



Красноярский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. профессора  
В.Ф. Войно-Ясенецкого

Красноярский  
краевой клинический  
онкологический  
диспансер  
им. А.И. Крыжановского

# Мутация PIK3CA как причина стремительного прогрессирования рака молочной железы

А.В. Зюзюкина, к.м.н., И.П. Сафонцев, к.м.н., Р.А. Зуков, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Алена Владимировна Зюзюкина, alena-vz@mail.ru

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Сафонцев И.П., Зуков Р.А. Мутация PIK3CA как причина стремительного прогрессирования рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 2. С. 80–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-2-80-84

*Люминальный подтип В рака молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенное заболевание. Развивающаяся с течением времени резистентность к эндокринной терапии, как правило, связана с активацией внутриклеточных сигнальных путей, стимулирующих деление раковых клеток в обход рецепторов эстрогена. Одной из основных причин является активация фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) в результате мутации гена PIK3CA. Подобное нарушение встречается у 30–40% пациентов с гормонозависимым HER2-негативным метастатическим РМЖ и становится причиной резистентности к эндокринной терапии и быстрого прогрессирования заболевания. В статье представлен клинический случай пациентки 1968 г.р., у которой в 2016 г. диагностирован РМЖ, стадия IIА (T1cN1M0), люминальный подтип В. После комплексного лечения больная получала адъювантную эндокринотерапию тамоксифеном. Через два года после начала приема тамоксифена выявлены множественные метастазы в печени и костях таза. Начата комбинированная терапия ингибиторами ароматазы и CDK4/6 на фоне овариальной супрессии и остеомодифицирующих агентов. После шестого курса терапии отмечались прогрессирование заболевания, отрицательная динамика в виде увеличения размеров и количества образований в печени, сопровождавшаяся висцеральным кризом. Лечение ингибитором CDK4/6 было прекращено, назначены S-аденозилметионин, инфузионная, симптоматическая терапия. Определена мутация гена PIK3CA. 10 июня 2020 г. на фоне прогрессирования заболевания пациентка скончалась. Мутация гена PIK3CA определяет агрессивное течение РМЖ. Мутации необходимо выявлять при обнаружении первых признаков метастатического процесса у больных гормонозависимым HER2-негативным РМЖ. Это позволит прогнозировать течение заболевания и планировать применение ингибитора PI3K в целях эффективного преодоления эндокринной резистентности.*

**Ключевые слова:** гормонозависимый HER2-негативный метастатический рак молочной железы, эндокринная резистентность, гормональная терапия, мутация PIK3CA, ингибитор PI3K

## Введение

Гормонозависимый HER2-негативный рак молочной железы (РМЖ) составляет около 60–70% всех случаев РМЖ и при выявлении на ранней стадии характеризуется благоприятным прогнозом в силу высокой эффективности эндокринотерапии [1]. Тем не менее у 20% больных с течением времени развивается резистентность к проводимой терапии и заболевание прогрессирует [2]. Особенно актуальна проблема раз-

вития резистентности у пациентов с метастатическим РМЖ. В зависимости от времени возникновения рецидива выделяют первичную и вторичную формы. Первичная эндокринорезистентность определяется как рецидив, возникший в течение первых двух лет от начала адъювантной эндокринной терапии, или как прогрессирование заболевания в течение первых шести месяцев на фоне терапии метастатического РМЖ. Вторичная резистентность определяется

как рецидив/прогрессирование на фоне адъювантной терапии более чем через два года от ее начала или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной терапии, а также как прогрессирование через шесть и более месяцев на фоне терапии метастатического РМЖ [3]. Гетерогенность опухолей и повышенная частота мутагенеза, характерная для раковых клеток, в сочетании с искусственным отбором на фоне проводимой эндокринотерапии лежат в основе раз-



вития резистентности [2]. Механизмы развития эндокринной резистентности могут быть связаны с утратой экспрессии рецепторов эстрогена (ER) или мутациями в гене ESR1, в результате которых происходит лиганд-независимая активация рецепторов эстрогена [4]. Но чаще в раковых клетках отмечается активация других сигнальных путей, запускающих ER-зависимую транскрипцию генов в отсутствие эстрогена. К наиболее распространенным механизмам относится активация путей PI3K/Akt/mTOR и CDK4/6/циклин D1/Rb [5, 6]. Применение ингибиторов CDK4/6 в первой или второй линии терапии позволило значимо увеличить продолжительность жизни больных и сделало эти препараты стандартом лечения HR+ HER2-метастатического РМЖ [7–9]. Так, медиана общей выживаемости при использовании рибоциклиба в комбинации с эндокринотерапией достигает 58,7 месяца по сравнению с 48,0 месяца на фоне моноэндокринотерапии (отношение рисков (ОР) 0,76; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,96) [10].

Активация пути PI3K/Akt/mTOR обусловлена мутацией в гене PIK3CA, которая отмечается у 30–40% пациентов с гормонозависимым HER2-негативным метастатическим РМЖ. Мутации PIK3CA служат фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируются [11] с сокращением периода до прогрессирования заболевания на фоне любой терапии, а также с уменьшением общей продолжительности жизни пациентов. По данным клинических исследований, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов с мутацией PIK3CA, получающих моноэндокринную терапию либо комбинированную эндокринную терапию ингибиторами CDK4/6 или mTOR, меньше, чем у пациентов, не имеющих данной мутации (таблица) [12–15].

Определение мутации PIK3CA позволяет прогнозировать течение заболевания и планировать применение таргетной терапии – ингибитора PI3K алпелисиба в комбинации с фулвестрантом, продемонстрировавшего эффективность у пациентов с мутацией PIK3CA (медиана ВБП 11,0 против 5,7 месяца у пациентов, получавших алпелисиб + фулвестрант и плацебо + фулвестрант соответственно; ОР 0,65;  $p=0,00065$ ) [16].

Представленный клинический пример демонстрирует важность своевремен-

*Медиана выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия мутации PIK3CA в опухоли*

Исследование [ссылка]	Терапия	Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	
		без мутации PIK3CA	с мутацией PIK3CA
MONALEESA-3 [12]	Рибоциклиб + фулвестрант	22,3	16,4
	Плацебо + фулвестрант	16,7	11,1
MONARCH 2 [13]	Абемациклиб + фулвестрант	20,0	17,1
	Плацебо + фулвестрант	12,3	5,7
PALOMA-3 [14]	Палбоциклиб + фулвестрант	9,9	9,5
	Плацебо + фулвестрант	4,6	3,6
BOLERO-2 [15]	Эверолимус + эксеместан	8,25	6,7
	Плацебо + эксеместан	4,17	2,8

ного определения мутации PIK3CA при гормонозависимом HER2-негативном метастатическом РМЖ.

### Клинический случай

Впервые пациентка Х., 48 лет, обратилась в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского в октябре 2016 г. по поводу опухоли левой молочной железы. Проведена биопсия, диагноз РМЖ верифицирован морфологически. В ноябре 2016 г. выполнено хирургическое лечение в объеме радикальной резекции правой молочной железы. Гистологическое заключение: инфильтрирующая карцинома молочной железы солидного строения, умеренной степени дифференцировки (G2), метастатическое поражение двух подмышечных лимфатических узлов. На основании классификации РМЖ по системе TNM (7-е издание, 2010 г.) уставлен диагноз: cancer mammae dextrae IIa st. (T1cN1M0). Результаты иммуногистохимического исследования (ИГХ): HER2neu – 0, ER – 8; PR – 4, Ki-67 – 80%. В адьювантном режиме проведено шесть курсов полихимиотерапии – с 8 декабря 2016 г. по 28 апреля 2017 г. по схеме AC (доксорубин и циклофосфамид) на фоне сопроводительной терапии, затем назначена гормонотерапия тамоксифеном в стандартном режиме.

В условиях дневного радиотерапевтического стационара с 13 мая по 13 июня 2017 г. проведен курс дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе электронов Clinac 600 в конформном режиме: локально на послеоперационный рубец – разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза 55 Гр, на правую молочную железу – разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза 45 Гр, на шейные, над- и подключичные, подмы-

шечные лимфоузлы справа – разовая очаговая доза 2,5 Гр, суммарная очаговая доза 40 Гр.

С июня 2017 г. по октябрь 2019 г. пациентка находилась под наблюдением врача-онколога по месту жительства.

При контрольном обследовании в октябре 2019 г. зафиксировано прогрессирование заболевания. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости показало множественные объемные образования в обеих долях печени размером от 0,3×0,4 см до 5,8×3,0 см (сегмент VI) вторичного характера. Единичные мелкоочаговые образования селезенки размером до 0,5×0,5 см. Единичные лимфатические узлы парааортальной группы, единичный прекардиальный узел 1,5×0,6 см. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) пояснично-крестцового отдела позвоночника от 15 октября 2019 г. выявлены множественные очаговые образования в видимых костях таза (обе подвздошные кости, крестец), телах позвонков L1, L2, L5.

В сыворотке крови – повышенная концентрация опухолевых маркеров: раково-эмбриональный антиген – 21,73 нг/мл (в норме до 5,0 нг/мл), раковый антиген – 111,9 МЕ/мл (в норме до 27 МЕ/мл).

С целью верификации процесса в печени в ноябре 2019 г. выполнена биопсия под контролем УЗИ. Гистологическое заключение: картина вторичного поражения печени инвазивной карциномой. ИГХ: метастаз карциномы молочной железы, ER-8, PR-4, HER2 – 0, Ki-67 – 20%. В ноябре 2019 г. начата гормонотерапия ингибиторами ароматазы (анастрозолом) и CDK4/6 рибоциклибом 600 мг внутрь 21 день с семидневным перерывом между курсами на фоне применения аналогов лютеинизирующего релизинг-гормона с оценкой динамики



состояния и корректора метаболизма костной и хрящевой ткани (деносумаб). Контрольное обследование выполнено в феврале 2020 г. МРТ брюшной полости от 14 февраля 2020 г.: множественные объемные образования в обеих долях печени от 3×4 до 36×28 мм (сегмент VI) вторичного характера. Мелкие кисты в паренхиме обеих долей печени. Множественные очаговые образования в видимых костях таза (подвздошные кости, крестец), в телах позвонков L1, L2, L5, ребрах IX, X слева вторичного генеза. Единичные лимфатические узлы парааортальной группы 1,3×0,6 см, единичный прекардиальный 0,8×0,7 см. Единичные мелкоочаговые образования селезенки до 0,5×0,5 см. В обеих долях мелкие кисты от 0,3×0,4 до 1,2×0,9 см. Общий ответ расценен как стабилизация заболевания.

В апреле 2020 г. выявлено нежелательное явление: токсический гепатит (аспартатаминотрансфераза – 612,7 ЕД/л, аланинаминотрансфераза – 192,0 ЕД/л, билирубин общий – 16,40 мкмоль/л). С целью уточнения этиологии нежелательного явления назначено дообследование. МРТ брюшной полости от 24 апреля 2020 г.: множественные очаговые и объемные образования в обеих долях печени вторичного характера размером до 9,7×4,9 см. Множественные очаговые образования в видимых костях исследуемой зоны вторичного характера размером от 0,3×0,4 см в диаметре до 1,2×1,1 см. Лимфоаденопатия брюшной полости, забрюшинного пространства. Единичные мелкоочаговые образования селезенки размером до 0,5×0,5 см. Мелкие кисты в паренхиме обеих долей печени. При сравнении с данными от 14 февраля 2020 г. зафиксирована отри-

цательная динамика в виде увеличения размеров образований в печени, размеров и количества лимфоузлов, а также нарастание минимально выраженного асциты. Состояние расценено как прогрессирование заболевания с висцеральным кризом. Назначен S-аденозилметионин с оценкой динамики биохимических показателей крови один раз в три-четыре дня. Отменена гормонотерапия с рибоциклибом, начата инфузионная, симптоматическая терапия.

Опухолевый блок отправлен на исследование для определения мутации в гене PIK3CA. Через две недели получен положительный результат. Планировалось проведение терапии алпелисибом по программе раннего доступа. Но пациентка не успела получить ее. 10 июня 2020 г. наступила смерть на фоне цитолитического синдрома при прогрессировании заболевания.

## Обсуждение

В рассмотренном случае у пациентки возникла вторичная эндокринная резистентность после двух лет адъювантной гормональной терапии тамоксифеном. Причиной возникновения резистентности стала мутация гена PIK3CA. Данная мутация служит маркером неблагоприятного прогноза и предиктором более низкой эффективности эндокринотерапии HR+ HER2-метастатического РМЖ [11]. На фоне терапии ингибиторами ароматазы и CDK4/6 при наличии мутации в гене PIK3CA у пациентки отмечалось очень быстрое, агрессивное течение опухолевого процесса с летальным исходом.

В настоящее время вопрос оптимальной последовательности терапии при

наличии мутации PIK3CA остается дискуссионным. По данным исследования SOLAR-1, на фоне применения алпелисиба как в первой, так и второй линии отмечается значимое увеличение медианы ВВП (в первой линии у гормонорезистентных пациентов: 9,0 против 4,7 месяца (ОР 0,69; 95% ДИ 0,46–1,05), во второй линии: 10,9 против 3,7 месяца (ОР 0,61; 95% ДИ 0,42–0,89)) [17]. Назначение алпелисиба после ингибиторов CDK4/6 также эффективно, о чем свидетельствуют данные исследования BYLieve: медиана ВВП у пациентов, ранее получавших ингибитор CDK4/6 в комбинации с ингибитором ароматазы, составляет 7,3 месяца [18].

Пациенты с висцеральными метастазами прогрессируют особенно быстро [19]. Применение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у таких больных позволяет увеличить медиану общей выживаемости на 14,2 месяца (37,2 против 22,8 месяца; ОР 0,68; 95% ДИ 0,46–1,00) [20].

## Заключение

Определение мутации в гене PIK3CA на ранних стадиях опухолевого процесса позволяет прогнозировать течение заболевания и выбирать наиболее оптимальный вариант лечения с использованием ингибитора PI3K для эффективного преодоления эндокринной резистентности в случае прогрессирования HR+ HER2-метастатического РМЖ. ☺

Авторы заявляют  
об отсутствии конфликта  
интересов.

Исследование проведено  
без спонсорской поддержки.

## Литература

1. Harbeck N., Penault-Llorca F., Cortes J. et al. Breast cancer // Nat. Rev. Dis. Prim. 2019. Vol. 5. № 1. P. 66.
2. Hanker A.B., Sudhan D.R., Arteaga C.L. Overcoming endocrine resistance in breast cancer // Cancer Cell. 2020. Vol. 37. № 4. P. 496–513.
3. Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. 4<sup>th</sup> ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4) // Ann. Oncol. 2018. Vol. 29. № 8. P. 1634–1657.
4. Ma C.X., Reinert T., Chmielewska I., Ellis M.J. Mechanisms of aromatase inhibitor resistance // Nat. Rev. Cancer. 2015. Vol. 15. № 5. P. 261–275.
5. Miller T.W., Balko J.M., Fox E.M. et al. ERα-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer // Cancer Discov. 2011. Vol. 1. № 4. P. 338–351.
6. Miller T.W., Hennessy B.T., González-Angulo A.M. et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer // J. Clin. Invest. 2010. Vol. 120. № 7. P. 2406–2413.
7. Рак молочной железы. Клинические рекомендации // Рубрикатор клинических рекомендаций // cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/236 (дата обращения 15.12.2020).
8. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2020. Т. 10. № 3s2. С. 150–187.
9. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E. et al. 5<sup>th</sup> ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5) // Ann. Oncol. 2020. Vol. 31. № 12. P. 1623–1649.



# ПИКРЭЙ

(алпелисиб) таблетки

50 мг • 150 мг • 200 мг

## Первый и единственный таргетный препарат — для пациенток с мутацией *PIK3CA*<sup>1-2,4\*</sup>

- ▶ Определение мутации *PIK3CA* — новый стандарт диагностики мРМЖ<sup>1-2</sup>
- ▶ Есть *PIK3CA* мутация — есть план лечения<sup>1-3</sup>

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ПИКРЭЙ

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. **Форма выпуска.** Таблетки, покрытые оболочкой, 50 мг, 150 мг и 200 мг алпелисиба. **Показание к применению.** Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* (*PIK3CA*+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии. **Дозы и способ применения** Взрослые. Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки без перерывов. **Противопоказания.** • Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ. • Детский возраст до 18 лет. • Беременность и период грудного вскармливания. **Предупреждения и меры предосторожности** • Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции). Отмечались серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактическую реакцию и анафилактический шок). • Тяжелые кожные реакции. Отмечались тяжелые кожные реакции, включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). • Гипергликемия. Отмечалось развитие гипергликемии. • Пневмонит. Возможен пневмонит, включая серьезные случаи пневмонита/острого интерстициального заболевания легких. **Нежелательные лекарственные реакции Очень часто (≥ 10%):** анемия, диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, диспепсия, повышенная утомляемость, воспаление слизистых, периферический отек, лихорадка, сухость слизистых, инфекция мочевыводящих путей, пониженная масса тела, повышенный уровень креатинина в крови, гипергликемия, пониженный аппетит, головная боль, дисгевзия, сыпь, алопеция, зуд, сухость кожи, повышенное активированное частичное тромбопластиновое время, пониженный гемоглобин, пониженное число лимфоцитов, пониженное число тромбоцитов, повышенная активность аланинаминотрансферазы, пониженный альбумин, пониженный уровень кальция (с поправкой на альбумин), повышенная активность гамма-глутамилтрансферазы, повышенный уровень глюкозы в плазме, пониженный уровень глюкозы в плазме, повышенная активность липазы. **Взаимодействия.** • Следует соблюдать осторожность при применении с препаратами: элтромбопаг, лапатиниб, пантопразол, рифампицин, рибоциклиб, энкорafenиб, варфарин, бупропион, гормональные контрацептивы.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий

1367012/Piqray/Adv module/A5-A4/08 20/1



ООО «Новартис Фарма», 125315 г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3  
Тел: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 (495) 967 12 68  
www.novartis.ru

1. <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>. Дата последнего доступа 14.07.2020. 2. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default\\_nojava.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default_nojava.aspx). Дата последнего доступа 14.07.2020. 3. Семиглазова Т.Ю. с соавт. Фарматека. 2020. 7:15-23. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020.

\* Пикрэй является истинно таргетным препаратом, блокирующим фосфат идилинотозил-3-киназу (PI3K), которая гиперактивна в клетках рака молочной железы в результате мутации гена *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* являются стабильным прогностическим и предиктивным маркером HR+ HER2- мРМЖ. Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессировавшим заболеванием во время/после проведения режимов эндокринной терапии. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй. ЛП-006279 от 19.06.2020 [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t) Дата последнего доступа: 15.07.2020



10. Tripathy D, Im S.-A., Colleoni M. et al. Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with HR+/HER2-advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 37. Suppl. 18. P. LBA1008–LBA1008.
11. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P. et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: a meta-analysis // J. Cell. Biochem. 2018. Vol. 119. № 6. P. 4287–4292.
12. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study // Cancer Res. 2019. Vol. 79. Suppl. 4. Abstr. PD2-05.
13. Tolaney S.M., Toi M., Neven P. et al. Clinical outcomes of patients with PIK3CA mutations in circulating tumor DNA: update from the MONARCH 2 study of abemaciclib plus fulvestrant // Cancer Res. 2020. Vol. 80. Suppl. 16. Abstr. 766.
14. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I. et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. № 4. P. 425–439.
15. Hortobagyi G.N., 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 // J. Clin. Oncol. 2016. Vol. 34. № 5. P. 419–426.
16. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 20. P. 1929–1940.
17. Dejan J., Sibylle L., Fabrice A. et al. Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial // J. Clin. Oncol. 2019. Vol. 3. Suppl. 15. P. 1038.
18. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E. et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results // J. Clin. Oncol. 2020. Vol. 38. Suppl. 15. P. 1006.
19. Robertson J.F.R., Bondarenko I.M., Trishkina E. et al. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial // Lancet. 2016. Vol. 388. № 10063. P. 2997–3005.
20. Andre F.F., André E.M., Ciruelos D.J. et al. Overall survival (OS) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) // Ann. Oncol. 2020. Vol. 31. Suppl. 4. P. S1142–S1215.

## PIK3CA Mutations as a Cause of Rapid Progression of Breast Cancer

A.V. Zyzyukina, PhD, I.P. Safontsev, PhD, R.A. Zukov, PhD, Prof.

V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University  
A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center

Contact person: Alena V. Zyzyukina, alena-vz@mail.ru

*Luminal B breast cancer is a heterogeneous disease. The resistance to endocrine therapy that develops over time is usually associated with the activation of intracellular signaling pathways that stimulate the division of cancer cells bypassing estrogen receptors. One of the main reasons is the activation of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) resulting from the mutation of the PIK3CA gene. This disorder occurs in 30–40% of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer and is the cause of resistance to endocrine therapy and rapid progression of the disease.*

*The article describes a clinical case of a patient born in 1968, who in 2016 was diagnosed with stage IIA breast cancer (E1sT1M0), luminal B subtype. After the combination treatment, the patient received adjuvant endocrine therapy with Tamoxifen. In 2 years after the start of Tamoxifen administration, multiple metastases to the liver and pelvic bones were detected. Combined therapy with an aromatase inhibitor and CDK4/6 inhibitor was initiated in addition to the ovarian suppression and osteomodifying agents. After the sixth course of therapy, the progression of the disease was noted: negative dynamics manifested in the increased size and number of formations in the liver, accompanied by a visceral crisis. Treatment with a CDK4/6 inhibitor was discontinued, S-adenosylmethionine and infusion, symptomatic therapy was prescribed. PIK3CA gene mutation was identified. On June 10, 2020, the patient died from the progression of the disease.*

*The PIK3CA gene mutation determines the aggressive course of breast cancer. Mutation detection should be performed when the first signs of a metastatic process are found in patients with hormone-dependent HER2-negative breast cancer. This makes it possible to predict the course of the disease and plan the use of the PI3K inhibitor to overcome endocrine resistance effectively.*

**Key words:** hormone-dependent HER2-negative metastatic breast cancer, endocrine resistance, hormone therapy, PIK3CA mutation, PI3K inhibitor