

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-89-95



# Мутации в гене *PIK3CA* при раке молочной железы с низкой экспрессией белка HER2/neu

И.А. Павленко, П.Е. Повилайтите, В.Ю. Кацяев, Н.С. Макаревич, А.В. Петров

ГБУ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро»; Россия, 344015 Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, 170а

**Контакты:** Ирина Аркадьевна Павленко [pavlenko.ir@gmail.com](mailto:pavlenko.ir@gmail.com)

**Введение.** Нарушения в PI3K-зависимом каскаде (PI3K – фосфоинозитид-3-киназа) характерны для всех типов рака молочной железы (РМЖ). В частности, 30–40 % пациенток с распространенным/метастатическим гормон-позитивным HER2-отрицательным (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; рецептор эпидермального фактора роста, тип 2) РМЖ несут мутации *PIK3CA* в опухолевых клетках. Обнаружение этих мутаций у пациенток с гормон-позитивным HER2-отрицательным РМЖ имеет большое клиническое значение, поскольку они являются предиктором чувствительности опухоли к ингибитору PI3K алпелисибу. По статусу экспрессии белка HER2/neu всех больных с гормон-позитивным HER2-отрицательным РМЖ можно разделить на 2 группы: с низкой экспрессией HER2/neu (оценками 0, 1+ или 2+ по данным иммуногистохимического исследования и отрицательным результатом гибридизации *in situ*) и отсутствием экспрессии этого белка.

**Цель работы** – установить, существуют ли различия в характере и распространенности мутаций в гене *PIK3CA* у пациенток с низкой экспрессией HER2/neu и отсутствием экспрессии этого белка.

**Материалы и методы.** Исследованы 32 образца люминального HER2-отрицательного иммунофенотипа РМЖ, которые по характеру экспрессии HER2/neu разделены на 2 группы: с низкой экспрессией HER2/neu ( $n = 15$ ) и ее отсутствием ( $n = 17$ ). Наличие мутаций в гене *PIK3CA* определяли с помощью коммерчески доступного набора cobas *PIK3CA* MutationTest (Roche, Швейцария) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на материале из парафиновых блоков (тканевой биопсии).

**Результаты.** Мутации в гене *PIK3CA* выявлены в 37,5 % случаев, из них в 2 случаях определена мутация p.E542K, в 3 – p.E545X, в 6 – p.H1047X, в 1 – p.N345K. При анализе мутационного статуса обеих групп обнаружены статистически значимые различия по количественному распределению мутаций в гене *PIK3CA*. Частота этих мутаций была достоверно выше в опухолях с низкой экспрессией HER2/neu ( $p = 0,0268$ ).

**Заключение.** Таким образом, выявлены характерные генетические изменения у пациенток с РМЖ с низкой экспрессией HER2/neu. Эти изменения являются потенциальными мишенями для таргетной терапии, что важно для клинической практики, поскольку открывает новые возможности в лечении больных РМЖ с низкой экспрессией HER2/neu.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, рецептор эпидермального фактора роста типа 2, мутации в гене *PIK3CA*

**Для цитирования:** Павленко И.А., Повилайтите П.Е., Кацяев В.Ю. и др. Мутации в гене *PIK3CA* при раке молочной железы с низкой экспрессией белка HER2/neu. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(4):89–95. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-89-95

## *PIK3CA* mutations in breast cancer with low HER2/neu expression

I.A. Pavlenko, P.E. Povilaitite, V. Yu. Kaciyev, N.S. Makarevich, A.V. Petrov

Rostov Regional Bureau of Pathology; 170a Blagodatnaya St., Rostov-on-Don 344015, Russia

**Contacts:** Irina Arkadyevna Pavlenko [pavlenko.ir@gmail.com](mailto:pavlenko.ir@gmail.com)

**Introduction.** Disturbances in the PI3K-dependent (PI3K – phosphoinositide 3-kinase) cascade are characteristic of all types of breast cancer. In particular, 30–40 % of patients with advanced/metastatic hormone-positive HER2-negative (HER2 – human epidermal growth factor receptor 2) breast cancer carry *PIK3CA* mutations in tumor cells. The detection of these mutations in patients with hormone-positive HER2-negative breast cancer is of great clinical importance, since they are a predictor of tumor sensitivity to the PI3K inhibitor alpelisib. According to the HER2/neu protein expression status, all patients with hormone-positive HER2-negative breast cancer can be divided into two groups – with low expression of HER2/neu (scores 0, 1+ or 2+ per immunohistochemical analysis and negative result of *in situ* hybridization) and with a complete lack of expression of this protein.

**Aim.** To establish whether there are differences in the nature and prevalence of *PIK3CA* mutations in patients in these two groups.

**Materials and methods.** The study was carried out on 32 breast cancer samples with a luminal HER2-negative immunophenotype, which were divided into two groups – with low HER2/neu expression ( $n = 15$ ) and with a complete absence of HER2/neu expression ( $n = 17$ ). *PIK3CA* mutations were determined using the commercially available cobas *PIK3CA* MutationTest kit (Roche, Switzerland) by real-time polymerase chain reaction on paraffin block material (tissue biopsy). **Results.** Mutations of the *PIK3CA* gene were detected in 37.5 % of cases, of which p.E542K mutation was detected in 2 cases; p.E545X – in 3, p.H1047X – in 6 and p.N345K – in 1. Analysis of the mutational status of both groups revealed statistically significant differences in the quantitative distribution of *PIK3CA* mutations. The frequency of *PIK3CA* mutations was significantly higher in tumors with low expression of HER2/neu ( $p = 0.0268$ ). Thus, characteristic genetic changes have been identified for a group of patients with HER2-low breast cancer. These changes are potential targets for therapy, which is important for clinical practice, as it opens up new therapeutic possibilities for breast cancer patients with low HER2/neu expression.

**Keywords:** breast cancer, human epidermal growth factor receptor 2, *PIK3CA* mutations

**For citation:** Pavlenko I.A., Povilaitite P.E., Kaciyaev V.Yu. et al. *PIK3CA* mutations in breast cancer with low HER2/neu expression. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(4):89–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-4-89-95

## ВВЕДЕНИЕ

*PIK3CA* – ген, кодирующий каталитическую субъединицу фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) p110 $\alpha$ . Мутации в этом гене приводят к патологической активации сигнального пути PI3K-Akt-mTOR (мишень рапамицина млекопитающих), регулирующего ключевые метаболические процессы в клетках – рост, пролиферацию, миграцию и др. [1]. Активация сигнального пути PI3K-Akt-mTOR очень часто происходит в процессе канцерогенеза.

Известно, что активирующие соматические мутации в гене *PIK3CA* играют значительную роль в патогенезе и прогрессии опухолей и часто встречаются при раке молочной железы (PMЖ). Мутации *PIK3CA* выявляются в 30–40 % случаев люминального А и люминального В HER2-отрицательного PMЖ [2]. В других молекулярно-генетических подтипах – HER2-положительном и трижды негативном PMЖ – мутации в гене *PIK3CA* также встречаются, но значительно реже [3]. Однако на течение заболевания и прогноз они влияют независимо от того, в какой молекулярно-генетической подгруппе были выявлены. Резистентность опухолевых клеток к терапевтическому воздействию таргетного препарата трастузумаб у больных HER2-положительным PMЖ и к гормональной терапии у пациентов с люминальным HER2-отрицательным PMЖ обусловлена именно мутациями *PIK3CA* [4].

Большинство мутаций в гене *PIK3CA* расположено в экзонах 9 (замены p.E542K с.1624G>A, p.E545K с.1633G>A) и 20 (замены p.H1047R с.3140A>G и p.H1047L с.3140A>T) – так называемых «горячих точках» спирального и киназного доменов белка p110 $\alpha$  [5]. Показано, что они повышают киназную активность PI3K, ведут к активации нижележащей киназы Akt и, таким образом, являются онкогенными [4].

Обнаружение данных мутаций имеет важное клиническое значение, поскольку они являются предикторами чувствительности опухоли к ингибиторам PI3K. В частности, продемонстрировано преимущество добавления селективного ингибитора изоформы PI3Ka алпелисиба к стандартной гормональной тера-

пии у пациенток с распространенным PMЖ, имеющих положительный статус гормональных рецепторов и отрицательный HER2-статус, если в опухоли детектировались мутации в гене *PIK3CA* [2].

Прогностическая и предиктивная значимость более редких мутаций в экзонах 1, 4, 7 в настоящий момент активно изучается в доклинических исследованиях. Описаны и двойные мутации в гене *PIK3CA*, которые ускоряют онкогенную трансформацию клеток PMЖ, но при этом ассоциируются с более высокой по сравнению с одиночными мутациями чувствительностью к ингибиторам PI3K [6].

Следует подчеркнуть, что группа пациенток с люминальным HER2-отрицательным PMЖ гетерогенна. В нее входят как больные с люминальным А подтипом PMЖ, прогностически достаточно благоприятным в силу высокой эффективности эндокринотерапии, так и с более агрессивным люминальным В подтипом, требующим назначения химио- и гормонотерапии с учетом клинических данных. Экспрессия HER2/neu также не является однородной. Приблизительно у 50 % пациенток с люминальным PMЖ отмечается низкий уровень экспрессии HER2/neu (HER2-low) [7]. В соответствии с рекомендациями по определению HER2-статуса, в настоящее время считается, что такие больные имеют HER2-отрицательный PMЖ, и им не рекомендуется назначение таргетной анти-HER2-терапии. Вместе с тем недавнее исследование С. Denkert и соавт. на обширной выборке пациенток с PMЖ ( $n = 2310$ ) убедительно показало, что опухоли с низкой экспрессией HER2/neu по клинико-патологическим параметрам, ответу на терапию и выживаемости отличаются от PMЖ без экспрессии HER2/neu (HER2/neu-0) [8]. Авторы высказали мнение, что биология опухолей с низкой экспрессией HER2/neu и без таковой различна, и предложили провести градацию между ними, выделив для клинической практики новую подгруппу больных.

Однако на сегодняшний день опухоли с низкой экспрессией HER2/neu не отнесены к отдельному молекулярно-биологическому подтипу, а критерии

их определения в рекомендациях по выявлению HER2/neu-статуса четко не обозначены. Вместе с тем понятно, что выделение группы опухолей с низкой экспрессией HER2/neu и отсутствием экспрессии HER2/neu могут улучшить эффективность лечения пациенток с РМЖ. Теперь дело за тем, чтобы разработать новые классификационные критерии для HER2-low и HER2-0-РМЖ, и, видимо, это произойдет в ближайшем будущем. Пока же считается, что опухоль имеет HER2-low-статус, если по результатам иммуногистохимического (ИГХ) исследования по балльной шкале они получили оценки 0, 1+ или 2+ и в ходе проведения гибридизации *in situ* (*in situ* hybridization, ISH) получен отрицательный результат [9].

Расширение наших знаний о биологии РМЖ происходит постоянно. Выявление факторов, ассоциированных с низкой экспрессией HER2/neu при РМЖ, может быть использовано в качестве дополнительного критерия установления HER2-статуса, прогноза заболевания, а также способствовать разработке новых мишеней таргетной терапии.

**Цель исследования** – установить, существуют ли различия в характере и распространенности мутаций в гене *PIK3CA* у пациентов с низкой экспрессией HER2/neu и без таковой.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 32 пациентки с люминальным HER2-отрицательным распространенным и/или метастатическим, прогрессирующим на фоне гормонотерапии РМЖ, в возрасте от 37 до 84 лет (медиана возраста 63 года). Верификация диагноза и определение HER2-статуса выполнены в лаборатории высокотехнологичных методов диагностики ГБУ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро». Морфологически у подавляющего числа пациенток ( $n = 30$ ) верифицирован инфильтративный РМЖ неспецифического типа. Тубулярный рак выявлен у 1 больной, муцинозный – также у 1 больной. Степень злокачественности опухоли соответствовала  $G_1$ ,  $G_2$  и  $G_3$  в 3, 81 и 16 % случаев соответственно. Рак молочной железы стадии IА выявлен у 6,3 % пациенток, IВ – у 25,0 %, IIA – у 12,5 %, IIВ – у 18,8 %, IIС – у 12,5 % и IV – у 25,0 %.

HER2-отрицательными считались опухоли, которые после выполнения ИГХ-исследования с использованием антител к HER2/neu (Ventana anti-HER2/neu 4B5 Rabbit Monoclonal Primary Antibody, система визуализации Ventana UltraView Universal DAB) получили оценки 0 или 1+ по балльной шкале от 0 до 3+. При неопределенной экспрессии HER2 (оценка 2+) для уточнения HER2-статуса применяли метод ISH, согласно рекомендациям Американской ассоциации клинических онкологов/Американского колледжа патологов (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, ASCO/CAP) [10]. В исследование включались только те пациентки с экспрессией

HER2, оцененной по данным ИГХ-исследования как 2+, у которых в ходе ISH получен отрицательный результат (отсутствие амплификации гена *HER2*). Алгоритм отбора HER2-отрицательных образцов представлен в табл. 1.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на сбор биологического материала, клинических данных и проведение молекулярно-генетического исследования. В дальнейшем все клинические данные больных были деперсонифицированы.

С целью увеличения количества опухолевых клеток в исследуемом материале при необходимости перед выделением ДНК проводили макродиссекцию образцов. Экстракция ДНК из парафиновых блоков осуществлялась с помощью набора DNA Sample Preparation Kit (Roche, Швейцария) в соответствии с инструкцией производителя. Мутации в гене *PIK3CA* определяли методом мультиплексной аллель-специфической полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени в 96-луночном планшете с использованием набора cobas *PIK3CA* Mutation Test (Roche, Швейцария) на анализаторе cobas z 480. Данный набор позволяет выявлять известные мутации в экзонах 1, 4, 7, 9 и 20 гена *PIK3CA*. Анализ и интерпретация полученных результатов были автоматизированы и проводились без участия оператора программным обеспечением анализатора, что исключало фактор субъективности.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы XLStat (версия 2022, Addinsoft, Франция). Сравнение частот в разных подгруппах выполняли с помощью точного критерия Фишера. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

По статусу экспрессии белка HER2/neu все 32 пациентки были разделены на 2 группы: с низкой экспрессией HER2/neu ( $n = 15$ ) и ее отсутствием ( $n = 17$ ). HER2-негативными считались опухоли, которые после выполнения ИГХ-исследования с использованием антител к HER2/neu (клон 4B5) получили оценку 0 (53,2 % случаев). В группу с низкой экспрессией HER2/neu вошли опухоли с оценками 1+ или 2+ по данным ИГХ-исследования и отрицательным результатом ISH (46,8 % случаев).

В 32 исследованных образцах РМЖ выявлены 12 (37,5 %) различных мутаций в гене *PIK3CA*: в 2 случаях p.E542K, в 3 – p.E545X, в 6 – p.H1047X, в 1 – p.N345K (табл. 2).

Полученные результаты согласуются с опубликованными данными о частоте мутаций в гене *PIK3CA* при гормон-позитивном HER2-негативном РМЖ [2, 3]. Чаще всего встречалась мутация p. H1047X. Образцов с несколькими различными мутациями не обнаружено.

Точный тест Фишера позволил выявить статистически значимые различия в количественном

**Таблица 1.** Алгоритм иммуногистохимического исследования HER2-статуса и отбора образцов рака молочной железы с низкой экспрессией HER2 (HER2-low) (по рекомендациям Американской ассоциации клинических онкологов/Американского колледжа патологов (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, ASCO/CAP))

**Table 1.** Algorithm of immunohistochemical analysis of HER2 status and selection of breast cancer samples with low HER2 expression (HER2-low) (per the guidelines of the American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP))

| Оценка по данным иммуногистохимического исследования<br>Score per immunohistochemical analysis   | HER2-статус<br>HER2 status  | HER2-статус после выполнения ISH<br>HER2 status after ISH |
|--|---|---|
| 0 – отсутствие окрашивания или слабое неполное окрашивание мембраны менее чем 10 % клеток инвазивной карциномы<br>0 – absence of staining or weak partial membrane staining in less than 10 % of invasive carcinoma cells  | Отрицательный<br>Negative   | ISH не выполняется*<br>ISH is not performed*              |
| 1+ – слабое неполное окрашивание мембраны более чем 10 % клеток инвазивной карциномы<br>1+ – weak partial membrane staining in more than 10 % of invasive carcinoma cells  | Отрицательный HER2-low (1+)*<br>Negative HER2-low (1+)*   | ISH не выполняется<br>ISH is not performed                |
| 2+ – неполное яркое окрашивание мембран или слабое по интенсивности, но равномерное мембранное окрашивание 10 % клеток инвазивной карциномы<br>2+ – partial intense membrane staining or weak but homogenous membrane staining of 10 % of invasive carcinoma cells | Неопределенный и требует верификации с помощью метода ISH<br>Ambiguous and requires confirmation with ISH | HER2-low (2+)/ISH–*<br>HER2 (2+)/ISH+**                   |
| 3+ – интенсивное окрашивание полной мембраны более чем 10 % клеток инвазивной карциномы<br>3+ – intense staining of the whole membrane in more than 10 % of invasive carcinoma cells   | Положительный<br>Positive   | ISH не выполняется**<br>ISH is not performed**            |

\*Группы, включенные в исследование. \*\*Группы, не включенные в исследование.

**Примечание.** HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста, *tnfr2*); ISH – *in situ* hybridization (гибридизация *in situ*).

\*Groups included in the study. \*\*Groups not included in the study.

**Note.** HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; ISH – *in situ* hybridization.

**Таблица 2.** Мутации в гене PIK3CA в образцах с низкой экспрессией HER2/*neu* и без нее

**Table 2.** PIK3CA gene mutations in samples with low and no expression of HER2/*neu*

| PIK3CA-статус<br>PIK3CA status | HER2=0 (n = 17) |      | HER2-low (n = 15) |      |
|--------------------------------|-----------------|------|-------------------|------|
|                                | Абс.<br>Abs.    | %    | Абс.<br>Abs.      | %    |
| Мутантный<br>Mutant            | 3               | 17,6 | 9                 | 60   |
| Дикий тип<br>Wild type         | 14              | 82,4 | 6                 | 40   |
| N345K                          | 1               | 5,9  | –                 | –    |
| E542K                          | –               | –    | 2                 | 13,3 |
| E545X                          | 1               | 5,9  | 2                 | 13,3 |
| H1047X                         | 1               | 5,9  | 5                 | 33,3 |

**Примечание.** HER2 – human epidermal growth factor receptor 2 (рецептор эпидермального фактора роста, *tnfr2*).

**Note.** HER2 – human epidermal growth factor receptor 2.

распределении мутаций в PIK3CA между группами больных с низкой экспрессией белка HER2/*neu* и ее отсутствием ( $p = 0,0268$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание. Выделяют несколько биологических подтипов РМЖ: люминальный А, люминальный В, HER2-положительный и трижды негативный. Для каждого из них существуют принципиально разные подходы к лечению.

По рекомендациям, разработанным ASCO/CAP, опухоли с ИГХ-оценками 0, 1+ или 2+ и отрицательным результатом ISH считаются HER2-отрицательными. Подразумевается, что амплификация гена *HER2/neu* в них отсутствует, а экспрессия белка в таком случае не имеет клинического значения. Однако так ли это?

В последнее время группе опухолей с низкой экспрессией HER2/*neu* уделяют особое внимание. Новый препарат трастузумаб дерукстекал (Т-Dx), представляющий собой конъюгат антитела трастузумаба с ингибитором топоизомеразы I, показал свою эффективность именно в этой группе больных [11]. Как и другие конъюгаты антитела с лекарством (antibody-drug conjugates, ADC) с отщепляемым линкером, трастузумаб дерукстекал способен уничтожать не только клетки, несущие мишень, но и соседние за счет диффузии лекарственного вещества (так называемый bystander effect).

В РМЖ с ИГХ-оценками 0, 1+ или 2+ и отрицательным результатом ISH экспрессия HER2/*neu* на мембране опухолевых клеток, очевидно, различна.

Она является результатом не только генетических перестроек (полисомия 17-й хромосомы, коамплификация *HER2/neu* с центромерной зоной 17-й хромосомы и т. д.), но и следствием интенсификации процессов синтеза, презентации и распада рецептора, которая происходит по другим причинам. По-видимому, наличие даже небольшой экспрессии рецепторов *Her2/neu*, которая в рутинной практике в настоящий момент пока трактуется как *HER2*-отрицательный статус, может иметь важное клиническое значение, что было продемонстрировано в представленном на конференции ASCO (2022) исследовании DESTINY-BREAST04 [12]. Его результаты оказались настолько впечатляющими, что препарат трастузумаб дерукстекал был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США для применения у пациенток с неоперабельным и/или метастатическим РМЖ с низким уровнем экспрессии *HER2/neu*, ранее получавших лечение.

Исследование DESTINY-BREAST04 продемонстрировало, что рецептор *HER2/neu* является одним из значимых молекулярных маркеров не только в опухолях с положительным *HER2*-статусом, но и в тех, где экспрессия *HER2/neu* выражена слабо. Это открывает новые возможности терапии примерно для 50 % больных РМЖ, которые в настоящее время классифицируются как пациенты с отрицательным *HER2*-статусом, но на самом деле имеют низкую экспрессию *HER2/neu*. Результаты исследования DESTINY-BREAST04 подтверждают обоснованность выделения группы с низкой экспрессией *HER2/neu* в отдельную категорию, поскольку трастузумаб дерукстекал на 50 % снижает риск прогрессирования заболевания и более чем на 1/3 — риск смерти [12]. Теперь, вероятно, перед профессиональным сообществом возникнет задача пересмотра классификации РМЖ с возможностью выделения опухолей с низкой экспрессией *HER2/neu* в отдельную группу. Также предстоит изучить их молекулярные особенности, которые могут быть связаны с прогнозом заболевания у данной категории пациенток, послужить в качестве дополнительных критериев установления *HER2*-статуса и помочь в разработке новых мишеней таргетной терапии.

Наше исследование продемонстрировало статистически значимое увеличение частоты встречаемости активирующих соматических мутаций в гене *PIK3CA* при РМЖ с низкой экспрессией *HER2/neu* по сравнению с опухолями, где экспрессия *HER2/neu* отсутствовала ( $p < 0,05$ ). Сходные результаты были продемонстрированы в исследовании G. Zhang и соавт., которые на выборке в 523 человека выявили целый спектр генетических различий между РМЖ с низкой экспрессией *HER2/neu* и ее отсутствием. Так, авторы показали, что, помимо увеличения частоты мутаций в гене *PIK3CA*, опухоли с низкой экспрессией *HER2/neu* характеризуются небольшим уровнем мутаций в гене

*p53* и значительно более низким уровнем полного патоморфологического ответа на неоадьювантную терапию, что косвенно может свидетельствовать об их существенных отличиях от РМЖ с отсутствием экспрессии *HER2/neu* [13].

В нашей выборке наиболее часто встречались 3 клинически значимые мутации — *p.E542K*, *p.E545X*, *p.H1047X*. Мутация *N345K* в экзоне 4, которая была обнаружена у 1 пациентки, является более редкой по сравнению с тройкой лидирующих мутаций в «горячих точках» экзонов 9 и 20. Согласно базам данных COSMIC (Catalog of Somatic Mutations in Cancer — Каталог соматических мутаций при раковых заболеваниях) и OncoKB, она считается патогенной и онкогенной, но чувствительность к ингибиторам *PI3K* при этой мутации была показана пока только в доклинических исследованиях [14]. Таким образом, клиническую значимость мутации *N345K* с учетом ее малой распространенности [15] еще предстоит изучить.

Интересен тот факт, что процессы активации разных генов *PI3K*-опосредованного сигнального каскада у носителей мутаций в гене *PIK3CA* в киназном (*p.H1047X*) и спиральном (*p.E545X*, *p.E542K*) доменах *p110*-субъединицы *PIK3CA* различаются. Мутации в киназном домене в итоге определяют более высокую пролиферативную активность опухоли, а мутации в спиральном — более выраженный миграционный (а значит, и метастатический) потенциал [16, 17]. По сравнению с пациентками, не имеющими мутаций *PI3K/Akt*-каскадного пути, больные, в опухолях у которых детектировались мутации в спиральном домене *PIK3CA*, демонстрировали более низкие показатели выживаемости без прогрессирования [18]. В связи с этим необходимо проанализировать спектр мутаций *PIK3CA* в зависимости от таких клинико-патологическими характеристик больных, как степень злокачественности опухоли, стадия заболевания, наличие или отсутствие метастазов в лимфатических узлах (табл. 3).

Согласно данным, представленным в табл. 3, в нашем исследовании не было выявлено статистических различий в клинико-патологических характеристиках больных в зависимости от типа мутации *PIK3CA*. Тем не менее спектр мутаций в этом гене, безусловно, заслуживает отдельного изучения на более многочисленной выборке больных.

Известно, что рецептор *HER2/neu* способен образовывать гетеродимеры с тирозинкиназами *MET* и *RET*, в результате чего активируются нижележащие сигнальные пути, в том числе *PI3K-Akt-mTOR* [19]. Можно предположить, что наличие активирующих мутаций в гене *PIK3CA* способствует достижению того же самого эффекта, обеспечивая конститутивную стимуляцию сигнального каскада *PI3K-Akt-mTOR* в условиях низкой экспрессии *HER2/neu*. Иными словами, мутации *PIK3CA* в условиях недостаточной экспрессии *HER2/neu*, возможно, играют своего рода компенсаторную и потенцирующую роль, в результате

**Таблица 3.** Клинико-патологические характеристики пациентов в зависимости от типа мутации *PIK3CA*

**Table 3.** Clinical and pathological characteristics of the patients depending on the type of *PIK3CA* mutation

| Характеристика<br>Characteristic   | Мутации<br><i>PIK3CA</i><br>в экзоне 9<br>( <i>n</i> = 5)<br><i>PIK3CA</i><br>mutations in<br>exon 9<br>( <i>n</i> = 5) | Мутации<br><i>PIK3CA</i><br>в экзоне 20<br>( <i>n</i> = 6)<br><i>PIK3CA</i><br>mutations<br>in exon 20<br>( <i>n</i> = 6) | <i>p</i> |
|--|---|---|----------|
| Стадия заболевания, <i>n</i> :<br>Disease stage, <i>n</i> :  |   |   |          |
| II   | 2   | 3   | 0,517    |
| III  | 2   | 3   |          |
| IV   | 1   | 0   |          |
| Степень дифференцировки, <i>n</i> :<br>Differentiation grade, <i>n</i> :                             |   |   |          |
| G <sub>1</sub>   | 0   | 0   | 1,0      |
| G <sub>2</sub>   | 3   | 4   |          |
| G <sub>3</sub>   | 2   | 2   |          |
| Количество вовлеченных лимфатических узлов, <i>n</i> :<br>Number of involved lymph nodes, <i>n</i> : |   |   |          |
| 0 (N0)   | 3   | 3   | 0,99     |
| 1–3 (N1)   | 2   | 3   |          |

чего происходит активация молекулярных каскадов, стимулирующих пролиферацию, миграцию и устойчивость опухолевых клеток к лекарственной терапии. Если это действительно так, то не только белок HER2/neu, но и ген *PIK3CA* может стать перспективной мишенью для терапии РМЖ с низкой экспрессией HER2/neu.

Наше исследование проведено на сравнительно малой выборке, и его результаты следует расценивать как предварительные. Тем не менее установленные различия в частоте мутаций в гене *PIK3CA* позволяют заключить, что люминальный РМЖ с низкой экспрессией HER2/neu биологически, а возможно, и клинически отличается от опухолей с отсутствием экспрессии HER2/neu. Требуется дальнейшие исследования для установления полного спектра молекулярных особенностей РМЖ с низкой экспрессией HER2/neu.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с люминальным HER2-негативным распространенным и/или метастатическим РМЖ с низкой экспрессией HER2/neu мутации в гене *PIK3CA* встречались статистически значимо чаще, чем у больных с ее отсутствием. Поскольку данные результаты могут оказаться важными для клинической практики, мы предполагаем, что среди опухолей люминального HER2-отрицательного фенотипа целесообразно выделять и рассматривать отдельно группу с низкой экспрессией HER2/neu.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Yang J., Nie J., Ma X. et al. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Mol Cancer* 2019;18(1):26. DOI: 10.1186/s12943-019-0954-x
- Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н. и др. 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  
Sokolova T.N., Solovyeva T.I., Aleksakhina S.N. et al. Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: observational study. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2022;24(1):12–23. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435
- 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
- Miricescu D., Totan A., Stanescu-Spinu I.I. et al. *PI3K/AKT/mTOR* signaling pathway in breast cancer: from molecular landscape to clinical aspects. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):173. DOI: 10.3390/ijms22010173
- Criscitello C., Marra A., Curigliano G. *PIK3CA* mutation assessment in HR+/HER2– metastatic breast cancer: overview for oncology clinical practice. *J Mol Pathol* 2021;2(1):42–54. DOI: 10.3390/jmp2010005
- Vasan N., Razavi P., Johnson J.L. et al. Double *PIK3CA* mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3Kα inhibitors. *Science* 2019;366(6466):714–23. DOI: 10.1126/science.aaw9032
- Agostinetti E., Rediti M., Fimereli D. et al. HER2-low breast cancer: molecular characteristics and prognosis. *Cancers (Basel)* 2021;31(11):2824. DOI: 10.3390/cancers13112824
- Denkert C., Seither F., Schneeweiss A. et al. Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1151–61. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00301-6
- Miglietta F., Griguolo G., Bottosso M. et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer* 2022;8(1):66. DOI: 10.1038/s41523-022-00434-w
- Wölf A.C., McShane L.M., Hammond M.E.H. et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(11):1364–82. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.8738
- Tarantino P., Hamilton E., Tolane S.M. et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1951–62. DOI: 10.1200/JCO.19.02488
- Modi S., Jacot W., Yamashita T. et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2203690

13. Zhang G., Ren C., Li C. et al. Distinct clinical and somatic mutational features of breast tumors with high-, low-, or non-expressing human epidermal growth factor receptor 2 status. *BMC Med* 2022;20(1):142. DOI: 10.1186/s12916-022-02346-9
14. Migliaccio I., Paoli M., Risi E. et al. PIK3CA co-occurring mutations and copy-number gain in hormone receptor positive and HER2 negative breast cancer. *NPJ BreastCancer* 2022;8(1):24. DOI: 10.1038/s41523-022-00382-5
15. Fusco N., Malapelle U., Fassan M. 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
16. Zardavas D., Phillips W.A., Loi S. PIK3CA mutations in breast cancer: reconciling findings from preclinical and clinical data. *Breast Cancer Res* 2014;16(1):201. DOI: 10.1186/bcr3605
17. Vatte C., Al Amri A.M., Cyrus C. et al. Helical and kinase domain mutations of PIK3CA, and their association with hormone receptor expression in breast cancer. *Oncol Lett* 2019;18(3):2427–33. DOI: 10.3892/ol.2019.10565
18. Tang Y., Li J., Xie N. et al. PIK3CA gene mutations in the helical domain correlate with high tumor mutation burden and poor prognosis in metastatic breast carcinomas with late-line therapies. *Aging (Albany NY)* 2020;12(2):1577–90. DOI: 10.18632/aging.102701
19. Дакс А.А., Федорова О.А., Шувалов О.Ю. и др. Участие тирозинкиназного рецептора ERBB2/HER2 в регуляции клеточной смерти. *Биохимия* 2020;85(10):1500–12. DOI: 10.31857/S0320972520100152
- Daks A.A., Fedorova O.A., Shuvalov O.Y. et al. The role of ERBB2/HER2 tyrosine kinase receptor in the regulation of cell death. *Biochemistry* 2020;85(10):1500–12. (In Russ.). DOI: 10.31857/S0320972520100152

#### Вклад авторов

И.А. Павленко: разработка концепции исследования, обзор литературы по теме статьи, статистическая обработка данных, написание текста статьи;

П.Е. Повилайте: разработка концепции исследования, подбор материала для исследования, редактирование;

В.Ю. Кацяев: подбор материала для исследования, редактирование;

Н.С. Макаревич: получение экспериментальных данных;

А.В. Петров: получение экспериментальных данных, написание текста статьи, редактирование.

#### Authors' contribution

I.A. Pavlenko: development of the research concept, literature review on the topic of the article, statistical data processing, article writing;

P.E. Povilaite: development of the research concept, selection of material for research, editing;

V.Y. Katsiyev: selection of material for research, editing;

N.S. Makarevich: obtaining experimental data;

A.V. Petrov: obtaining experimental data, article writing, editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Павленко / I.A. Pavlenko: <https://orcid.org/0000-0002-4578-8263>

П.Э. Повилайте / P.E. Povilaite: <https://orcid.org/0000-0002-0934-0349>

В.Ю. Кацяев / V.Yu. Katsiyev: <https://orcid.org/0000-0002-5955-1099>

Н.С. Макаревич / N.S. Makarevich: <https://orcid.org/0000-0001-7691-9775>

А.В. Петров / A.V. Petrov: <https://orcid.org/0000-0001-7252-774X>

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

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено при спонсорской поддержке Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) (договор № МГД/РОПАБ.RU/2022 от 10.01.2022).

**Funding.** The study was sponsored by Russian Society of Clinical Oncology (RUSSCO) (contract № MGD/ROPAB.RU/2022 signed 10.01.2022).

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

**Compliance with patient rights and principles of bioethics**

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 05.10.2022. **Принята к публикации:** 28.10.2022.

**Article submitted:** 05.10.2022. **Accepted for publication:** 28.10.2022.