

Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток

Т.Н. Соколова¹, С.Н. Алексахина¹, Г.А. Янус^{1,2}, А.В. Султанбаев³, К.В. Меньшиков³, А.Н. Лысенко⁴, Р.А. Зуков⁵, А.В. Зюзюкина⁵, Ю.Н. Мурунова⁶, Е.И. Россоха⁷, С.Ю. Бахарев⁷, Е.А. Басова⁸, Т.А. Касмынина⁸, И.С. Шумская⁹, Я.И. Бакшун¹⁰, Х.С. Мусаева¹¹, А.И. Хасанова^{12,13}, В.Н. Дмитриев¹⁴, М.Б. Болиева¹⁵, К.Х. Гадзаова¹⁵, О.Л. Петренко¹⁶, Д.А. Максимов¹⁷, В.И. Владимиров¹⁸, В.Е. Гольдберг¹⁹, Н.О. Попова¹⁹, М.В. Кибишева²⁰, З.М. Хамгоков²⁰, А.Е. Васильев²¹, А.Г. Иевлева^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

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

³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

⁴ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

⁶БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия;

⁷КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;

⁸ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия;

⁹ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

¹⁰ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;

¹¹ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Грозный, Россия;

¹²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала», Казань, Россия;

¹³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия;

¹⁴ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия;

¹⁵ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия – Алания, Владикавказ, Россия;

¹⁶ГБУЗ КО «Центральная городская клиническая больница», Калининград, Россия;

¹⁷ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

¹⁸ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск, Россия;

¹⁹ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН, Томск, Россия;

²⁰ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;

²¹ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия

Информация об авторах / Information about the authors

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

Алексахина Светлана Николаевна – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: abyshevasy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Янус Григорий Аркадьевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. ФГБОУ ВО СПбГПМУ, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

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

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

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

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 Елена Владимировна – канд. мед. наук, ассистент, 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 СОКБ. E-mail: murunovayn@surgutokb.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Россоха Елена Ивановна – канд. мед. наук, зав. отд-нием дневного стационара, науч. сотр. филиала НИИ онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», зав. отд-нием дневного стационара КГБУЗ АКЮД. E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Tatiana N. Sokolova – Research Assistant, Petrov Institute of Oncology. E-mail: stretanya@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0537-7478

Svetlana N. Aleksakhina – Cand. Sci. (Biol.), Petrov Institute of Oncology. E-mail: abyshevasy@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2149-7728

Grigoriy A. Yanus – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Petrov Institute of Oncology. E-mail: octavedoctor@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9844-4536

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

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

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

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

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

Yulia N. Murunova – Cand. Sci. (Med.), Surgut Regional Hospital. E-mail: murunovayn@surgutokb.ru; ORCID: 0000-0003-0299-980X

Elena I. Rossokha – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Department Head, Altai Regional Oncological Dispensary. E-mail: rossokha_e@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5303-3012

Аннотация

Актуальность. Мутации в гене PIK3CA относятся к наиболее частым генетическим повреждениям при эстроген-рецептор-(ER)-позитивном раке молочной железы (РМЖ). Детекция мутаций PIK3CA приобрела особую значимость после недавнего внедрения в практику ингибитора PI3K алпелисиба. Частота и спектр обнаруживаемых соматических дефектов PIK3CA зависят от особенностей включенных в анализ случаев, в том числе распределения гистологических и экспрессионных вариантов опухолей, возрастного и даже этнического состава изучаемой группы.

Цель. Характеристика частоты и спектра мутаций PIK3CA у российских пациенток с РМЖ.

Материалы и методы. Присутствие мутаций в 7, 9 и 20-м экзонах гена PIK3CA определено в выборке из 206 случаев распространенного ER+/HER2- РМЖ. Для поиска мутаций использовалась комбинация плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением, аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) и цифровой капельной ПЦР.

Результаты. Мутации в гене PIK3CA детектированы в 62/206 (30%) случаев. Примечательно, что абсолютное большинство выявленных повреждений (59/62, 95%) представлено всего тремя частыми разновидностями миссенс-замен: p.E542K, p.E545K и p.H1047R. При анализе клинико-морфологических характеристик обнаружены тенденции к ассоциации мутаций PIK3CA со старшим возрастом и более частым метастатическим поражением легких.

Заключение. Информация о частоте и спектре соматических aberrаций PIK3CA может быть применена при организации молекулярно-генетического тестирования больных РМЖ и использовании ингибиторов PI3K в нашей популяции.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутации, PIK3CA, алпелисиб

Для цитирования: Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Лысенко А.Н., Зуков Р.А., Зююкина А.В., Мурунова Ю.Н., Россоха Е.И., Бахарев С.Ю., Басова Е.А., Касмынина Т.А., Шумская И.С., Бакшун Я.И., Мусаева Х.С., Хасанова А.И., Дмитриев В.Н., Болиева М.Б., Гадзаова К.Х., Петренко О.Л., Максимов Д.А., Владимиров В.И., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Кибишева М.В., Хамгоков З.М., Васильев А.Е., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. Современная Онкология. 2021; 23 (1): 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744

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

Басова Елена Анатольевна – глав. врач ОГБУЗ «Онкологический диспансер».
E-mail: basova_elena68@mail.ru

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

Шумская Ирина Сергеевна – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУЗ НО НОКОД.
E-mail: medicanns@mail.ru

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

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

Хасанова Альфия Ирековна – канд. мед. наук, врач-онколог, ГАУЗ РКОД, Научно-клинический центр прецизионной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО КФУ.
E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

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

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

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

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

Максимов Дмитрий Анатольевич – врач-онколог, зав. хирургическим отд.-нием №4 ГБУЗ ТОКОД. E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

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

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

Попова Наталья Олеговна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. химиотерапии НИИ онкологии ФГБНУ ТНИМЦ. E-mail: popova75tomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

Кибишева Марианна Владимировна – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер».
E-mail: zareta.alix@yandex.ru

Хамгоков Заур Магомедович – врач-онколог ГБУЗ «Онкологический диспансер».
E-mail: zaur0779@inbox.ru

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

Иевлева Аглая Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», доц. ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: aglayai@inbox.ru;
ORCID: 0000-0001-5454-5186

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.
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; ORCID: 0000-0003-4529-7891

Sergey Y. Bakharev – Head of the Department of Pathological Anatomy, Altai Regional Oncological Dispensary. E-mail: bachero@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0429-8804

Elena A. Basova – chief physician, Oncology Dispensary. E-mail: basova_elena68@mail.ru

Tatiana A. Kasmyнина – oncologist, Oncology Dispensary

Irina S. Shumskaya – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary.
E-mail: medicanns@mail.ru

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

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

Alfia I. Khasanova – Cand. Sci. (Med.), Sigal Republic Clinical Oncology Dispensary, Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan Federal University.
E-mail: haalfy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4880-4353

Vadim N. Dmitriev – D. Sci. (Med.), Belgorod Oncology Dispensary. E-mail: vadd@mail.ru

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

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

Oleg L. Petrenko – Cand. Sci. (Med.), Kaliningrad Regional Clinical Hospital.
E-mail: Petrenko-oleg78@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6482-1698

Dmitriy A. Maksimov – oncologist, Head of the Surgical Department, Tver Regional Clinical Oncology Dispensary. E-mail: dr.maksimovda@mail.ru

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

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

Nataliya O. Popova – Cand. Sci. (Med.), Tomsk National Research Medical Center.
E-mail: popova75tomsk@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5294-778X

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

Zaur M. Khamgovov – oncologist, Oncology Dispensary. E-mail: zaur0779@inbox.ru

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

Aglaya G. Iyevleva – Cand. Sci. (Med.), Petrov Institute of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: aglayai@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-5454-5186

Evgeny N. Imyanitov – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrov Institute of Oncology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru;
ORCID: 0000-0003-4529-7891

The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia

Tatiana N. Sokolova^{✉1}, Svetlana N. Aleksakhina¹, Grigoriy A. Yanus^{1,2}, Aleksandr V. Sultanbaev³, Konstantin V. Menshikov³, Anna N. Lysenko⁴, Ruslan A. Zukov⁵, Alena V. Zyuzukina⁵, Yulia N. Murunova⁶, Elena I. Rossokha⁷, Sergey Y. Bakharev⁷, Elena A. Basova⁸, Tatiana A. Kasmynina⁸, Irina S. Shumskaya⁹, Yana I. Bakshun¹⁰, Khedi S. Musaeva¹¹, Alfia I. Khasanova^{12,13}, Vadim N. Dmitriev¹⁴, Marina B. Bolieva¹⁵, Christina H. Gadzaova¹⁵, Oleg L. Petrenko¹⁶, Dmitriy A. Maksimov¹⁷, Vladimir I. Vladimirov¹⁸, Viktor E. Goldberg¹⁹, Nataliya O. Popova¹⁹, Marianna V. Kibisheva²⁰, Zaur M. Khamgokov²⁰, Alexey E. Vasilyev²¹, Aglaya G. Iyevleva^{1,2}, Evgeny N. Imyanitov^{1,2}

¹Petrov Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

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

³Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russia;

⁴Regional Oncology Dispensary, Stavropol, Russia;

⁵Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

⁶Surgut Regional Hospital, Surgut, Russia;

⁷Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;

⁸Oncology Dispensary, Birobidzhan, Russia;

⁹Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁰Cancer Hospital, Kostroma, Russia;

¹¹Republican Oncology Dispensary, Groznyi, Russia;

¹²Sigal Republic Clinical Oncology Dispensary, Kazan, Russia;

¹³Scientific and Clinical Center for Precision and Regenerative Medicine, Kazan Federal University, Kazan, Russia;

¹⁴Belgorod Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

¹⁵Republican Oncology Dispensary, Vladikavkaz, Russia;

¹⁶Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russia;

¹⁷Tver Regional Clinical Oncology Dispensary, Tver, Russia;

¹⁸Pyatigorsk Oncology Dispensary, Pyatigorsk, Russia;

¹⁹Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia;

²⁰Oncology Dispensary, Nalchik, Russia;

²¹Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russia

Abstract

Relevance. PIK3CA belongs to the top three most frequently mutated genes in breast cancer (BC), especially in estrogen receptor (ER) positive, HER2 negative BC subtype. With an approval of selective PI3K-alpha inhibitor, alpelisib, this alteration has become actionable in ER+HER2- tumors. The frequency and spectrum of PIK3CA alterations in various cohorts is affected by a number of factors, including the distribution of BC expression subtypes, histological types, patient age, and even ethnicity.

Aim. Aim of the current study was to characterize the frequency and spectrum of PIK3CA alterations in Russian BC patients.

Materials and methods. The analysis of PIK3CA exon 7, 9 and 20 mutations was performed in a cohort of Russian ER+HER2- BC patients by a combination of high-resolution melting analysis, allele-specific PCR, and digital droplet PCR.

Results. PIK3CA lesions were identified in 62/206 (30%) patients. Noteworthy, 59/62 (95%) of the identified variants were represented by the three most common p.E542K, p.E545K, and p.H1047R substitutions. The analysis of clinical and morphological characteristics revealed the trends towards association of PIK3CA mutations with older age and more frequent metastatic lung involvement.

Conclusion. The obtained data on the frequency and spectrum of PIK3CA somatic aberrations can be helpful when organizing molecular genetic testing of breast cancer patients and using PI3K inhibitors in Russian population.

Keywords: breast cancer, mutations, PIK3CA, alpelisib

For citation: Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, Sultanbaev AV, Menshikov KV, Lysenko AN, Zukov RA, Zyuzukina AV, Murunova YuN, Rossokha EI, Bakharev SY, Basova EA, Kasmynina TA, Shumskaya IS, Bakshun YaI, Musaeva KS, Khasanova AI, Dmitriev VN, Bolieva MB, Gadzaova CH, Petrenko OL, Maksimov DA, Vladimirov VI, Goldberg VE, Popova NO, Kibisheva MV, Khamgokov ZM, Vasilyev AE, Iyevleva AG, Imyanitov EN. 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): 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744

Введение

В 2020 г. впервые рак молочной железы (PMЖ) занял 1-е место по распространенности среди злокачественных опухолей человека во всем мире [1, 2]. Несмотря на то, что на момент диагноза менее 10% случаев PMЖ имеют отдаленные метастазы, распространенный PMЖ остается одной из ведущих причин смертности от рака у женщин. В течение последнего десятилетия разработаны новые эффективные подходы к терапии всех основных разновидностей PMЖ: внедрены ингибиторы PARP для BRCA-ассоциированного рака и/или PMЖ с дефицитом гомологичной репарации ДНК; новые анти-HER2-препараты для HER2-положительных новообразований; комбинация эндокринной терапии и эверолимуса или ингибиторов CDK4/6 для распространенных эстроген-рецептор-(ER)-позитивных PMЖ [3]. Значимым событием в этой области стал недавний успех исследования SOLAR-1, которое продемонстрировало преимущество добавления селективного ингибитора изоформы PI3K- α , алпелисиба, к стандартной гормональной терапии ER+/HER2-PIK3CA-мутированного распространенного PMЖ, в том числе после прогрессирования на схемах, включающих ингибиторы CDK4/6 [4]. Более того, доклинические и ранние клинические исследования свидетельствуют об эффекте ингибиторов PI3K не только при ER-позитивных карциномах, но и при других категориях PMЖ [5, 6].

Ген PIK3CA кодирует каталитическую субъединицу p110- α киназы PI3K. Нарушения онкогенного сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR встречаются практически при всех злокачественных новообразованиях человека, а соматические мутации PIK3CA выявляются примерно в 1/3 опухолей молочной железы [7–9]. Повреждения PIK3CA приводят к разнообразным функциональным последствиям, например, влияют на пролиферацию и выживаемость клеток, метаболические особенности, иммуногенность, предпочтительные зоны метастазирования и даже специфические паттерны роста опухоли, которые можно определить радиологически [10–14]. Мутации PIK3CA являются наиболее частым генетическим дефектом при ER+/HER2- PMЖ (28–47%); при этом они реже встречаются при HER2-позитивных (22–40%) и трижды негативных опухолях (8–18%) [5, 7, 15–17]. Генетические повреждения PIK3CA чаще обнаруживаются в более старшем возрасте [18], и их частота варьирует в разных популяциях [19, 20].

Влияние мутаций PIK3CA на прогноз заболевания неоднозначно. На ранних стадиях PMЖ они, вероятно, являются маркером хорошего прогноза, тогда как при распространенных опухолях связаны с резистентностью к химиотерапии и

сниженной выживаемостью [21, 22]. В то же время показано, что мутации PIK3CA ассоциируются с большей продолжительностью жизни при метастатических трижды негативных карциномах, что может быть связано с обогащением этой группы бывшими люминальными опухолями, утратившими экспрессию ER в результате эндокринной терапии [23]. При HER2-позитивном PMЖ генетические нарушения PIK3CA коррелируют с устойчивостью к цитостатической и таргетной терапии [21, 24, 25].

Большая часть повреждений PIK3CA (70–90%) локализуется в нескольких «горячих точках» мутагенеза: в позициях C420 в экзоне 7 (C2-домен); E542, E545 и Q546 в экзоне 9 (спиральный домен) и H1047 в экзоне 20 (киназный домен). Чаще всего встречаются замены p.E542K, p.E545K и p.H1047R [17]. Мутации, затрагивающие разные домены, имеют неодинаковые функциональные последствия и поэтому могут по-разному влиять на биологические свойства опухоли [9]. Так, повреждения в спиральном домене чаще обнаруживаются в дольковых хорошо дифференцированных карциномах, относящихся к люминальному A экспрессионному варианту, в то время как мутации в киназном домене преобладают в других подгруппах PMЖ [26–28].

Необходимо отметить, что в ключевом исследовании SOLAR-1 для детекции мутаций PIK3CA использовался имеющий статус сопутствующей диагностики набор PIK3CA RGQ PCR Kit, который обнаруживает только 11 наиболее частых вариантов мутаций PIK3CA [4]. Такой подход к генотипированию может «упускать» до 25% менее распространенных мутаций [17]. В настоящее время функциональное и прогностическое значение редких мутаций PIK3CA активно изучается [29]. Для мутаций PIK3CA характерна пространственно-временная гетерогенность. Так, иногда отмечают несоответствие статуса PIK3CA между первичной опухолью и метастатическими поражениями, а также отличия в частоте мутантного аллеля в различных участках первичной опухоли [30]. При прогрессировании опухоли клеточный клон с мутациями PIK3CA может перестать детектироваться, а затем снова появиться в том случае, если активация PIK3CA придает новообразованию лекарственную устойчивость [31, 32]. Подобная гетерогенность делает тестирование PIK3CA технически сложным и может потребовать повторения генетического анализа в процессе лечения.

В нашем исследовании выполнен систематический анализ соматических мутаций PIK3CA при распространенном ER+HER2- PMЖ у российских пациенток.

Таблица 1. Методы детекции мутаций в гене PIK3CA
Table 1. Mutation detection methods in the PIK3CA gene

Метод	Последовательности праймеров и меток	Состав ПЦР-смеси	Условия реакции, оборудование
Плавление ПЦР-продукта с высоким разрешением (high resolution melting analysis)	PIK3CAex7F: tgttgaatttctcttgggg PIK3CAex7R: actggccaaagattcaaagc PIK3CAex9F: ctagagacaatgaatgaaggaa PIK3CAex9R: cattttgacacttacctgtgac PIK3CAex20F: ttgcatacattcgaagaacc PIK3CAex20R: tgctgtttaattgtgtggaaga	1 μ л ДНК, 0,75 у ДНК-полимеразы hot-start, 1X ПЦР-буфер (pH 8,3), 2,5 mM MgCl ₂ , 1X EvaGreen, 200 μ М дНТФ, 0,3 μ М праймеров в общем объеме 20 μ л	45 ПЦР-циклов: 95°C – 15 с, 60°C – 30 с, 72°C – 30 с, высокоразрешающее плавление ДНК; CFX96 Thermal Cycler (Bio-Rad); CEQ 8000 (Beckman-Coulter, USA)
АС-ПЦР (мутации PIK3CA p.E542K, p.E545K, p.H1047R, p.H1047L, p.H1047Y)	PIK3CA_E542Kwt: tttctcctgctcagtgattc PIK3CA_E542Kmut: tttctcctgctcagtgattt PIK3CA_E542com: tctgtaaatcatctgtgaaacc PIK3CA_E545Kwt: atagaaaaattttctctgctc PIK3CA_E545Kmut: atagaaaaattttctctgctt PIK3CA_E545com: ggaaaaaatagacaagaagac PIK3CA_H1047wt: tgttgaccagccaccttgat PIK3CA_H1047R: tgttgaccagccaccttgac PIK3CA_H1047L: tgttgaccagccaccttgaa PIK3CA_H1047Y: gttgaccagccaccttgata PIK3CA_H1047com: ctggaatgccagaactacaat	1 μ л ДНК, 0,75 у ДНК-полимеразы hot-start, 1X ПЦР-буфер (pH 8,3), 2,5 mM MgCl ₂ , 0,2X Sybr Green, 200 μ М дНТФ, 0,3 μ М праймеров в общем объеме 20 μ л	45 ПЦР-циклов: 95°C – 15 с, 60°C – 30 с, 72°C – 30 с, плавление ДНК; CFX96 Thermal Cycler (Bio-Rad)
Цифровая капельная ПЦР (digital droplet PCR)	Набор Bio-Rad PrimePCR ddPCR Mutation detection assays (Bio-Rad) для мутаций PIK3CA p.E542K, p.E545K и p.H1047R	В соответствии с рекомендациями производителя набора	В соответствии с рекомендациями производителя набора; оборудование QX100 droplet digital PCR system (Bio-Rad)

Таблица 2. Клинико-морфологические характеристики исследованной выборки РМЖ
Table 2. Clinical and morphological characteristics of the BC sample studied

Характеристика	PIK3CA WT (n=144)	PIK3CA MUT(n=62)	Значение p (PIK3CA WT vs MUT)	PIK3CA MUT (экзон 9, n=21)	PIK3CA MUT (экзон 20, n=41)	Значение p (мутации в экзоне 9 vs мутации в экзоне 20)
Возраст (медиана, диапазон)	53 (27–77)	59 (31–74)	0,184	61 (31–72)	58 (37–74)	0,897
Гистологический тип						
Протоковый рак (n=48)	35 (73%)	13 (27%)	0,237 (Протоковый vs дольковый)	4 (31%)	9 (69%)	1,000 (Протоковый vs дольковый)
Дольковый рак (n=18)	10 (56%)	8 (44%)		2 (25%)	6 (85%)	
Другие (n=7)	6 (86%)	1 (14%)		1 (100%)	0 (0%)	
ND (n=133)	93 (70%)	40 (30%)		14 (35%)	26 (65%)	
Размер первичной опухоли (T)						
T1 (n=26)	18 (69%)	8 (31%)	1,000 (T1–T2 vs T3–T4)	3 (38%)	5 (62%)	0,094 (T1–T2 vs T3–T4)
T2 (n=71)	47 (66%)	24 (34%)		11 (46%)	13 (54%)	
T3 (n=14)	12 (76%)	2 (14%)		0 (0%)	2 (100%)	
T4 (n=32)	21 (66%)	11 (34%)		2 (18%)	9 (82%)	
ND (n=63)	46 (73%)	17 (27%)		5 (29%)	12 (71%)	
Вовлеченность лимфоузлов (N)						
N0 (n=29)	21 (72%)	8 (28%)	0,659 (N0 vs N1–N3)	3 (38%)	5 (62%)	1,000 (N0 vs N1–N3)
N1 (n=52)	39 (75%)	13 (25%)		6 (46%)	7 (54%)	
N2 (n=29)	19 (66%)	10 (34%)		3 (30%)	7 (70%)	
N3 (n=31)	17 (55%)	14 (45%)		4 (29%)	10 (71%)	
ND (n=65)	48 (74%)	17 (26%)		5 (29%)	12 (71%)	
Стадия заболевания						
I (n=9)	7 (78%)	2 (22%)	1,000 (I–II vs III–IV)	0 (0%)	2 (100%)	0,211 (I–II vs III–IV)
II (n=51)	35 (69%)	16 (31%)		9 (56%)	7 (44%)	
III (n=65)	43 (66%)	22 (34%)		7 (32%)	15 (68%)	
IV (n=25)	18 (72%)	7 (28%)		1 (14%)	6 (86%)	
Неизвестно (n=56)	41 (73%)	15 (27%)		4 (27%)	11 (73%)	
Рекуррентный/первично-метастатический рак						
Рекуррентный (n=181)	126 (70%)	55 (30%)	1,000 (Рекуррентный vs первично-метастатический)	20 (37%)	35 (63%)	0,405 (рекуррентный vs первично-метастатический)
ВДП <1 года (n=49)	34 (69%)	15 (31%)		6 (40%)	9 (60%)	
ВДП 1–3 года (n=33)	23 (70%)	10 (30%)		4 (40%)	6 (60%)	
ВДП 3–5 лет (n=6)	5 (83%)	1 (17%)		0 (0%)	1 (100%)	
ВДП >5 лет (n=22)	16 (73%)	6 (27%)		2 (33%)	4 (67%)	
ND (n=71)	48 (68%)	23 (32%)		8 (35%)	15 (65%)	
Первично-метастатический рак (n=25)	18 (72%)	7 (28%)	1,000 (ВДП менее или более 5 лет)	1 (14%)	6 (86%)	1,000 (ВДП менее или более 5 лет)
Степень дифференцировки опухоли						
G1 (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0,676 (G1–G2 vs G3)	0 (0%)	0 (0%)	1,000 (G1–G2 vs G3)
G2 (n=23)	13 (57%)	10 (43%)		4 (40%)	6 (60%)	
G3 (n=8)	6 (75%)	2 (25%)		1 (50%)	1 (50%)	
ND (n=174)	124 (71%)	50 (29%)		16 (32%)	34 (68%)	
Индекс Ki67						
Низкий (<20%) (n=53)	35 (66%)	18 (34%)	0,547 (Низкий vs высокий)	6 (33%)	12 (67%)	1,000 (Низкий vs высокий)
Высокий (≥20%) (n=66)	48 (73%)	18 (27%)		7 (39%)	11 (61%)	
ND (n=87)	61 (69%)	26 (30%)		8 (31%)	18 (69%)	
Менопаузальный статус						
Пременопауза (n=41)	31 (76%)	10 (24%)	0,564 (Пре- vs постменопауза)	4 (40%)	6 (60%)	1,000 (Пре- vs постменопауза)
Постменопауза (n=149)	105 (70%)	44 (30%)		16 (36%)	28 (64%)	
Другое/ND (n=16)	8 (50%)	8 (50%)		1 (17%)	7 (83%)	
Зоны метастазирования (n=72)						
Только кости (n=22)	14 (64%)	8 (36%)	0,117 (Легкие vs другие зоны)	3 (38%)	5 (62%)	0,642 (Легкие vs другие зоны)
Только легкие (n=15)	7 (47%)	8 (53%)		2 (25%)	6 (75%)	
Только плевра (n=9)	7 (78%)	2 (22%)		1 (50%)	1 (50%)	
Только мягкие ткани (n=5)	5 (100%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Только отдаленные лимфоузлы (n=1)	1 (100%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Только печень (n=4)	3 (75%)	1 (25%)		1 (100%)	0 (0%)	
Только брюшина (n=1)	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	1 (100%)	
Множественные зоны (n=15)	9 (60%)	6 (40%)		2 (33%)	4 (67%)	
Признаки наследственного рака (молодой возраст, множественные опухоли, семейный анамнез)						
Есть (n=66)	52 (79%)	14 (21%)	0,073	6 (43%)	8 (57%)	0,524
Нет или ND (n=140)	92 (66%)	48 (34%)		15 (11%)	33 (69%)	

Примечание. ВДП – время до прогрессирования, ND – нет данных, WT – опухоли без мутаций, MUT – опухоли с мутациями.

Материалы и методы

В исследование вошли 206 случаев ER+/HER2- опухолей от пациенток с распространенным РМЖ, получавших лечение в 25 разных городах России. После микродиссекции операционного или биопсийного материала ДНК из него выделялась по опубликованному ранее протоколу [33]. Генотипирование экзона 7 (фрагмент, включающий кодон 420), экзона 9 и экзона 20 PIK3CA выполнялось при помощи плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (high resolution melting analysis – HRMA). Одновременно пять наиболее распространенных мутаций (p.E542K, p.E545K, p.H1047R, p.H1047L, p.H1047Y) оценивались с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР). Если АС-ПЦР не обнаруживала мутаций при наличии аномалий в кривых плавления, образцы подвергались секвенированию по Сэнгеру. Если при АС-ПЦР наблюдался неоднозначный результат в отношении одной из трех наиболее частых замен PIK3CA (p.E542K, p.E545K или p.H1047R), образцы анализировались с помощью цифровой капельной ПЦР (digital droplet PCR, ddPCR). Последовательности праймеров и условия реакций приведены в табл. 1.

Сравнение частоты мутаций в разных подгруппах РМЖ выполнено с помощью точного критерия Фишера. U-критерий Манна–Уитни применялся для сравнения возраста на момент постановки диагноза у пациенток с различным статусом PIK3CA.

Результаты

Статус PIK3CA определен в 206 ER+/HER2- РМЖ. У 25 женщин выявлен первично метастатический РМЖ, а в 181 случае прогрессирование заболевания зафиксировано уже после постановки диагноза. Девять (6%) пациенток имели I, 51 (34%) – II, 65 (43%) – III и 25 (17%) – IV стадию заболевания на момент диагноза РМЖ. Средний возраст в когорте составлял 55 лет (от 27 до 77 лет).

Мутации PIK3CA выявлены в 62/206 (30%) случаях. Большая часть мутаций локализовалась в киназном домене (41/62, 66%), а оставшиеся повреждения – в спиральном домене гена (21/62, 34%). Самыми частыми вариантами оказались замены PIK3CA p.H1047R (40/62, 65%), p.E545K (11/62, 18%) и p.E542K (8/62, 13%). Также обнаружены три более редких мутации: p.Q546K, p.E545G и p.H1047L. Методом цифровой капельной ПЦР подтверждено присутствие мутаций в 9-м экзоне в 8 случаях и замены p.H1047R в 3 из 4 случаев с пограничными результатами, полученными с помощью АС-ПЦР.

Анализ ассоциаций между наличием, локализацией мутаций PIK3CA и клинико-морфологическими особенностями РМЖ (возраст на момент постановки диагноза, гистология опухоли, стадия, степень дифференцировки, экспрессия Ki67 и т.д.; табл. 2) не выявил каких-либо статистически значимых закономерностей. Тем не менее можно отметить, что мутации PIK3CA обнаруживались чаще у более пожилых пациенток (средний возраст составлял 53 года при отсутствии мутации и 59 лет при наличии замен PIK3CA; $p=0,184$), а также в случаях без клинических признаков наследственного РМЖ и рака яичников [48/140 (34%) против 14/66 (21%); $p=0,073$]. Частота мутации PIK3CA была несколько выше в случаях с единичными метастазами в легкое (8/15, 53%), чем в опухолях с метастазами в другие зоны (12/42, 29%; $p=0,117$). Генетические дефекты в спиральном домене PIK3CA чаще выявлялись в опухолях меньших размеров: их встречаемость достигла 4/32 (44%) в опухолях T1–T2 в сравнении с 2/13 (15%) в карциномах T3–T4 ($p=0,094$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Обсуждение

В нашей когорте РМЖ мутации в гене PIK3CA обнаружены в 30% случаев. Эти цифры согласуются с опубликованными данными о частоте повреждений PIK3CA при ER+/HER2- РМЖ (диапазон – 13–62%, среднее значение – 36%, межквартильный интервал – 31–46%) [7]. Спектр выявленных изменений PIK3CA ограничен каноническими «горячими точками» мутаций, при этом абсолютное большинство идентифицированных вариантов (59/62, 95%) пришлось всего на три замены: p.E542K, p.E545K и p.H1047R. Все они могут быть идентифицированы с помощью набора для ПЦР theascreen PIK3CA RGQ, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в качестве сопутствующей диагностики для алпелисиба. Между тем в нашей выборке в 12 случаях помимо стандартных ПЦР-тестов для подтверждения наличия мутаций пришлось использовать технологию ddPCR. Преобладание исключительно «канонических» мутаций выглядит несколько неожиданным, так как по данным других работ около 8–33% повреждений PIK3CA обычно представлены редкими вариантами, в основном сгруппированными в тех же 7, 9 и 20-м экзонах гена. Выявленный спектр мутаций может отражать соотношение различных подтипов РМЖ в нашей когорте. Опухоли, относящиеся к люминальному В экспрессионному подтипу, характеризуются меньшей частотой и разнообразием мутаций PIK3CA по сравнению с люминальными А новообразованиями [17, 27].

При использовании высокого индекса пролиферации Ki67 ($\geq 20\%$) в качестве суррогатного маркера для дифференциации люминальных А и В карцином оказалось, что в исследуемой выборке содержится не менее 66/206 (32%) случаев люминального В РМЖ.

В нашей работе обнаружена тенденция к ассоциации между мутациями PIK3CA и метастазами в легкие, о которой недавно сообщалось в исследовании L. Gerrata и соавт. (2020 г.) [14]. Также известно, что мутации PIK3CA ассоциированы со старшим возрастом [18]. Меньшую частоту повреждений PIK3CA у пациенток с признаками наследственного рака в нашей выборке, вероятно, можно объяснить увеличенной долей молодых женщин в этой подгруппе. Связь мутаций в спиральном домене гена с меньшим размером первичной опухоли описана в работе G. Paraxoinis и соавт. (2015 г.) [28].

К ограничениям выполненного исследования можно отнести неполный объем доступных клинико-морфологических данных: например, отсутствие информации об экспрессии Ki67 не позволило дифференцировать люминальный А и люминальный В экспрессионные варианты РМЖ в большей части выборки. Кроме того, проанализирована не вся кодирующая последовательность PIK3CA, и, следовательно, могли быть не обнаружены редкие соматические варианты, локализующиеся за пределами «горячих точек» мутагенеза.

Определение мутации PIK3CA в настоящее время входит в российские и международные стандарты лечения РМЖ и рекомендуется всем пациентам с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным РМЖ при обнаружении первых признаков метастазирования [34, 35].

Заключение

Полученные данные о спектре соматических aberrаций PIK3CA могут быть использованы при планировании клинических исследований ингибиторов PI3K в нашей популяции и организации молекулярно-генетического тестирования больных РМЖ. Знание о наличии мутации PIK3CA позволит планировать последующую терапию с применением таргетного препарата алпелисиб, блокирующего PI3K.

Литература/References

- Available at: <https://gco.iarc.fr/today/> Accessed: 19.02.2021.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. *Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: Cancer J Clin 2021; 0: 1–41. DOI: 10.3322/caac.21660
- Waks AG, Winer EP. *Breast Cancer Treatment: A Review*. JAMA 2019; 321 (3): 288–300. DOI: 10.1001/jama.2018.19323
- 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
- Lehmann BD, Bauer JA, Schafer JM, et al. *PIK3CA mutations in androgen receptor-positive triple negative breast cancer confer sensitivity to the combination of PI3K and androgen receptor inhibitors*. Breast Cancer Res 2014; 16 (4): 406. DOI: 10.1186/s13058-014-0406-x
- Pascual J, Lim JSJ, Macpherson IR, et al. *Triplet Therapy with Palbociclib, Taselisib, and Fulvestrant in PIK3CA-Mutant Breast Cancer and Doublet Palbociclib and Taselisib in Pathway-Mutant Solid Cancers*. Cancer Discov 2020. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-20-0553
- Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, et al. *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
- Khoury K, Tan AR, Elliott A, et al. *Prevalence of Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) Pathway Alterations and Co-alteration of Other Molecular Markers in Breast Cancer*. Front Oncol 2020; 10: 1475. DOI: 10.3389/fonc.2020.01475
- 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): 634–44. DOI: 10.1038/s41417-020-0164-0
- Moon WK, Chen HH, Shin SU, et al. *Evaluation of TP53/PIK3CA mutations using texture and morphology analysis on breast MRI*. Magn Reson Imaging 2019; 63: 60–9. DOI: 10.1016/j.mri.2019.08.026
- 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
- Magometschnigg H, Pinker K, Helbich T, et al. *PIK3CA Mutational Status Is Associated with High Glycolytic Activity in ER+/HER2- Early Invasive Breast Cancer: a Molecular Imaging Study Using [18F]FDG PET/CT*. Mol Imaging Biol 2019; 21 (5): 991–1002. DOI: 10.1007/s11307-018-01308-z
- Koundouros N, Karali E, Tripp A, et al. *Metabolic Fingerprinting Links Oncogenic PIK3CA with Enhanced Arachidonic Acid-Derived Eicosanoids*. Cell 2020; 181 (7): 1596–1611.e27. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.053
- Gerratana L, Davis AA, Polano M, et al. *Understanding the organ tropism of metastatic breast cancer through the combination of liquid biopsy tools*. Eur J Cancer 2020; 143: 147–57. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.005
- Muller KE, Marotti JD. *Genotype-phenotype associations in breast pathology: Achievements of the past quarter century*. Breast J 2020; 26 (6): 1123–31. DOI: 10.1111/bj.13861
- Tray N, Taff J, Singh B, et al. *Metaplastic breast cancers: Genomic profiling, mutational burden and tumor-infiltrating lymphocytes*. Breast 2019; 44: 29–32. DOI: 10.1016/j.breast.2018.12.010
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, 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
- Clifton K, Luo J, Tao Y, et al. *Mutation profile differences in younger and older patients with advanced breast cancer using circulating tumor DNA (ctDNA)*. Breast Cancer Res Treat 2020. DOI: 10.1007/s10549-020-06019-0
- 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
- 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
- Loibl S, Treue D, Budczies J, et al. *Mutational Diversity and Therapy Response in Breast Cancer: A Sequencing Analysis in the Neoadjuvant GeparSepto Trial*. Clin Cancer Res 2019; 25 (13): 3986–95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3258
- Zardavas D, Te Marvelde L, Milne RL, et al. *Tumor PIK3CA Genotype and Prognosis in Early-Stage Breast Cancer: A Pooled Analysis of Individual Patient Data*. J Clin Oncol 2018; 36 (10): 981–90. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.8301
- 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
- Perez EA, de Haas SL, Eiermann W, et al. *Relationship between tumor biomarkers and efficacy in MARIANNE, a phase III study of trastuzumab emtansine ± pertuzumab versus trastuzumab plus taxane in HER2-positive advanced breast cancer*. BMC Cancer 2019; 19 (1): 517. DOI: 10.1186/s12885-019-5687-0
- 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
- 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
- Cancer Genome Atlas Network. *Comprehensive molecular portraits of human breast tumours*. Nature 2012; 490 (7418): 61–70. DOI: 10.1038/nature11412
- 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
- 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 Sep 29; 117 (39): 24427–33. DOI: 10.1073/pnas.2000060117
- Dupont Jensen J, Laenkholm AV, Knoop A, et al. *PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer*. Clin Cancer Res 2011; 17 (4): 667–77. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1133
- Ang DC, Warrick AL, Shilling A, et al. *Frequent phosphatidylinositol-3-kinase mutations in proliferative breast lesions*. Mod Pathol 2014; 27 (5): 740–50. DOI: 10.1038/modpathol.2013.197
- O’Leary B, Cutts RJ, Liu Y, et al. *The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial*. Cancer Discov 2018; 8 (11): 1390–403. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0264
- Yanus GA, Belyaeva AV, Ivantsov AQ, et al. *Pattern of clinically relevant mutations in consecutive series of Russian colorectal cancer patients*. Medical Oncology 2013; 30 (3): 686.
- Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. [Klinicheskie rekomendatsii. Rak molochnoi zhelezy. 2021. (in Russian).]
- Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. *5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5)*. Ann Oncol 2020; 31 (12): 1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 03.03.2021



OMNIDOCTOR.RU