



PIK3CA MUTACIJE U LUMINALNIM, HER2 NEGATIVNIM METASTATSKIM KARCINOMIMA DOJKE

SNJEŽANA TOMIĆ^{1,2}, DOMAGOJ KRŽELJ²

Ciljevi: U bolesnica s luminalnim, HER2 negativnim, metastatskim karcinomima dojke rezistentnim na endokrinu terapiju, liječenim u KBC Split u 2020. i 2021. godini, u uzorcima tkiva tumora odrediti udio i tip PIK3CA mutacija, te dobivene podatke usporediti s rezultatima iz registracijske studije SOLAR1 koja procjenjuje učinkovitost i sigurnost alpelisiba u kombinaciji s fulvestrantom kod bolesnika s uznapredovalim rakom dojke koji je napredovao tijekom ili nakon liječenja inhibitorima aromataze.

Metode (ispitanici i postupci): Prikupljeni su podaci o 99 bolesnika s dijagnosticiranim luminalnim, HER2 negativnim, metastatskim karcinomima dojke u vremenskom periodu od 2020. do 2021. godine. To je retrospektivna analiza. Za potrebe izrade empirijskog dijela ovog diplomskog rada pristupljeno je medicinskoj dokumentaciji i elektroničkoj bazi podataka Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split. U bazu podataka uvršteni su dob, spol, prisutnost PIK3CA mutacije i distribucija specifičnih mutacija. Uzorci tumorskog tkiva analizirani su primjenom lančane reakcije polimeraze u realnome vremenu (RT-PCR) metode.

Rezultati: Utvrđena je značajna razlika u zastupljenosti pacijenata prema spolu u uzorku od 99 pacijenata. Najveći broj pacijenata nalazi se u dobnoj skupini od 60 do 70 godina, dok srednja životna dob iznosi 67 godina. U 99 uzoraka tkiva pacijenata s metastatskim hormon receptor pozitivnim, HER2 negativnim karcinomom dojke, koji su rezistentni na endokrinu terapiju liječenih u KBC-u Split, u njih 50 je nađena PIK3CA mutacija (51,51%). U 17 uzoraka tkiva pozitivnih na PIK3CA mutaciju (N=50) utvrđena je mutacija H1047X na egzonu 20, te 14 mutacija na egzonu 9 (E542,545X i 545K). Ove mutacije predstavljaju 62% svih PIK3CA mutacija, što odgovara rezultatima SOLAR-1 studije, u kojoj su mutacije također nađene najčešće na egzonomima 9 i 20.

Zaključak: Na temelju rezultata ove studije, usporedivih s rezultatima registracijske studije SOLAR-1, RT-PCR metodologija korištena za detekciju PIK3CA mutacija je efikasna, specifična i senzitivna metoda za odabir bolesnica za liječenje PI3K inhibitorom, koja se može implementirati u većem broju laboratorija uz redovite vanjske i unutarnje provjere kvalitete i točnosti testiranja.

Cljučne riječi: PIK3CA, METASTATSKI KARCINOM DOJKE, REZISTENCIJA NA HORMONSKO LIJEČENJE

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor i vodeći uzrok smrtnosti u žena. Bez obzira na napredak u dijagnostici i liječenju metastatskih karcinoma dojke, riječ je o neizlječivoj bolesti. U posljednjih nekoliko godina, pojedine kliničke studije su identificirale nove molekularne ciljeve, terapijske mogućnosti i biomarkere na temelju kojih se može predvidjeti odgovor na ciljano liječenje.

¹Zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju Kliničkog bolničkog centra Split

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:

Domagoj Krželj, dr. med.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

21000 Split, Šoltanska ul. 2

E-mail: domagoj.krzelj@gmail.com

U liječenju metastatskih hormon pozitivnih, HER2 negativnih tumora dojke, endokrina je terapija metoda izbora (1). Tijekom vremena veći broj žena razvija rezistenciju na ovakav oblik liječenja.

Oko 40% hormon receptor pozitivnih, HER2 negativnih karcinoma dojke imaju mutacije koje rezultiraju poremećajem PI3K/Akt/TOR signalnog puta. Ovaj je signalni put jedan od temeljnih puteva u progresiji malignih tumora dojki čija je prekomjerna aktivacija udružena s proliferacijom i preživljenjem tumorskih stanica, te s poticanjem neoangiogeneze (2).

Blokada ovog puta primjenom alfa selektivnog PIK3CA inhibitora, alpelisiba, u kombinaciji s fulvestrantom koji je

selektivni modulator estrogenskih receptora povezana je sa statistički značajnim produženjem preživljavanja do povrata bolesti i ukupnim preživljavanjem u žena s hormon ovisnim, HER2 negativnim tumorima dojke, koje su razvije endokrinu rezistenciju (3). Da bi se izdvojile bolesnice koje će imati koristi od primjene ovog lijeka, ključno je odrediti mutacijski status PIK3CA gena u uzorcima tumora ili krvi bolesnice nekom od prihvaćenih i validiranih molekularnih metoda kao što su RT-PCR ili NGS (III). Djelovanje ovog lijeka kod žena s hormon pozitivnim, HER2 negativnim tumorima koje su razvije endokrinu rezistenciju, analiziran je u SOLAR-1 registracijskoj studiji (4).

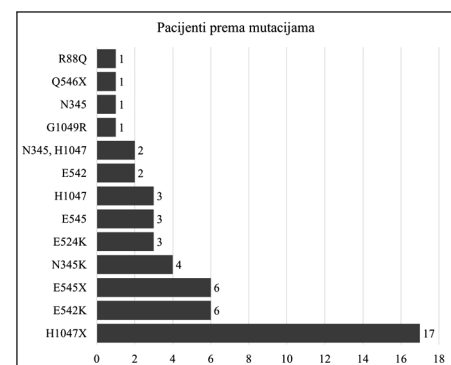
Tablica 1.
Pacijenti prema starosnoj skupini.

Dobna skupina	N (%)	χ^2	P*
30-40	1 (1,23)		
40-50	7 (8,64)		
50-60	13 (16,05)		
60-70	31 (38,27)		
70-80	25 (30,86)		
80-90	4 (4,94)	53,89	<0,001

*Fisherov egzatni test

U našem istraživanju napravljena je PIK3CA mutacijska analiza uzoraka tumorskog tkiva u Laboratoriju za molekularnu dijagnostiku Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC-a Split primjenom RT-PCR metode. U ukupnom uzorku od 99 pacijenata bilo je 97 žena i dva muškarca, što je u skladu sa značajno većim udjelom karcinoma dojke u žena u odnosu na muškarce (1:100) (5). Srednja životna dob promatranih pacijenata bila je 67 godina, s interkvartilnim rasponom između 59 do 72 godine. Najveći broj pacijenata bio je u dobi od 60 do 70 godina (Tablica 1). U SOLAR-1 studiji analizirano je 67 uzoraka postmenopausalnih žena, a muškarci nisu bili uključeni u studiju. Prosječna dob i medijan pacijenata u SOLAR-1 studiji iznose 58 godina (IQR=37-79) te su navedeni pacijenti statistički značajno mlađi u odnosu na pacijente uključene u naše istraživanje.

U 99 uzoraka tkiva pacijenata liječenih u KBC-u Split, u njih 50 je nađena PIK3CA mutacija (51,51%). U SOLAR-1

Slika 1.
Slikovni prikaz distribucije PIK3CA mutacija.

studiji učestalost PIK3CA mutacija detektiranih RT-PCR metodom iznosila je 41,1% od testiranih bolesnica te su naši rezultati podudarni rezultatima iz navedene studije (4). Analizom distribucije PIK3CA mutacija na pacijentima liječenih u KBC-u Split pokazala je da u 17 (34%) pacijenata pozitivnih na PIK3CA mutaciju (N=50) utvrđena mutacija H1047X na egzonu 20, te 14 (28%) mutacija na egzonu 9 (E542,545X i 545K). Raspodjela navedenih mutacija prikazana je na Slici 1. Ove mutacije predstavljaju 62% svih PIK3CA mutacija, što odgovara rezultatima SOLAR-1 studije, u kojoj su mutacije također nađene najčešće na egzonima 9 i 20 (4).

Na temelju navedenog, rezultati koji su dobiveni u KBC Split usporedivi su s rezultatima SOLAR-1 studije (4). Uvođenje ciljanih lijekova, zasnovanih na biomarkerima, među kojima je i PI3K inhibitor Alpelisib, značajno je utjecalo na produljenje života i bolju kvalitetu života u bolesnica s metastatskim karcinomima dojke. Osnovni preduvjet personaliziranog liječenja oboljelih od karcinoma dojke je i precizno i pouzdano definiranje biomarkera standardiziranom metodologijom koja obuhvaća sve klinički značajne promjene gena, kako bi se izdvojile bolesnice koje će imati najveći korist od liječenja.

Ograničenje ove studije je retrospektivni dizajn i relativno mali broj uzoraka, uključenost samo jednog centra i nedostatak korelacije s kliničkim podacima odgovora na liječenje alpelisibom u bolesnica s dokazanim PIK3CA mutacijama. Ono što je novo i značajno u ovom istraživanju jest prikaz mutacijskog statusa i

distribucije specifičnih PIK3CA mutacija u bolesnica s hormon ovisnim metastatskim karcinomom dojke rezistentnim na endokrino liječenje u KBC Split.

Na temelju rezultata ove studije, usporedivih s rezultatima registracijske studije SOLAR-1, RT-PCR metodologija korištena za detekciju PIK3CA mutacija je efikasna, specifična i senzitivna metoda za odabir bolesnica za liječenje PI3K inhibitorom, koja se može implementirati u većem broju laboratorija uz redovite vanjske i unutarnje provjere kvalitete i točnosti testiranja.

Kratice:

HER2 - receptor za humani epidermalni čimbenik rasta 2
KBC - klinički bolnički centar
PIK3CA - katalitička podjedinica alfa fosfatidilinozitol -4,5- bifosfat kinaza
SOLAR-1 - studija koja procjenjuje učinkovitost i sigurnost alpelisiba u kombinaciji s fulvestrantom kod muškaraca i žena u postmenopauzi s uznapredovalim rakom dojke koji je napredovao tijekom ili nakon liječenja inhibitorima aromataze
RT-PCR - lančana reakcija polimeraze u realnome vremenu

NOVČANA POTPORA/FUNDING
Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL
Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST
Autori su popunili the Unified Competing Interest form na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Hartkopf A, Grischke EM, Brucker S. Endocrine-resistant breast cancer: mechanisms and treatment. *Breast care*. 2020; 15: 347-54.
- Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: Its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis*. 2004; 9: 667-76.

- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS et al Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2019; 380: 20. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.

- Jurić D, Janku F, Rodón J, Burris H, Mayer I, Schuler M et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-wild type estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncology*. 2018; 5: e184475. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4475.

- Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Bolesni dojke. U: Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izdanje. Zagreb; Medicinska naklada, 2018; 639-57.

Summary

PIK3CA MUTATIONS IN LUMINAL, HER2 NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER

Snježana Tomić, Domagoj Krželj

Objectives: In patients with luminal, HER2-negative, metastatic breast cancers resistant to endocrine therapy, treated at KBC Split in 2020 and 2021, the proportion and type of PIK3CA mutations in tumour tissue samples was determined, and the obtained data was compared with the results from the registration study SOLAR1, which evaluates efficacy and safety of alpelisib in combination with fulvestrant in patients with advanced breast cancer that progressed during or after aromatase inhibitor treatment.

Subjects and methods: Retrospective analysis collected data on 99 patients diagnosed with luminal, HER2-negative, metastatic breast cancer in the period from 2020 to 2021. For the purposes of creating the empirical part of this diploma thesis, the medical documentation and electronic database of the Clinical Institute for Pathology, Forensic Medicine and Cytology of the University Hospital of Split were accessed. Age, gender, presence of PIK3CA mutation and distribution of specific mutations were included in the database. Tumour tissue samples were analysed using the RT-PCR method.

Results: A significant difference in the representation of patients according to gender was found in the sample of 99 patients. The largest number of patients is in the age group of 60 to 70 years, while the average age is 67 years. In 99 tissue samples from patients with metastatic, hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer, which is resistant to endocrine therapy, treated at the University Hospital of Split, PIK3CA mutation was found in 50 of them (51.51%). In 17 tissue samples positive for the PIK3CA mutation (N=50), the H1047X mutation on exon 20 and 14 mutations on exon 9 (E542,545X and 545K) were found. These mutations represent 62% of all PIK3CA mutations, which corresponds to the results of the SOLAR-1 study, in which mutations were also found most frequently in exons 9 and 20.

Conclusion: Based on the results of this study, comparable to the results of the registration study SOLAR-1, the RT-PCR methodology used for the detection of PIK3CA mutations is an efficient, specific, and sensitive method for selecting patients for PI3K inhibitor treatment. It can be implemented in a larger number of laboratories with regular external and internal checks on the quality and accuracy of testing.

Keywords: PIK3CA, METASTATIC BREAST CANCER, RESISTANCE TO HORMONAL TREATMENT

Primljeno/Received: 4. 10. 2022.

Prihvaćeno/Accepted: 4. 11. 2022.