

Роль мутации гена *PIK3CA* в патогенезе HR+ HER2- распространенного РМЖ
Image



Роль мутации гена *PIK3CA* в патогенезе HR+ HER2- распространенного РМЖ

PI3K-зависимый молекулярный каскад в патогенезе HR+ HER2-РМЖ

Эндокринная терапия составляет основу лечения пациентов с гормонозависимым раком молочной железы (РМЖ). Однако при HR+ HER2- метастатическом подтипе РМЖ у 50% пациентов отмечается резистентность не только к химиотерапии¹, но и к таргетной терапии (ингибиторами CDK4/6 и mTOR^{2,3}). В ряде случаев это связано с нарушением регуляции сигнального каскада PI3K-Akt-mTOR, что обусловлено в том числе мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA+*), кодирующего фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K)⁴.

В соответствии с имеющимися данными, мутация *PIK3CA* выявляется у 22% от общей популяции и 28% пациентов с метастатическим HR+ HER2- РМЖ. Отмечено также, что мутация *PIK3CA* может служить предиктором неблагоприятного прогноза РМЖ и ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и снижением безрецидивной выживаемости⁵. Об отрицательной прогностической роли мутации гена *PIK3CA* свидетельствовали также результаты рандомизированных клинических исследований по изучению ингибиторов CDK4/6 и mTOR у пациентов с мутацией и без мутации гена *PIK3CA*⁶. Отмечено также, что пациенты с мутациями *PIK3CA* имели более высокую частоту мутаций гена *MAP3K1* — примерно в 11% случаев РМЖ. Эти мутации служат триггерами раннего РМЖ и могут участвовать в активации пути MEK, опосредуя устойчивость к ингибиторам PI3K¹.

Тесная связь гена *PIK3CA* с метастазированием РМЖ обусловлена его ключевой ролью в регуляции клеточного роста, трансформации, адгезии и апоптоза клеток, в том числе опухолевых, посредством влияния на α -изоформу каталитической субъединицы p110 фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Исследователи отмечают двойную ферментативную активность PI3K (липид- и протеинкиназную), а также способность активировать ряд сигнальных белков¹⁰. Это определяет принципиальное значение PI3K в регуляции таких функций клетки, как метаболизм, дифференцировка, миграция, рост, выживаемость, старение и онкогенная трансформация¹¹. Иными словами, ген *PIK3CA* кодирует PI3K, которая в норме передает сигнал от клеточных рецепторов и стимулирует деление клетки. В

малигнизированных клетках в результате мутации гена PI3K гиперактивна и постоянно стимулирует деление клеток и рост опухоли¹². Мутации гена *PIK3CA* являются стабильными, склонны к кумуляции, они связаны с метастазированием РМЖ и степенью злокачественности; эти мутации обнаруживаются как при первичном генетическом обследовании опухоли, так и при изучении генетического профиля метастазов. Значимо высокие уровни экспрессии *PIK3CA*+ с ранним развитием отдаленных метастазов в срок менее 1 года после оперативного лечения¹³.

Неоднократно предпринимались попытки заблокировать PI3K с помощью низкомолекулярных ингибиторов. В частности, история создания ингибиторов PI3Ks для подавления процесса онкогенной трансформации началась с пан-ингибиторов PI3K (бупарлисиб, таселесиб), однако нежелательные явления, возникающие на фоне терапии данными препаратами, не позволяли достичь необходимой эффективности^{14,15}. Выход подсказало изучение молекулярной структуры PI3K, которое показало, что этот белок состоит из двух субъединиц — регуляторной p85 и каталитической p110, и каждая из них кодируется своим геном. Каталитическая субъединица альфа-фосфатидилинозитол-3-киназы относится к числу ключевых элементов универсального внутриклеточного сигнального пути PI3K-Akt-mTOR, который отвечает за уход от апоптоза и пролиферацию опухолевых клеток. Использование этого пути в лечении РМЖ стало возможным при открытии ингибитора PI3K алпелисиба, который блокирует лишь альфа-изоформу каталитической субъединицы PI3K, обеспечивая антипролиферативный эффект и приемлемый профиль безопасности^{16,17}.

Комбинация алпелисиба с фулвестрантом позволила в два раза увеличить выживаемость без прогрессирования у пациентов с мутацией гена *PIK3CA* — 11,0 мес. в группе алпелисиб-фулвестрант, по сравнению с 5,7 мес. в группе плацебо-фулвестрант¹⁸. Это позволило рекомендовать препарат для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- РМЖ во время/после проведения моно- и комбинированной эндокринной терапии, в том числе при прогрессирующем РМЖ. Преимущество комбинации алпелисиба с фулвестрантом, по сравнению с терапией фулвестрантом, было доказано как в 1-й (OR = 0,71), так и во 2-й (OR = 0,61) линии терапии у пациентов с диагнозом HR+ HER2- рецидивирующего РМЖ с мутацией гена *PIK3CA*. Эффективность действия исследуемой терапии дополнялась быстрым достижением ответа на лечение: расхождение кривых зарегистрировано при первой оценке, через 8 недель после начала терапии¹⁹.

В литературе отмечены также случаи эффективного применения алпелисиба и фулвестранта у женщин с HR+ HER2-отрицательным метастатическим РМЖ с мутацией *PIK3CA*, предварительно получивших несколько линий терапии. Так, у пациентки с двумя редкими мутациями *PIK3CA* использование комбинации алпелисиба и фулвестранта позволило перейти от 3-й степени ECOG по шкале Карновского до начала лечения к 1-й степени ECOG во время лечения. Этот факт подчеркивает важность проведения анализа на основе секвенирования нового поколения для скрининга нескольких генов рака даже после более четырех линий терапии и высокой степени ECOG. Кроме того, использование алпелисиба может быть полезным для редких мутаций *PIK3CA*⁶.

Во всех случаях алпелисиб демонстрирует приемлемый профиль безопасности, подтверждая обоснованность селективного ингибирования PI3Kα в сочетании с

другими агентами для лечения пациентов с мутацией гена *PIK3CA* в опухоли. В числе наиболее частых нежелательных явлений отмечались гипергликемия (10%), сыпь (3,5%), диарея (2,8%), острое повреждение почек (2,5%), боль в животе (2,1%) и анемия (2,1%)²¹.

В настоящее время алпелисиб является единственным зарегистрированным препаратом, способным блокировать активность PI3K, которая стимулирует деление раковых клеток у пациентов с мутацией *PIK3CA*. Учитывая высокую распространенность и значимость мутации *PIK3CA* для патогенеза РМЖ и данные по эффективности и безопасности алпелисиба, полученные в исследовании SOLAR-1, алпелисиб в комбинации с фулвестрантом был включен в Клинические практические рекомендации по онкологии NCCN Clinical Practice Guidelines v.3.2019 как препарат первой линии терапии пациентов с рецидивирующим РМЖ, имеющих мутацию *PIK3CA*²¹. В выводах российского Экспертного совета: «Существующие потребности и новые возможности терапии гормоноположительного HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Персонализированный подход к терапии» комбинация алпелисиба с фулвестрантом названа эффективной опцией для пациентов, резистентных к эндокринной терапии. При этом определяющим фактором должно служить наличие мутации, а не тип резистентности (первичная или вторичная). Раннее тестирование на наличие мутации гена *PIK3CA* помогает разработать соответствующую стратегию лечения для пациентов с HR+ HER2-рецидивирующим РМЖ, а наличие в арсенале клиницистов новых эффективных препаратов таргетного действия — таких как алпелисиб — позволяет спланировать этапность этого лечения со своевременным введением в схемы высокоэффективных комбинаций (алпелисиб + фулвестрант).

Список литературы

1. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with *PIK3CA*-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(3):377-386. doi:10.1016/j.annonc.2019.11.006.
2. AlFakeeh A & Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. *Curr Oncol*. 2018 Jun; 25(Suppl 1): S18-S27.
3. Hortobagyi GN, Chen D, Piccart M, et al. Correlative Analysis of Genetic Alterations and Everolimus Benefit in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From BOLERO-2 [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):354] [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):355]. *J Clin Oncol*. 2016;34(5):419-426. doi:10.1200/JCO.2014.60.1971.
4. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell*. 2018;34(3):427-438.e6. doi:10.1016/j.ccell.2018.08.008.
5. Deng L, Chen J, Zhong XR, et al. Correlation between activation of PI3K/AKT/mTOR

- pathway and prognosis of breast cancer in Chinese women. PLoS One. 2015;10(3):e0120511. Published 2015 Mar 27. doi:10.1371/journal.pone.0120511.
6. 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. Published 2020 Jun 20. doi:10.1155/2020/3759179.
 7. Sobhani N, Roviello G, Corona SP, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287–4292. doi:10.1002/jcb.26687.
 8. 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. Published 2020 Dec 10. doi:10.1038/s41598-020-78646-y.
 9. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with *PIK3CA*-mutated metastatic breast cancer. Annals of Oncology; Published online 24 January 2020. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.006>.
 10. N Dey N., De P., Leyland-Jones B. PI3K-AKT-mTOR inhibitors in breast cancers: From tumor cell signaling to clinical trials. Pharmacol Ther. 2017;175:91–106. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.037.
 11. Т.Ю. Семиглазова, И.В. Сорокина. Прогностическое и предиктивное значения мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы. FARMATEKA. 2019;26;7:10-20.
 12. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. Nature. 2012;490(7418):61–70. Doi: 10.1038/nature11412.
 13. Aleskandarany M.A., Soria D., Green A.R., et al. Markers of progression in early-stage invasive breast cancer: a predictive.
 14. Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology; published online 30 May 2017.
 15. Saura C, Hlauschek D, Oliveira M, Zardavas D, Jallitsch-Halper A, de la Peña L, Nuciforo P, Ballestrero A, Dubsky P, Lombard JM, Vuylsteke P, Castaneda CA, Colleoni M, Santos Borges G, Ciruelos E, Fornier M, Boer K, Bardia A, Wilson TR, Stout TJ, Hsu JY, Shi Y, Piccart M, Gnant M, Baselga J, de Azambuja E. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1226-1238. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30334-1. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31402321.
 16. 1016/S1470-2045(19)30334-1. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31402321.
 17. Fritsch C. et al. Mol Cancer Ther. 2014 May;13(5):1117-29.
 18. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019;380(20):1929-1940. doi:10.1056/NEJMoa1813904.
 19. Fritsch C. et al. Mol Cancer Ther. 2014 May;13(5):1117-29.
 20. Andre F. et al. N Engl J Med 2019;380:1929-40.
 21. Hoste G, Slembrouck L, Jongen L, et al. Unexpected Benefit from Alpelisib and Fulvestrant in a Woman with Highly Pre-treated ER-Positive, HER2-Negative *PIK3CA* Mutant Metastatic Breast Cancer [published correction appears in Clin Drug Investig. 2019 Jan 12;:]. Clin Drug Investig. 2018;38(11):1071-1075. doi:10.1007/s40261-018-0696-3.

22. Markham A. Alpelisib: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(11):1249-1253. doi:10.1007/s40265-019-01161-6.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. V.3.2019 Материалы доступны по ссылке: NCCN.org.

790570/WEB/GEN/04.24/1

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/breast-cancer/reviews/rol-mutacii-gena-pik3ca-v-patogeneze>