysenko AN, Khachmamuk ZK, Kozlov AE, Bakharev SY, Parsyan ShG, Rossokha EI, Osidze LD, Shumskaya IS, Agaeva AV, Kasmynina TA, Klimenko VV, Akhmetgareeva KT, Vakhitova AA, Chakhkheva MD, Dmitriev VN, Bakshun YaI, Vasiliev AE, Gasimly DD, Kravchenko NA, Maksimov DA, Nesterova AI, Sharvashidze IO, Gadzaova KKh, Rakhmankulova GG, Khamgokov ZM, Amirkhanova IK, Bembeeva LV, Vladimirov VI, Petrenko OL, Ruskova NG, Serikova EL, Subbotina KS, Tkachenko SA, Chang VL, Erdniev SP, Barbara VS, Vasilevskaya AV, Mikheeva YuV, Popova NO, Startseva EP, Fateeva AV, Yukalchuk DY, Grechkina AA, Musayeva KhS, Odintsova SV, Stelmakh AS, Khabibulaeva PI, Khlobystina AG, Shvaiko KA, Basova EA, Bogomolova IA, Bolieva MB, Goldberg VE, Kibisheva MV, Menshikov KV, Ryazanov DV, Stepanova ML, Udalova YaA, Shkradyuk AV, Chapko YS, Shchukina AA, Khabriev IM, Kirtbaya DV, Degtyarev AM, Epkhiev AA, Tyugina YA, Murachuev MA, Togo AV, Iyevleva AG, Imyanitov EN. Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: Observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435

Информация об авторах / Information about the authors

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: popova75toms@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

Старцева Екатерина Павловна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

Фатеева Анастасия Валерьевна – зам. гл. врача по медицинской части, врач-онколог ГБУЗ ПКД. E-mail: ralise@bk.ru

Юкальчук Денис Юрьевич – врач-онколог ГБУЗ ООД. E-mail: dyuyu558@mail.ru

Гречкина Анна Александровна – врач-онколог ГБУЗ ПКД. E-mail: cindercis@mail.ru

Мусаева Хеди Салмановна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: musaeva.onco@mail.ru

Одинцова Светлана Валентиновна – канд. мед. наук, врач-онколог ООО «ЕвроСитиКлиник». E-mail: odin-svet@yandex.ru

Стельмах Алена Сергеевна – врач-онколог ГОБУЗ МОД

Хабидулаева Петимат Исмаиловна – врач-онколог ГБУЗ РОД

Хлобыстина Алина Геннадьевна – врач-онколог СПб ГБУЗ ГКД

Швайко Ксения Анатольевна – врач-онколог ГБУЗ ВОКОД

Басова Елена Анатольевна – врач-онколог ОГБУЗ «Онкологический диспансер»

Богомолова Ирина Александровна – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии стационара, врач-онколог ФГБУ «ФНКЦРиО». E-mail: 73bogomolova@gmail.com

Болеева Марина Борисовна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

Nataliya O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center. E-mail: popova75toms@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

Ekaterina P. Startseva – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary

Anastasia V. Fateeva – Deputy Chief doctor, oncologist, Primorsky Regional Oncological Dispensary. E-mail: ralise@bk.ru

Denis Yu. Yukalchuk – oncologist, Regional Cancer Dispensary. E-mail: dyuyu558@mail.ru

Anna A. Grechkina – oncologist, Primorsky Regional Oncological Dispensary. E-mail: cindercis@mail.ru

Khedi S. Musaeva – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: musaeva.onco@mail.ru

Svetlana V. Odintsova – Cand. Sci. (Med.), EuroCityClinic. E-mail: odin-svet@yandex.ru

Alena S. Stelmakh – oncologist, Murmansk Regional Oncological Dispensary

Petimat I. Khabibulaeva – oncologist, Republican Oncological Dispensary

Alina G. Khlobystina – oncologist, City Clinical Oncology Dispensary

Kseniya A. Shvaiko – oncologist, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

Elena A. Basova – oncologist, Oncological Dispensary

Irina A. Bogomolova – Department Head, oncologist, Federal Scientific Clinical Center for Medical Radiology and Oncology. E-mail: 73bogomolova@gmail.com

Marina B. Bolieva – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: marina-bolieva1985@mail.ru

Обоснование

Мутации в гене *PIK3CA*, кодирующем каталитическую субъединицу p110-α-киназы PI3K – одно из наиболее распространенных драйверных событий в опухолях человека [1, 2]. Разработка таргетных препаратов, направленных на подавление онкогенного каскада PI3K/Akt/mTOR, ведется на протяжении многих лет, однако лишь недавно удалось достичь приемлемых показателей клинической эффективности и профиля побочных эффектов данных средств [3, 4]. Значительным успехом в этой сфере стало одобрение комбинации селективного ингибитора изоформы PI3K-α алпелисиба и стандартной гормональной терапии для лечения метастатического HR+/HER2- рака молочной железы (РМЖ), содержащего мутации *PIK3CA*. Примечательно, что данная схема продемонстрировала клинический эффект в том числе у больных после прогрессирования на терапии, включающей ингибиторы CDK4/6 [5–7]. Частота мутаций *PIK3CA* в этой категории РМЖ может превышать 40% [8]. Хотя монотерапия солидных новообразований PI3K-ингибиторами оказалась неэффективной, можно ожидать, что в составе рационально подобранных комбинаций они найдут применение при иных подтипах РМЖ, а также при иных типах опухолей, например в комбинации с антиандрогенами при люминальном AR+ трижды негативном РМЖ; с трастузумабом при HER2-позитивном РМЖ; с ингибиторами PARP при раке яичника и т.д. [9–11].

Мутации *PIK3CA* влияют на самые разные биологические параметры опухолевых клеток, включая метаболизм жиров, углеводов и аминокислот, профиль секретируемых иммунореактивных цитокинов, стимуляцию клеточного цикла, формирование толерантности к полиплоидии и хромосомной нестабильности и др. [12–14]. Активирующие повреждения *PIK3CA* имеют не только предиктивное, но и прогностическое значение при РМЖ, которое, однако, отличается в разных клинических ситуациях. В то время как данные мутации связаны с благоприятным прогнозом при ранних стадиях РМЖ, они ассоциированы с резистентностью к терапии и неблагоприятным течением заболевания при метастатических HR+ и/или HER2+-карциномах. Вместе с тем пациентки с метастатическим трижды негативным РМЖ, содержащим мутации *PIK3CA*, имеют относительно благоприятный прогноз [15–19].

Мутации, локализующиеся в разных фрагментах гена, неодинаково влияют на свойства мутантного белка PI3K. Замена в спиральном домене (экзон 9) позволяют передавать сигнал по молекулярному каскаду RAS-MAPK независимо от

регуляторной субъединицы PI3K, p85. Белки, содержащие мутации в киназном домене (экзон 20), напротив, нуждаются во взаимодействии с p85 и не зависят от возможности связывания RAS [20]. Наиболее частыми повреждениями *PIK3CA*, на которые приходится более 60% всех мутаций, являются миссенс-замены p.E542K, p.E545K (спиральный домен) и p.H1047R (киназный домен). Эти повреждения могут взаимно дополнять друг друга – охарактеризованы случаи с двумя мутациями, сочетающие активирующие повреждения спирального и киназного домена *in cis*; опухоли с двойными мутациями, по-видимому, лучше отвечают на анти-PI3K-терапию [8, 21]. Имеются сведения об ассоциации мутаций p.H1047R (но не повреждений спирального домена) с низкой долей полных ответов на терапию антрациклином и таксанами при трижды негативном РМЖ, а также с резистентностью к анти-HER2-терапии HER2-позитивных опухолей [22, 23]. Повреждения в спиральном домене гена демонстрируют ассоциацию с хорошо дифференцированными неоплазмами люминального А экспрессионного подтипа HR+ РМЖ, а также с дольковым гистологическим вариантом [15, 24, 25]. При всех функциональных различиях предиктивное значение указанных двух категорий мутаций в отношении алпелисиба, по-видимому, одинаковое [5]. Помимо мутаций в спиральном и киназном участке *PIK3CA* существуют и более редкие повреждения, затрагивающие домен C2 PI3K (экзон 7 гена). Клинико-биологическая значимость нетипичных мутаций в спиральном и киназном домене, а также редких мутаций в экзоне 7 *PIK3CA* пока полноценно не охарактеризована [8, 26, 27].

Согласно результатам некоторых исследований, частота и структура мутаций *PIK3CA* при РМЖ могут иметь этнические особенности [28–30].

Цель исследования – проанализировать частоту, спектр и клинико-морфологические ассоциации повреждений *PIK3CA* у российских пациенток с РМЖ.

Материалы и методы

В исследование вошли 694 пациентки с HR+/HER2- распространенным РМЖ, получавшие лечение более чем в 50 городах и областных центрах Российской Федерации. Часть из включенных случаев (n=206) была описана нами ранее [31]. Клинико-морфологические характеристики больных представлены в табл. 1. Генотипирование было выполнено согласно опубликованному ранее протоколу [31]. В частности, после микродиссекции архивных об-

Информация об авторах / Information about the authors

Гольдберг Виктор Евгеньевич – д-р мед. наук, проф., зам. дир. НИИ онкологии по научной и лечебной работе, зав. отд.-нием химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ». E-mail: goldbergve@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4753-5283

Кибишева Марианна Владимировна – врач-онколог ГБУЗ РОД. E-mail: zareta.alix@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович – канд. мед. наук, врач-онколог ГАУЗ РКФД. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Рязанов Дмитрий Викторович – врач-онколог ГБУ РО ОКОД

Степанова Мария Леонидовна – врач-онколог ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). E-mail: Stepanova100992@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5331-1206

Удалова Яна Александровна – врач-онколог ГБУ РО «Онкологический диспансер»

Шкрадюк Александр Викторович – зам. гл. врача по медицинской части ГБУЗ РК «КРОКД им. В.М. Ефетова», гл. внештат. онколог Республики Крым

Чапко Яна Станиславовна – врач-онколог ГБУ АО АКОД

Щукина Анна Александровна – врач-онколог ГУЗ ТОКОД

Хабриев Идрис Мухарбекович – врач-онколог ГБУ РОД. E-mail: oncoicdris@mail.ru

Viktor E. Goldberg – D. Sci. (Med.), Prof., Tomsk National Research Medical Center. E-mail: goldbergve@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4753-5283

Marianna V. Kibisheva – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: zareta.alix@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov – Cand. Sci. (Med.), Republican Clinical Oncological Dispensary. E-mail: kmenshikov80@bk.ru; ORCID: 0000-0003-3734-2779

Dmitrii V. Ryzanov – oncologist, Regional Clinical Oncological Dispensary

Mariya L. Stepanova – oncologist, Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological). E-mail: Stepanova100992@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5331-1206

Yana A. Udalova – oncologist, Oncological Dispensary

Aleksandr V. Shkradyuk – Deputy Chief doctor, Efetov Crimean Republican Oncological Clinical Dispensary, chief non-staff oncologist

Yana S. Chapko – oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary

Anna A. Shchukina – oncologist, Tula Regional Oncological Dispensary

Idris M. Khabriev – oncologist, Republican Oncological Dispensary. E-mail: oncoicdris@mail.ru

разцов опухолевой ткани и выделения нуклеиновых кислот осуществлялся анализ фрагментов экзонов 7, 9 и 20 гена *PIK3CA*, содержащих «горячие точки мутагенеза», при помощи высокоточного анализа кинетики плавления ПЦР-амплификата (high resolution melting analysis, HRMA). Кроме того, наиболее частые молекулярные дефекты *PIK3CA* (p.E542K, p.E545K, p.H1047R, p.H1047L, p.H1047Y) анализировали при помощи аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР). При наличии отклонений в кривых плавления, не связанных с детектируемыми АС-ПЦР пятью типами мутаций, выполнялось секвенирование по Сэнгеру. Для верификации «пограничных» результатов АС-ПЦР использовали цифровую капельную ПЦР (digital droplet PCR, ddPCR).

Статистический анализ

Сравнение частоты мутаций в разных подгруппах РМЖ было выполнено с помощью точного критерия Фишера. U-критерий Манна–Уитни применялся для сравнения возраста на момент постановки диагноза у пациенток с разными статусами *PIK3CA*. Для анализа связи статуса *PIK3CA* и степени дифференцировки опухоли применялся тест Кохрана–Армитажа для линейных трендов.

Результаты

Мутации *PIK3CA* были обнаружены у 220/694 (32%) пациенток с HR+/HER2- распространенным РМЖ. На долю 3 наиболее частых мутаций пришлось 190/220 (86%) случаев: p.E542K (38/220, 17%), p.E545K (40/220, 18%), H1047R (112/220, 51%). Еще 3 мутации встретились более чем 1 раз: p.H1047L (8/220, 4%), p.Q546K (5/220, 2%) и p.C420R (3/220, 13%), остальные наблюдались в единичных случаях. Всего было выявлено 4 мутации в экзоне 7, 88 мутаций в экзоне 9 и 123 мутации в экзоне 20 гена *PIK3CA*. Кроме того, было обнаружено 5 случаев «двойных» мутаций (табл. 2).

Результаты анализа ассоциаций между присутствием, а также локализацией мутаций *PIK3CA* (спиральный или киназный домен) и клинико-морфологическими особенностями РМЖ представлены в табл. 1. Мутации *PIK3CA* реже наблюдались у больных с крупным размером первичной опухоли (>5 см, T3 и вовлечением соседних анатомических структур, T4): 147/410 (36%) vs 47/182 (26%; $p=0,0177$). Они чаще встречались при люминальном A vs B подтипе РМЖ – 51/130 (39%) vs 105/366 (29%; $p=0,0283$), а также в опухолях с низким vs высоким индексом пролиферации – 66/171 (39%) vs 76/266 (29%; $p=0,0362$). Наблюдалась тенденция к увеличению доли *PIK3CA*-мутантных неоплазм в более высокодифференцированных РМЖ ($p=0,08$). Оценивая особенности рецидивирования, мы провели сравнение распределения мутаций *PIK3CA* в поздно рецидивировавших, изначально местно-распространенных РМЖ («индолентный» тип течения болезни) и рано рецидивировавших локализованных

опухолях («агрессивное» течение). Мутации в киназном домене *PIK3CA* оказались ассоциированы с поздними рецидивами местно-распространенных опухолей, т.е. с «индолентным» течением болезни: 7/8 (88%) vs 11/26 (42%; $p=0,0425$). Опухоли с признаками наследственного ракового синдрома (молодой возраст <45 лет), первично-множественные опухоли, наличие семейного анамнеза РМЖ и/или рака яичника) оказались обеднены *PIK3CA*-позитивными случаями: 55/215 (26%) vs 165/479 (34%; $p=0,0218$). Наконец, в образцах, поступивших из национальных республик с преобладанием населения неславянского этнического происхождения (республики Северного Кавказа, Татарстан, Башкортостан), наблюдалась тенденция к снижению доли *PIK3CA*-позитивных неоплазм по сравнению с больными из субъектов Федерации, населенных преимущественно славянами: 16/71 (23%) vs 190/590 (32%; $p=0,1048$). Распределение типов мутаций среди *PIK3CA*-положительных РМЖ у этих категорий пациенток также различалось, преобладали мутации в киназном домене у больных предположительно неславянского происхождения: 102/181 (56%) vs 14/16 (88%; $p=0,0165$).

Обсуждение

В ходе исследования была проанализирована крупная выборка российских больных HR+/HER2- распространенным РМЖ, получавших противоопухолевую терапию в период с декабря 2020 по июнь 2021 г. Частота и структура выявленных мутаций в целом согласуются с мировыми данными [8, 32], хотя встречаемость повреждений *PIK3CA* оказалась ниже (32%), чем в некоторых многоцентровых исследованиях (808/1995, 41%) [33]. Это отличие может быть обусловлено разным соотношением экспрессионных молекулярных подтипов в анализируемых выборках. Так, в когорте The Cancer Genome Atlas (TCGA) частота мутаций *PIK3CA* составляла 45% при люминальном A-подтипе ($n=225$) и 29% – при люминальном B ($n=126$). Мы определяли подтипы РМЖ по суррогатным иммуногистохимическим маркерам и также обнаружили отличия между люминальным A- и B-вариантами: 39% (51/130) vs 29% (105/366); $p=0,028$. В то же время доля пациенток с люминальным A-подтипом в нашей когорте была ниже, чем, например, в крупном европейском исследовании: 22% (130/596) vs 43% (4036/9415) [34].

Хотя в целом каких-либо специфических клинических особенностей *PIK3CA*-статуса в рецептор-позитивном РМЖ у российских больных не наблюдалось, представляется интересной тенденция к более низкой частоте обнаружения *PIK3CA*-ассоциированных неоплазм и преобладанию среди них мутаций в киназном домене у пациенток неславянского происхождения (татары, башкиры и особенно представители различных народов Северного Кавказа). Подобные межэтнические различия в частоте мутаций *PIK3CA*, при-

Информация об авторах / Information about the authors

Киртбая Дмитрий Валикович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер №2». E-mail: doc.valikovich@yandex.ru

Дегтярев Алексей Михайлович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер №2». E-mail: onko13@sochi.com

Епхив Александр Алибекович – зав. отд.-нием иммуногистохимической диагностики опухоли ГБУЗ РОД. E-mail: aalibek74@mail.ru

Тюгина Яна Александровна – врач-онколог ОБУЗ ИвООД. E-mail: iana.tiughina.90@mail.ru

Мурачуев Мирза Ажубович – врач-онколог ГБУ РД РОЦ. E-mail: mirza_myrahyev@mail.ru

Того Александр Викторович – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: a_togo@mail.ru

Иевлева Аглия Геннадьевна – врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Имянитов Евгений Наумович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», зав. каф. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

Dmitrii V. Kirtbaya – oncologist, Oncological Dispensary №2. E-mail: doc.valikovich@yandex.ru

Alexey M. Degtyarev – oncologist, Oncological Dispensary №2. E-mail: onko13@sochi.com

Aleksandr A. Epkhiev – Department Head, Republican Oncological Dispensary. E-mail: aalibek74@mail.ru

Yana A. Tyugina – oncologist, Ivanovo Regional Oncological Dispensary. E-mail: iana.tiughina.90@mail.ru

Mirza A. Murachuev – oncologist, Republican Cancer Center. E-mail: mirza_myrahyev@mail.ru

Aleksandr V. Togo – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: a_togo@mail.ru

Aglaya G. Ievleva – oncologist, Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Evgenii N. Imyaninov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrov National Research Center of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики исследованной выборки РМЖ
Table 1. Clinical and pathological features of BC samples

Характеристика	PIK3CA WT (n=474)	PIK3CA MUT (n=220)	Значение p (PIK3CA WT vs MUT) [§]	PIK3CA MUT (экзон 9, n=88)	PIK3CA MUT (экзон 20, n=123)	Значение p (мутации в экзоне 9 vs мутации в экзоне 20) ^{§*}
Возраст на момент постановки диагноза (медиана, диапазон)	55 (27–83)	56 (31–92)		55 (31–89)	57 (1–92)	
Гистологический тип Протоковый рак (n=261) Дольковый рак (n=45) Другие (n=32) ND (n=356)	175 (67%) 29 (64%) 27 (84%) 243 (68%)	86 (33%) 16 (36%) 5 (16%) 113 (32%)	0,7345 (протоковый vs дольковый)	33 (41%) 4 (27%) 3 (75%) 48 (35%)	48 (59%) 11 (73%) 1 (25%) 63 (65%)	0,3928 (протоковый vs дольковый)
Размер первичной опухоли (T)** T1 (n=127) T2 (n=283) T3 (n=43) T4 (n=139) ND (n=102)	75 (59%) 188 (66%) 37 (86%) 98 (71%) 76 (75%)	52 (41%) 95 (34%) 6 (14%) 41 (29%) 26 (25%)	0,0177 (T1–T2 vs T3–T4)	22 (43%) 37 (42%) 2 (33%) 17 (43%) 10 (38%)	29 (57%) 51 (58%) 4 (67%) 23 (57%) 16 (62%)	1 (T1–T2 vs T3–T4)
Вовлеченность лимфоузлов (N)** N0 (n=141) N1 (n=208) N2 (n=120) N3 (n=110) ND (n=115)	92 (65%) 142 (68%) 83 (69%) 75 (68%) 82 (71%)	49 (35%) 66 (32%) 37 (31%) 35 (32%) 33 (29%)	0,4707 (N0 vs N1–N3)	19 (38%) 29 (46%) 14 (30%) 11 (29%) 15 (29%)	30 (62%) 34 (54%) 19 (70%) 22 (71%) 18 (71%)	0,7361 (N0 vs N1–N3)
Стадия заболевания** I (n=48) II (n=208) III (n=267) IV (n=83) ND (n=88)	31 (65%) 132 (63%) 185 (69%) 59 (71%) 67 (76%)	17 (35%) 76 (33%) 82 (31%) 24 (29%) 21 (24%)	0,1365 (I–II vs III–IV)	4 (24%) 35 (48%) 31 (41%) 9 (38%) 9 (43%)	13 (76%) 38 (52%) 45 (59%) 15 (62%) 12 (57%)	0,7689 (I–II vs III–IV)
Клиническая ситуация на момент выполнения анализа Рецидив (n=543) БРП <1 года (n=78) БРП 1–3 года (n=131) БРП 3–5 лет (n=60) БРП >5 лет (n=99) ND (n=175) Первично-метастатический рак (n=83) ND (n=6)	366 (67%) 50 (64%) 92 (70%) 41 (68%) 67 (68%) 116 (66%) 59 (71%) 4 (67%)	177 (33%) 28 (36%) 39 (30%) 19 (32%) 32 (32%) 59 (34%) 24 (29%) 2 (33%)	0,3342 (рецидивирующий vs первично-метастатический) 1 (БРП < или >5 лет)	71 (42%) 13 (46%) 17 (46%) 7 (41%) 14 (44%) 20 (36%) 9 (38%) 0 (25%)	97 (58%) 14 (54%) 20 (54%) 10 (59%) 18 (67%) 35 (64%) 15 (62%) 2 (100%)	1 (рецидивирующий vs первично-метастатический) 1,000 (БРП < или >5 лет)
Ответ на адъювантную гормонотерапию*** Первичная резистентность Вторичная резистентность Чувствительность	83 (61%) 46 (67%) 32 (64%)	52 (39%) 23 (33%) 18 (36%)	0,7637	22 (44%) 7 (35%) 8 (44%)	28 (56%) 13 (65%) 10 (56%)	0,7679
Необычные паттерны рецидивирования**** «Индолентный» (n=28) «Агрессивный» (n=74)	20 (71%) 48 (65%)	8 (29%) 26 (35%)	0,6404 (индолентный vs агрессивный)	1 (13%) 15 (58%)	7 (87%) 11 (42%)	0,0425 (индолентный vs агрессивный)
Степень дифференцировки опухоли G1 (n=19) G2 (n=160) G3 (n=44) ND (n=471)	10 (53%) 105 (66%) 33 (75%) 326 (71%)	9 (47%) 55 (34%) 11 (25%) 145 (29%)	0,08 (G1 vs G2 vs G3)	3 (33%) 25 (48%) 7 (64%) 53 (38%)	6 (67%) 27 (52%) 4 (46%) 86 (62%)	0,2 (G1 vs G2 vs G3)
Индекс Ki67 Низкий (<20%; n=171) Высокий (≥20%; n=266) ND (n=257)	105 (61%) 190 (71%) 179 (70%)	66 (39%) 76 (29%) 78 (30%)	p=0,0362 (низкий vs высокий)	32 (48%) 29 (41%) 27 (37%)	35 (52%) 42 (59%) 46 (63%)	0,4933 (низкий vs высокий)
Суррогатный молекулярный подтип[^] Люминальный A (n=130) Люминальный B (n=366) ND (n=198)	79 (61%) 261 (71%) 134 (70%)	51 (39%) 105 (29%) 64 (30%)	0,0283 (A vs B)	21 (54%) 45 (45%) 22 (36%)	28 (46%) 56 (55%) 39 (64%)	0,8627 (A vs B)

Таблица 1. Клинико-патологические характеристики исследованной выборки РМЖ. Окончание
Table 1. Clinical and pathological features of BC samples. The ending

Характеристика	PIK3CA WT (n=474)	PIK3CA MUT (n=220)	Значение <i>p</i> (PIK3CA WT vs MUT) [§]	PIK3CA MUT (экзон 9, n=88)	PIK3CA MUT (экзон 20, n=123)	Значение <i>p</i> (мутации в экзоне 9 vs мутации в экзоне 20) ^{**}
Менопаузальный статус Пременопауза (n=162) Пери- и постменопауза (n=438) ND (n=94)	113 (70%) 300 (68%) 61 (65%)	49 (30%) 138 (32%) 33 (35%)	0,8427 (пре- vs постменопауза)	20 (43%) 57 (43%) 11 (35%)	26 (57%) 77 (57%) 20 (65%)	1 (пре- vs постменопауза)
Зоны метастазирования (n=260) Только кости (n=58) Только легкие (n=28) Только мягкие ткани (n=8) Только отдаленные лимфоузлы (n=37) Только печень (n=22) Другое (n=5) Множественные зоны (n=89)	34 (59%) 15 (54%) 7 (87%) 27 (73%) 17 (77%) 3 (60%) 62 (70%)	24 (41%) 13 (46%) 1 (13%) 10 (27%) 5 (23%) 2 (40%) 27 (30%)	0,2067	9 (39%) 4 (31%) 0 (0%) 6 (67%) 3 (75%) 1 (50%) 10 (40%)	14 (61%) 9 (69%) 1 (100%) 3 (33%) 1 (25%) 1 (50%) 15 (60%)	0,3657
Число очагов метастазирования 1–3 (n=231) >3 (n=7)	152 (66%) 5 (71%)	79 (34%) 2 (29%)	1 (>3 vs 1–3)	34 (43%) 1 (50%)	45 (67%) 1 (50%)	1 (>3 vs 1–3)
Признаки наследственного рака (возраст <45 лет, множественные опухоли, семейный анамнез) Есть (n=215) Нет или ND (n=479)	160 (74%) 314 (66%)	55 (26%) 165 (34%)	0,0218	26 (48%) 62 (39%)	28 (52%) 95 (61%)	0,2687
Этническое происхождение Больные из субъектов РФ с преобладанием славянского населения (n=590) Больные из субъектов РФ с преобладанием неславянского населения* (n=71) А) Республики Северного Кавказа (n=24) Б) Башкортостан, Татарстан (n=47) ND (n=33)	400 (68%) 55 (77%) 20 (83%) 35 (74%) 19 (58%)	190 (32%) 16 (23%) 4 (17%) 12 (26%) 14 (42%)	0,1048	79 (44%) 2 (12%) 0 (0%) 2 (17%) 7 (50%)	102 (56%) 14 (88%) 4 (100%) 10 (83%) 7 (50%)	0,0165

Примечание. БРП – безрецидивный период, ND – нет данных, WT – опухоли без мутаций, MUT – опухоли с мутациями; [§]в таблице приведены значения *p* без поправки на множественные сравнения, *девять случаев атипичных и двойных мутаций PIK3CA были исключены из анализа, **в случае билатерального РМЖ по возможности указывалась опухоль – источник происхождения материала для генотипирования, при невозможности – большая из двух степеней T, N, стадия, ***первичная резистентность к адъювантной гормонотерапии (ГТ): прогрессирование в течение первых 2 лет ГТ; вторичная резистентность: прогрессирование более чем через 2 года адъювантной ГТ и в течение 1 года после завершения адъювантной ГТ, гормоночувствительность: прогрессирование более чем через 1 год после завершения адъювантной ГТ, ****под «индолентным» паттерном рецидивирования понимается ситуация, когда опухоль III стадии рецидивирует позже 5 лет, под «агрессивным» – ранние (<3 лет) рецидивы опухолей I–II стадии, *разграничение экспрессионных подтипов рецептор-позитивного HER2-негативного РМЖ, люминального А и В с помощью суррогатных ИГХ-маркеров проводили согласно рекомендациям St.-Gallen 2013 [37]: люминальный В: уровень Ki-67>=20 и/или низкая экспрессия PgR, высокая экспрессия ER, *в исследование вошли пациентки из следующих субъектов Федерации с преобладанием неславянского населения (по данным Всероссийской переписи населения 2010 года)¹: Башкортостан (n=40), Ингушетия (n=8), Татарстан (n=7), Чеченская Республика (n=6), Республика Северная Осетия – Алания (n=5), Кабардино-Балкария (n=4).

Note. [§]The table shows the family-wise *p*-values, *nine cases of atypical and double PIK3CA mutations were excluded from the analysis, **in the case of bilateral BC, the source of the sample for genotyping was indicated where possible; the greater of the two degrees T, N, the stage was indicated where impossible, ***primary resistance: relapse while on the first 2 years of adjuvant ET; secondary resistance – relapse while on adjuvant ET but after the first 2 years, or relapse within 12 months of completing adjuvant ET; endocrine sensitivity – relapse at least 12 months after the completion of adjuvant endocrine therapy, ****the indolent pattern of relapse is a situation when a stage III tumor recurs after 5 years; the aggressive pattern is an early (<3 years) relapse of stage I–II tumors, *distinction between expression subtypes of receptor-positive HER2-negative BC, luminal A, and B was performed with surrogate IHC markers according to St.-Gallen 2013 [37]: luminal B: Ki-67>=20 and/or low expression of PgR, high expression of ER, *the study included patients from the following territories of the Russian Federation where the non-Slavic population predominates (according to the All-Russian Census of 2010)¹: Bashkortostan (n=40), Ingushetia (n=8), Tatarstan (n=7), Chechen Republic (n=6), North Ossetia – Alania (n=5), Kabardino-Balkaria (n=4).

¹Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/vpn_popul/ Ссылка активна на 25.03.2022.

²Federal State Statistics Service. Available at: https://rosstat.gov.ru/vpn_popul/ Accessed: 25.03.2022.

да которых остается неустановленной, имеют место, например, между больными США европейского и афроамериканского происхождения [28, 29].

Ряд обнаруженных нами ассоциаций хорошо согласуется с уже известными данными: например, неоднократно описана связь мутаций *PIK3CA* и низкого пролиферативного индекса, люминального А экспрессионного подтипа РМЖ и высокой степени дифференцировки опухоли [8]. Что касается сведений о связи мутаций *PIK3CA* с размером первичной опухоли, то они достаточно противоречивы: имеются сообщения об ассоциации с крупными опухолями, а также работы, обнаружившие связь повреждений в спиральном домене *PIK3CA* с малым размером первичного очага [25, 35]. Представляется интересной зафиксированная ассоциация между наличием мутаций *PIK3CA* и поздним рецидивированием крупных местно-распространенных новообразований молочной железы. Здесь можно отметить, что некоторые авторы объясняют благоприятную прогностическую роль мутаций *PIK3CA* на ранних стадиях РМЖ высокой экспрессией такими опухолями стимулирующих иммунную систему цитокинов и выраженной инфильтрацией CD8⁺-лимфоцитами [19, 36]. Вполне возможно, что длительная бессимптомная персистенция микрометастатических очагов, состоящих из *PIK3CA*-позитивных опухолевых клеток, опосредована именно их относительно высокой иммуногенностью.

В нашей работе обнаружена низкая частота мутаций *PIK3CA* среди случаев РМЖ с признаками наследственного рака, в число которых вошли молодой возраст, первично-множественные опухоли илиотягощенная семейная история. Хотя бы один из этих признаков присутствовал в 215/694 (31%) случаях. Очевидно, что на долю «истинных» моногенных опухолевых синдромов приходится лишь меньшая часть из данной группы, особенно с учетом того, что для наиболее характерного для России BRCA1-ассоциированного наследственного РМЖ свойственен трижды негативный подтип рака, исключенный из данного исследования.

Заключение

В заключение следует отметить, что некоторые из результатов исследования, в том числе наблюдение о возможных межэтнических отличиях в структуре мутаций *PIK3CA* при РМЖ, заслуживают дальнейшего изучения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of Interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

Таблица 2. Мутации, обнаруженные в гене <i>PIK3CA</i> Table 2. Mutations found in the <i>PIK3CA</i> gene	
Мутация	Число случаев
Экзон 7 (n=4)	
C420R	3/220 (1,3%)
L422W	1/220 (0,5%)
Экзон 9 (n=88)	
E542K	38/220 (17%)
E542A	1/220 (0,5%)
E545K	40/220 (18%)
E545Q	1/220 (0,5%)
E545G	1/220 (0,5%)
Q546K	5/220 (2,3%)
Q546P	1/220 (0,5%)
Q546R	1/220 (0,5%)
Экзон 20 (n=123)	
H1047R	112/220 (50,9%)
H1047L	8/220 (3,6%)
H1047Q	1/220 (0,5%)
H1047Y	1/220 (0,5%)
H1047L	1/220 (0,5%)
Двойные мутации (n=5)	
H1047R+E418K	1/220 (0,5%)
G1049R+C420R	1/220 (0,5%)
H1047R+C420R	1/220 (0,5%)
M1043V+N1044Y	1/220 (0,5%)
E545Q+H1047R	1/220 (0,5%)

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Новартис». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This study was supported by Novartis. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the *PIK3CA* gene in human cancers. *Science*. 2004;304(5670):554. DOI:10.1126/science.1096502
- Mendiratta G, Ke E, Aziz M, et al. Cancer gene mutation frequencies for the U.S. population. *Nat Commun*. 2021;12(1):5961. DOI:10.1038/s41467-021-26213-y
- Sanchez CG, Ma CX, Crowder RJ, et al. Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):R21. DOI:10.1186/bcr2833
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929–40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
- André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Alpelisib plus fulvestrant for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol*. 2021;32(2):208–17. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.011
- Fusco N, Malapelle U, Fassan M, et al. *PIK3CA* Mutations as a Molecular Target for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:644737. DOI:10.3389/fonc.2021.644737
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):489–98. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00034-6
- 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. DOI:10.1186/s13058-020-01284-9

9. Konstantinopoulos PA, Barry WT, Birrer M, et al. Olaparib and α -specific PI3K inhibitor alpelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):570-80. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30905-7
10. Fujimoto Y, Morita TY, Ohashi A, et al. Combination treatment with a PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitor overcomes resistance to anti-HER2 therapy in PIK3CA-mutant HER2-positive breast cancer cells. *Sci Rep.* 2020;10(1):21762. DOI:10.1038/s41598-020-78646-y
11. Lehmann BD, Abramson VG, Sanders ME, et al; Translational Breast Cancer Research Consortium. TBCRC 032 IB/II Multicenter Study: Molecular Insights to AR Antagonist and PI3K Inhibitor Efficacy in Patients with AR(+) Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020;26(9):2111-23. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-19-2170
12. Berenjeno IM, Piñeiro R, Castillo SD, et al. Oncogenic PIK3CA induces centrosome amplification and tolerance to genome doubling. *Nat Commun.* 2017;8(1):1773. DOI:10.1038/s41467-017-02002-4
13. Koundourous N, Karali E, Tripp A, et al. Metabolic Fingerprinting Links Oncogenic PIK3CA with Enhanced Arachidonic Acid-Derived Eicosanoids. *Cell.* 2020;181(7):1596-611.e27. DOI:10.1016/j.cell.2020.05.053
14. Madsen RR, Vanhaesebroeck B. Cracking the context-specific PI3K signaling code. *Sci Signal.* 2020;13(613):eaay2940. DOI:10.1126/scisignal.aay2940
15. Barbareschi M, Buttitta F, Felicioni L, et al. Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of the PIK3CA gene in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6064-9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0266
16. Dumont AG, Dumont SN, Trent JC. The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chin J Cancer.* 2012;31(7):327-34. DOI:10.5732/cjc.012.10032
17. Loibl S, Majewski I, Guarneri V, et al. PIK3CA mutations are associated with reduced pathological complete response rates in primary HER2-positive breast cancer: pooled analysis of 967 patients from five prospective trials investigating lapatinib and trastuzumab. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1519-25. DOI:10.1093/annonc/mdw197
18. 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):377-86. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.006
19. Guarneri V, Dieci MV, Bisagni G, et al. PIK3CA Mutation in the ShortHER Randomized Adjuvant Trial for Patients with Early HER2+ Breast Cancer: Association with Prognosis and Integration with PAM50 Subtype. *Clin Cancer Res.* 2020;26(22):5843-51. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-1731
20. Zhao L, Vogt PK. Hot-spot mutations in p110 α of phosphatidylinositol 3-kinase (p13K): differential interactions with the regulatory subunit p85 and with RAS. *Cell Cycle.* 2010;9(3):596-600. DOI:10.4161/cc.9.3.10599
21. Vasan N, Razavi P, Johnson JL, et al. Double PIK3CA mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3K α inhibitors. *Science.* 2019;366(6466):714-23. DOI:10.1126/science.aaw9032
22. Guo S, Loibl S, von Minckwitz G, et al. PIK3CA H1047R Mutation Associated with a Lower Pathological Complete Response Rate in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Res Treat.* 2020;52(3):689-96. DOI:10.4143/crt.2019.497
23. Garay JP, Smith R, Devlin K, et al. Sensitivity to targeted therapy differs between HER2-amplified breast cancer cells harboring kinase and helical domain mutations in PIK3CA. *Breast Cancer Res.* 2021;23(1):81. DOI:10.1186/s13058-021-01457-0
24. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. DOI:10.1038/nature11412
25. Papaxoinis G, Kotoula V, Alexopoulou Z, et al. Significance of PIK3CA Mutations in Patients with Early Breast Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140293. DOI:10.1371/journal.pone.0140293
26. Dogruluk T, Tsang YH, Espitia M, et al. Identification of Variant-Specific Functions of PIK3CA by Rapid Phenotyping of Rare Mutations. *Cancer Res.* 2015;75(24):5341-54. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1654
27. Spangle JM, Von T, Pavlick DC, et al. PIK3CA C-terminal frameshift mutations are novel oncogenic events that sensitize tumors to PI3K- α inhibition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(39):24427-33. DOI:10.1073/pnas.2000601117
28. Ademuyiwa FO, Tao Y, Luo J, et al. Differences in the mutational landscape of triple-negative breast cancer in African Americans and Caucasians. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;161(3):491-9. DOI:10.1007/s10549-016-4062-y
29. Omilian AR, Wei L, Hong CC, et al. Somatic mutations of triple-negative breast cancer: a comparison between Black and White women. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2):503-9. DOI:10.1007/s10549-020-05693-4
30. Tao Z, Li T, Feng Z, et al. Characterizations of Cancer Gene Mutations in Chinese Metastatic Breast Cancer Patients. *Front Oncol.* 2020;10:1023. DOI:10.3389/fonc.2020.01023
31. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная Онкология.* 2021;23(1):61-7 [Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(1):61-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744
32. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Int J Breast Cancer.* 2020;2020:3759179. DOI:10.1155/2020/3759179
33. Rajadurai P, Semiglazova T, Hegmane A, et al. PIK3CA Registry: A Non-interventional, Descriptive, Retrospective Cohort Study of PIK3CA Mutations in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC). In San Antonio Breast Cancer Symposium 2021.
34. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, et al. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):R65. DOI:10.1186/bcr3679
35. Li SY, Rong M, Grieco F, Iacopetta B. PIK3CA mutations in breast cancer are associated with poor outcome. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;96(1):91-5. DOI:10.1007/s10549-005-9048-0
36. Sobral-Leite M, Salomon I, Opdam M, et al. Cancer-immune interactions in ER-positive breast cancers: PI3K pathway alterations and tumor-infiltrating lymphocytes. *Breast Cancer Res.* 2019;21(1):90. DOI:10.1186/s13058-019-1176-2
37. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013;24(9):2206-23. DOI:10.1093/annonc/mdt303

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022



OMNIDOCTOR.RU