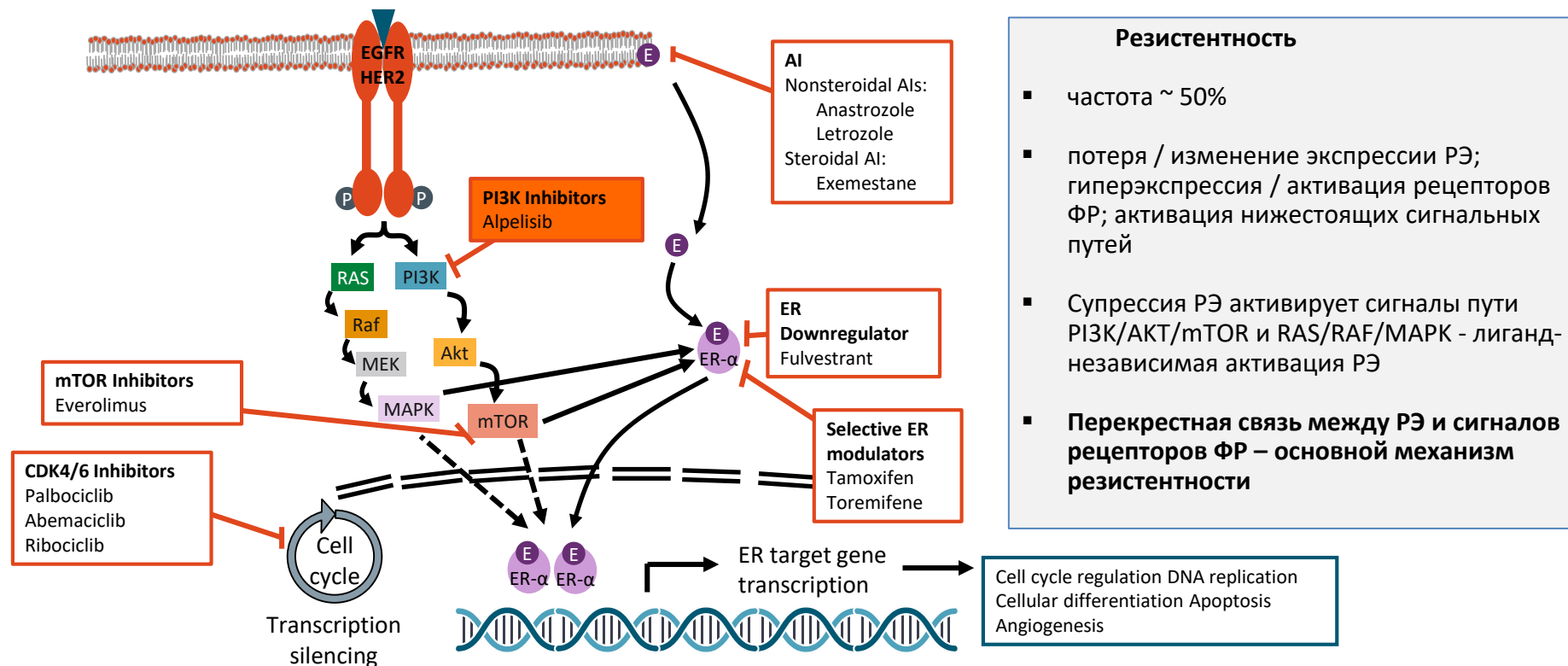


Роль мутации PIK3CA в эндокринотерапии HER2neu негативного метастатического рака молочной железы

С.Л. Гуторов

Эндокринотерапия при метастатическом раке молочной железы

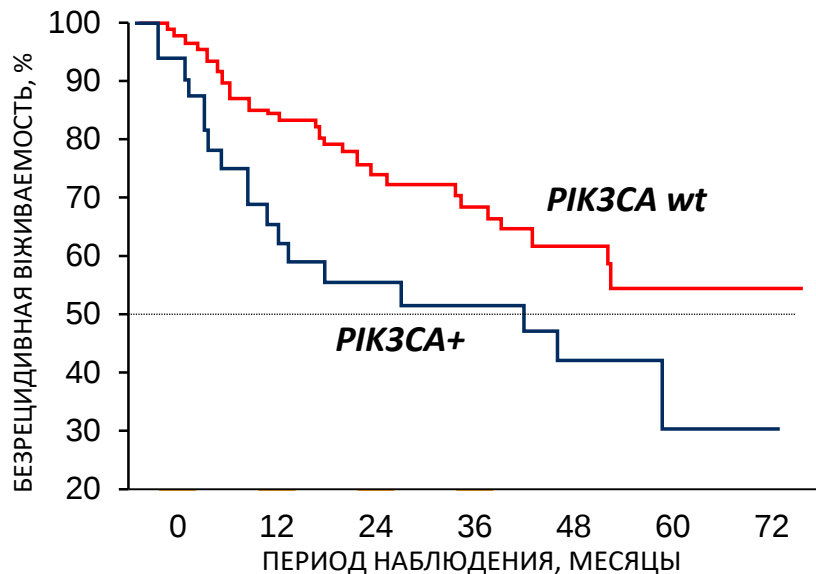


Сигнальный путь PI3K при люминальном фенотипе

- Изменение передачи сигнала PI3K/mTOR - один из механизмов устойчивости к эндокринотерапии ^[1,2]
- Мутация PIK3CA ~ 40% при люминальном фенотипе, вызывает гиперактивацию сигнального пути PI3K ^[3-5]
- Передача сигналов PI3K приводит к эстроген-независимому росту клеток
- Подавляется ингибитором PI3K + антиэстроген ^[6-8]

Прогностическая роль мутации гена PIK3CA: БРВ

в популяции при III ст. ¹



■ Снижение выживаемости mut vs wt

- ▶ 1-летняя – на **20%**
- ▶ 2-летняя – **30%**
- ▶ 3-летняя – **50%**
- ▶ 5-летняя – **30%**

■ Медиана 5-летней БРВ

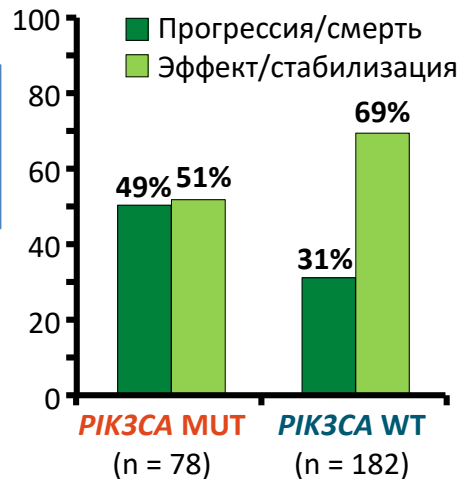
- ▶ *PIK3CA wt* – не достигнута
- ▶ *PIK3CA+* – 35.8 мес

Влияние мутации *PIK3CA* на прогноз (SAFIR02)

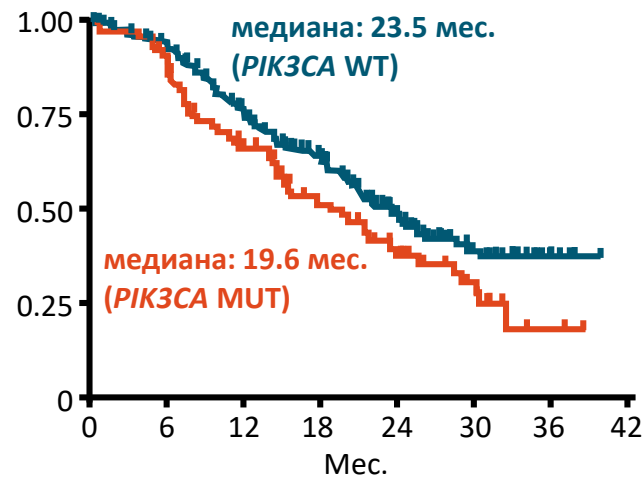
Эффект 6 курсов индукционной химиотерапии

ОВ

- мут. *PIK3CA* ассоциирована со снижением эффекта ХТ, хуже прогноз

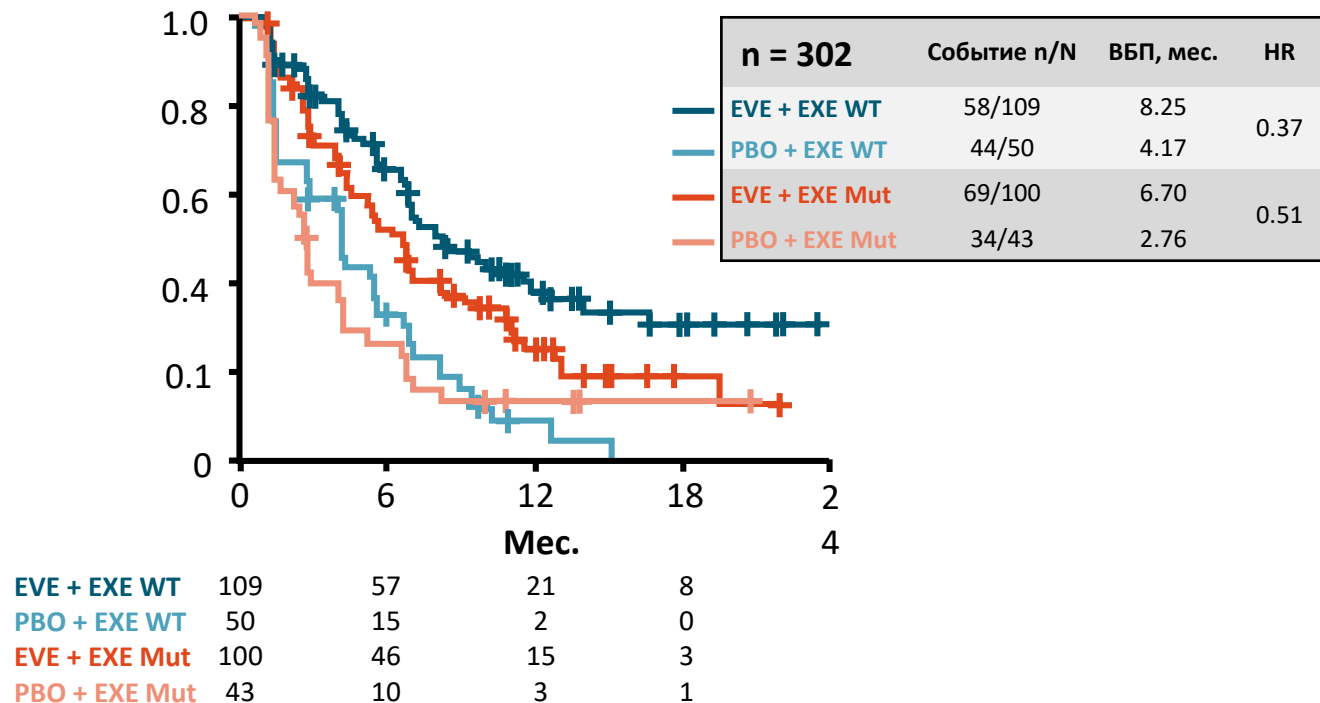


OR: 0.40
(95% CI: 0.22-0.71; $P = .002$)

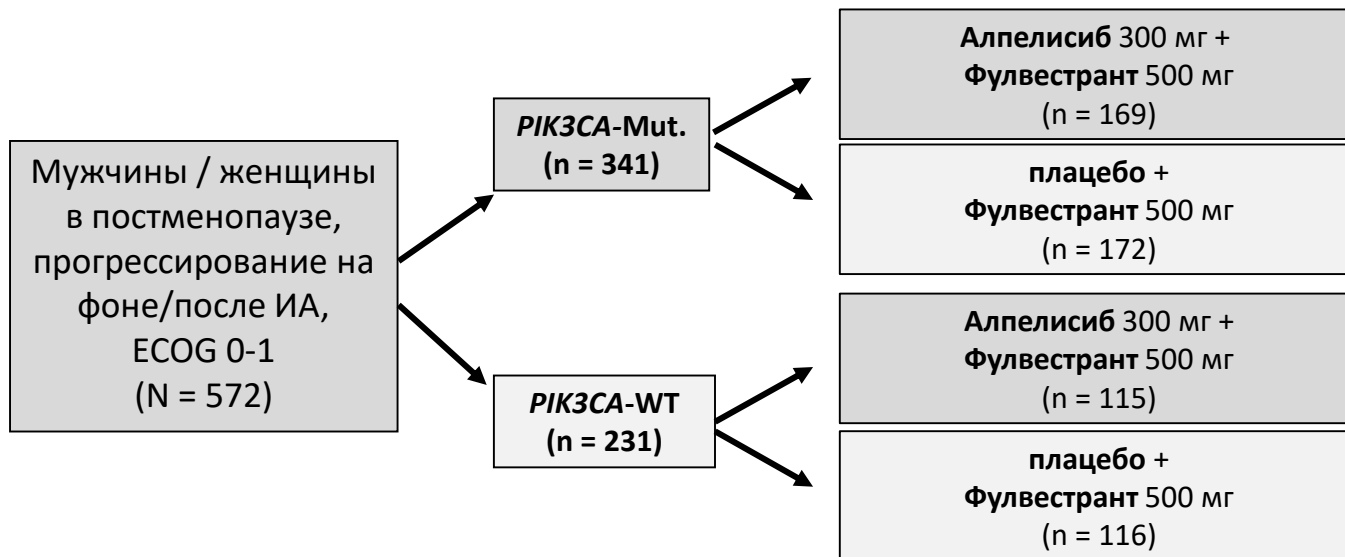


<i>PIK3CA</i> MUT	104	70	48	33	19	11	2
<i>PIK3CA</i> WT	260	199	146	106	58	22	6

BOLERO-2: статус *PIK3CA* и эффективность Эверолимуса - ВБП

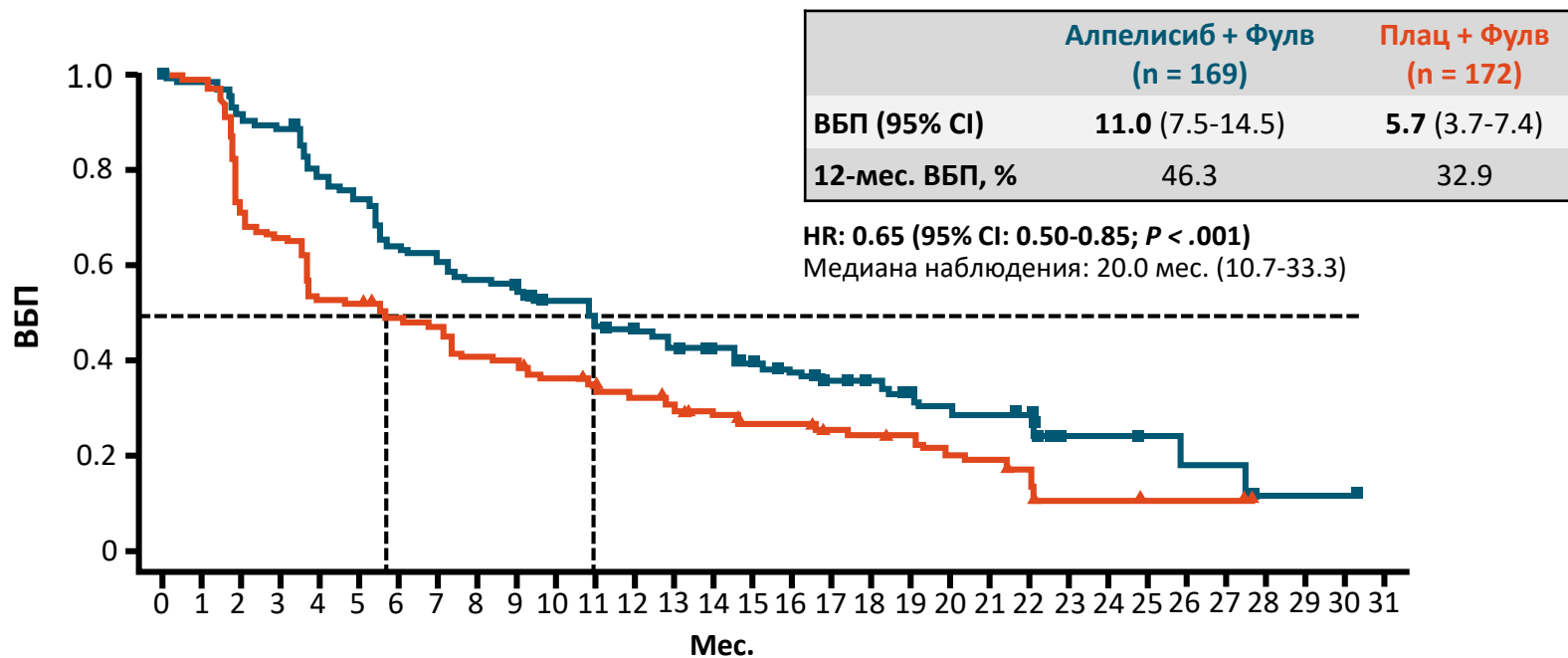


SOLAR-1 (III фаза): Алпелисиб + Фулвестрант vs. плацебо + Фулвестрант при люминальном HER2- мРМЖ



- **Первичная точка: ВБП (исследователи) при PIK3CA-mut.**
- **Вторичные: ОВ при PIK3CA-mut. и PIK3CA-Wt, ВБП при PIK3CA-WT, эффект, безопасность**

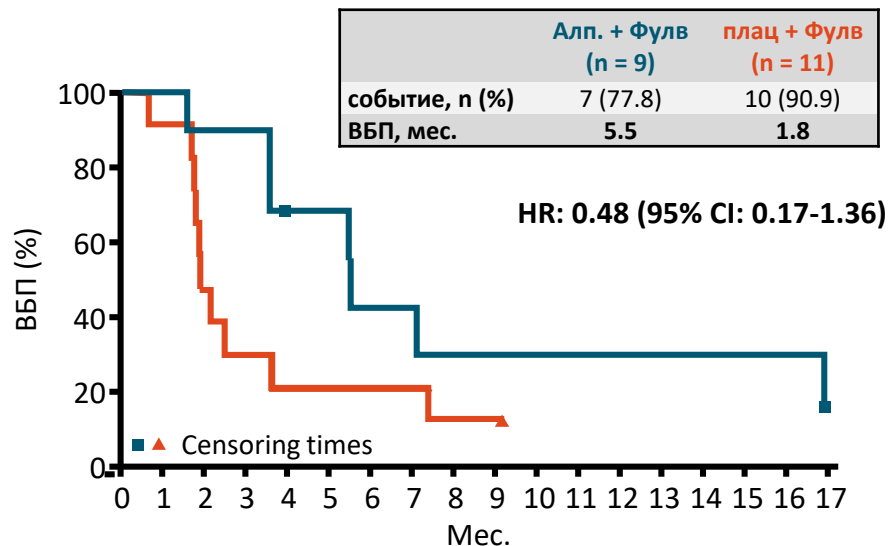
SOLAR-1: ВБП при *PIK3CA*-Mut. (первичная цель)



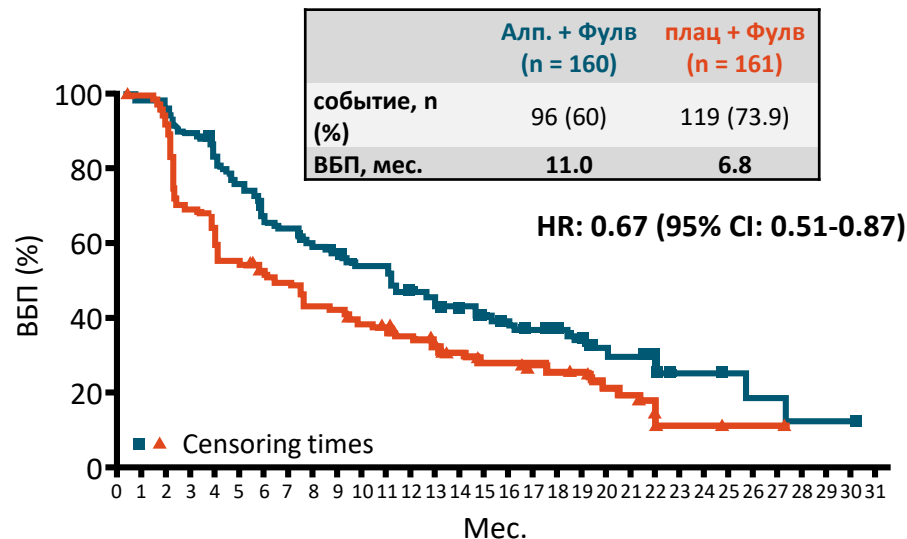
Alpelisib + FULV	169	158	145	141	123	113	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
Placebo + FULV	172	167	120	111	89	88	80	77	67	66	58	54	48	41	37	29	29	21	20	19	14	13	9	3	3	2	2	2	0	0	0	0

SOLAR-1: *PIK3CA*-Mut. - ВБП у получавших ингибиторы CDK4/6

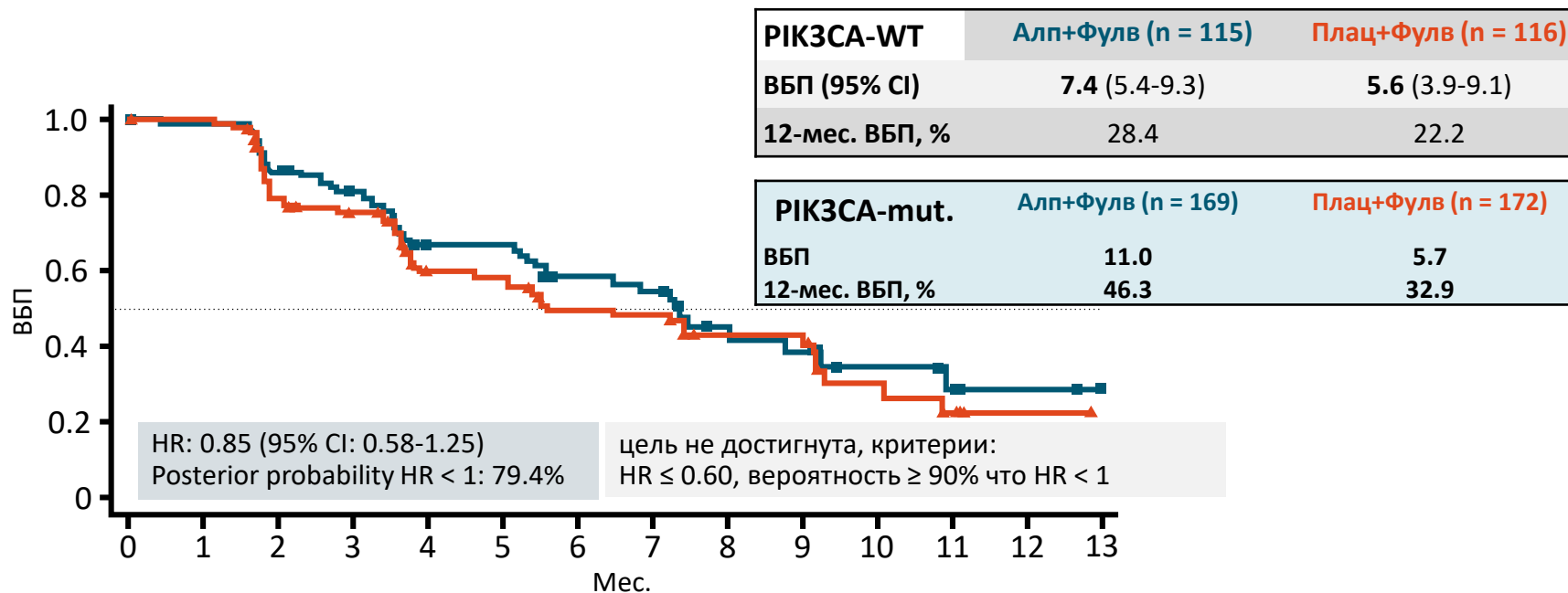
Ингибиторы CDK4/6 были



Без CDK4/6 ингибиторов

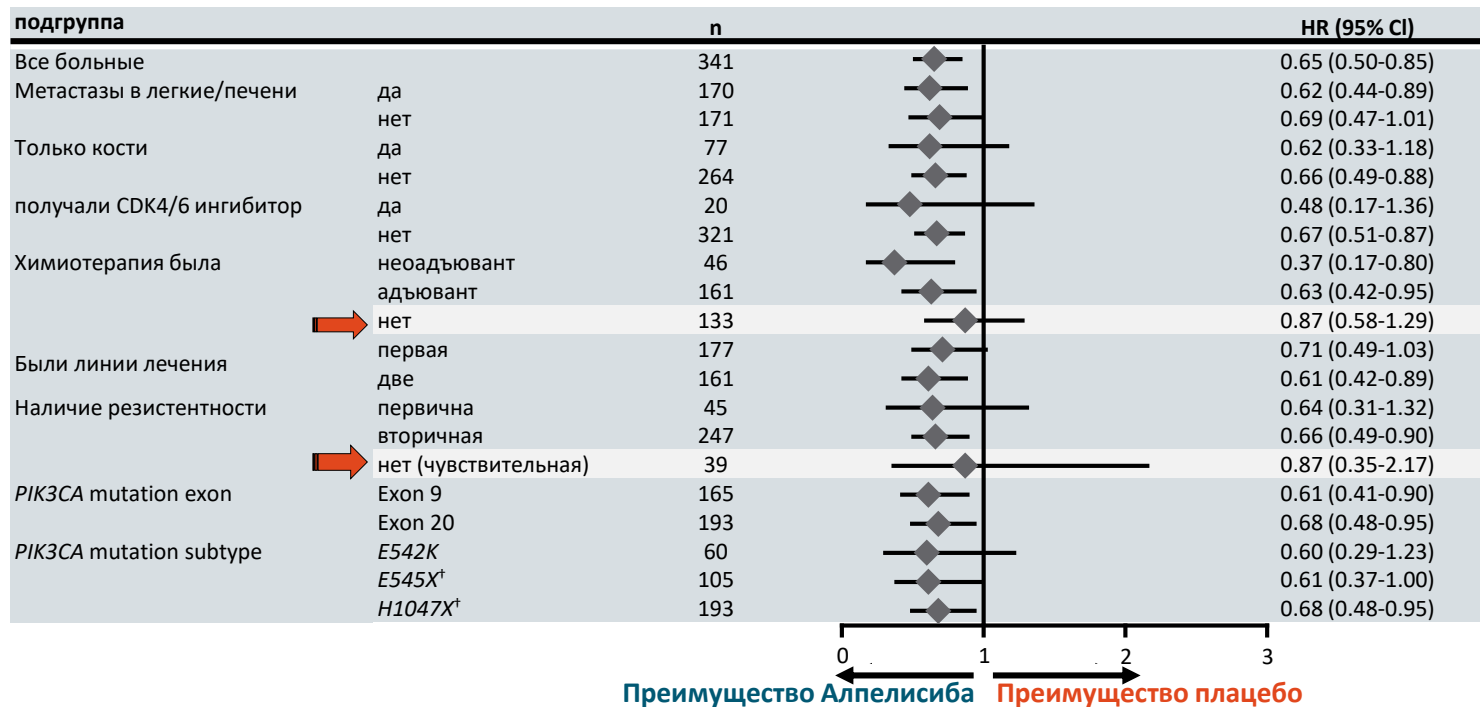


SOLAR-1: ВБП при отсутствии мутации *PIK3CA*-(WT)



Alpelisib + FULV	115	110	86	76	48	48	31	29	14	12	7	5	3	0
Placebo + FULV	116	110	79	72	43	42	31	30	20	20	8	5	1	0

SOLAR-1: ВБП при *PIK3CA*-Mut. в подгруппах



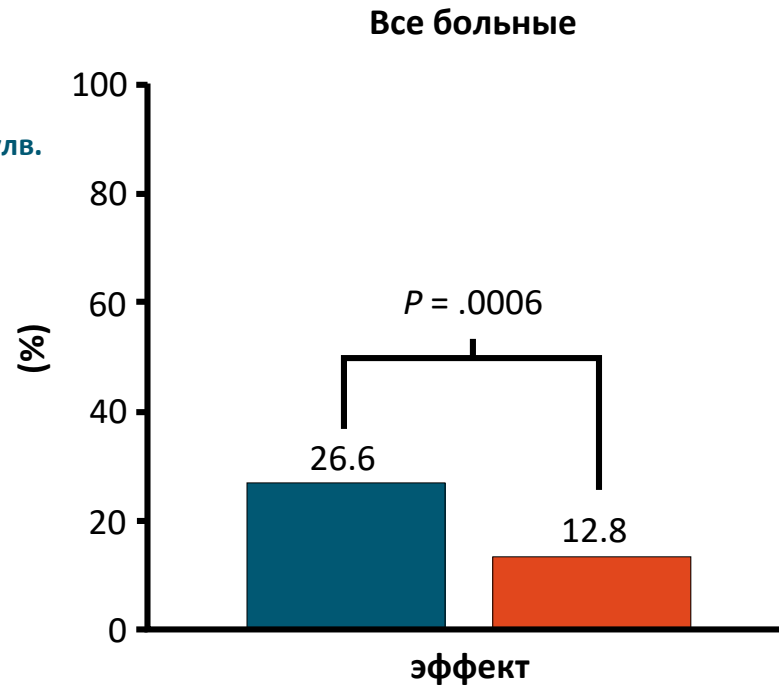
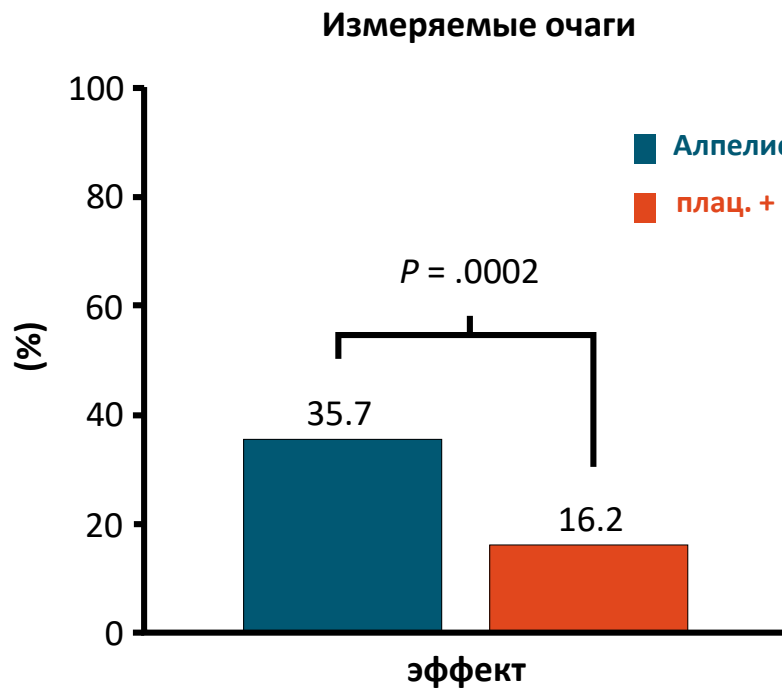
SOLAR-1: ВБП в зависимости от чувствительности к ЭТ

- Подгрупповой анализ при *PI3KCA* mut.

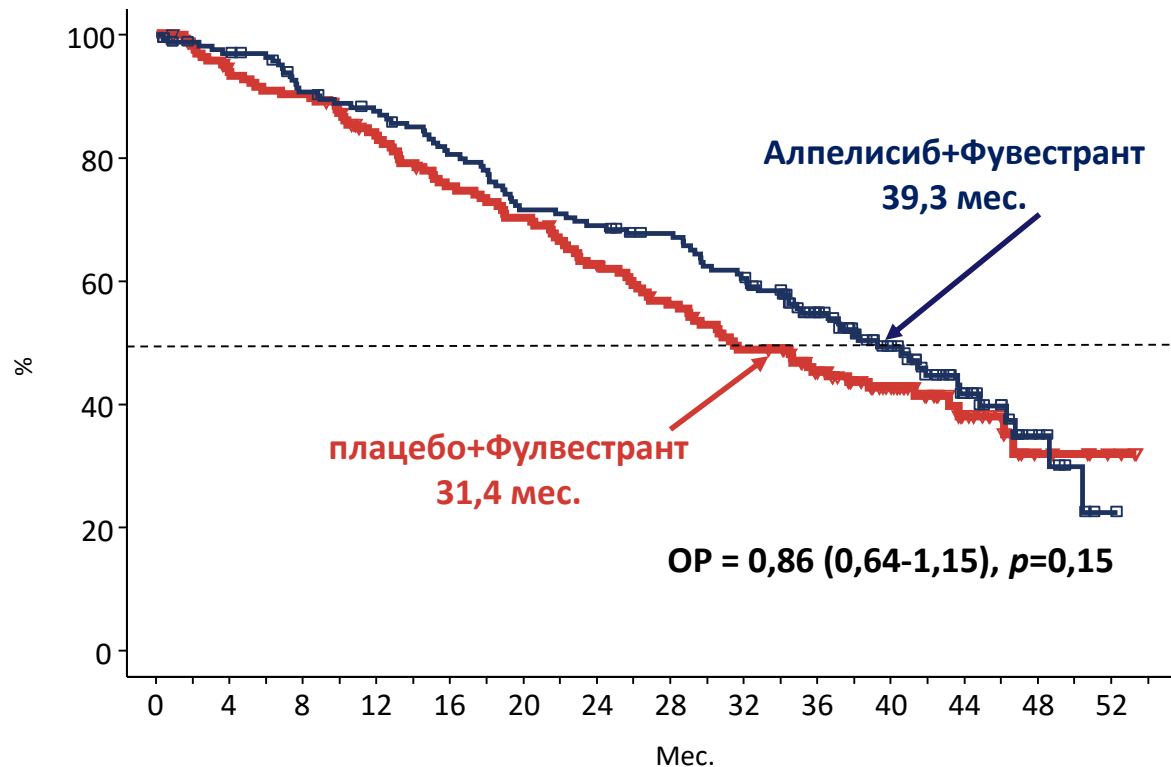
- 39 (11%) чувствительные
- 302 (89%) резистентные

ВБП, мес.	n	Алпелисиб + Фулвестрант	плац. + Фулвестрант	HR (95% CI)
чувствительные	39	22.1	19.1	0.87 (0.35-2.17)
резистентные	302	9.4	4.2	0.64 (0.48-0.84)
▪ 1 линия	138	9.0	4.7	0.69 (0.46-1.05)
▪ 2 линия	161	10.9	3.7	0.61 (0.42-0.89)

SOLAR-1: объективный эффект при *PIK3CA*-mut.

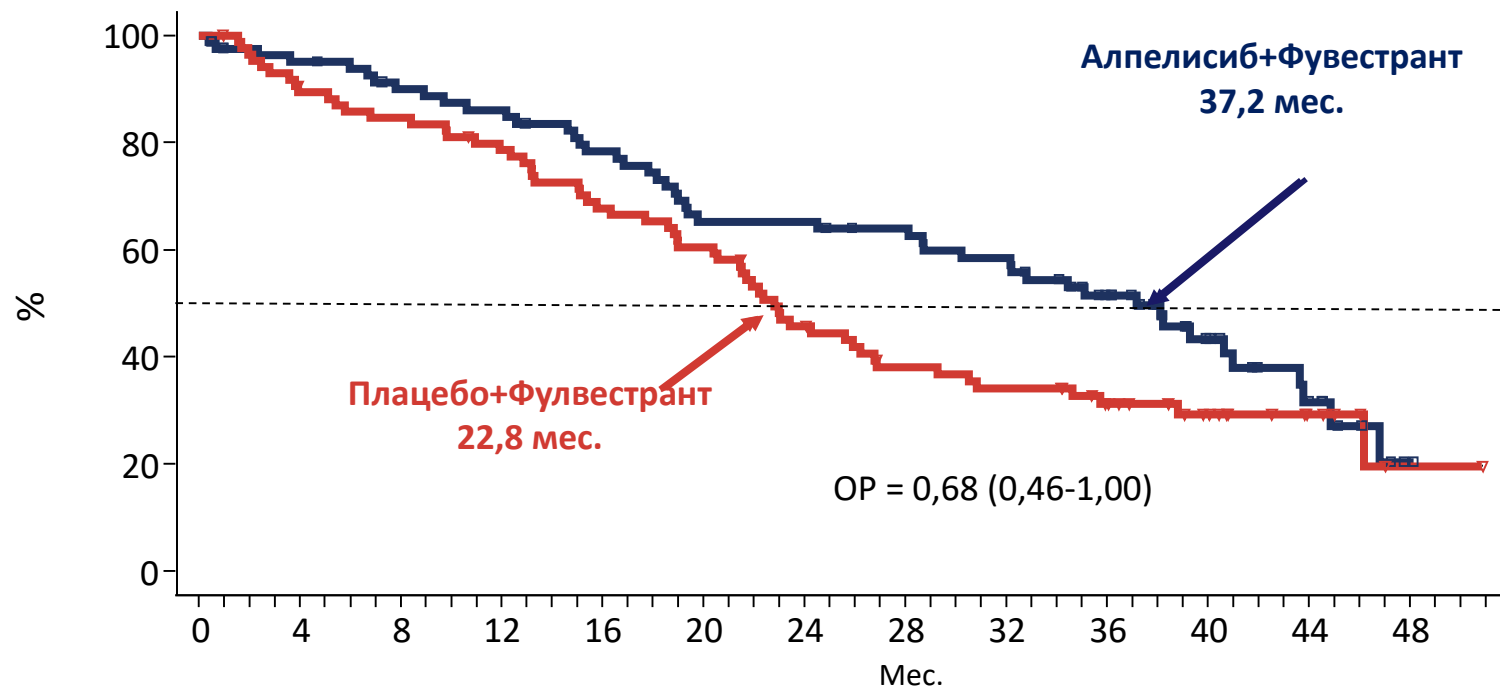


SOLAR-1: общая выживаемость (PIK3CA mut.)



статистическая гипотеза не
реализована ($P \leq 0.0161$)

SOLAR-1: ОВ при метастазах в печени и легких (PIK3CA mut.)



Блокада сигнального пути PI3K

- Статус *PIK3CA* определять при метастатическом люминальном HER2нег.
- Механизм развития резистентности к эндокринотерапии
- Преодоление резистентности - блокада PI3K/AKT/mTOR
- Таргетное воздействие на сгнальный путь PI3K/AKT/mTOR
 - mTOR - Эверолимус
 - PI3K - Алпелисиб
 - AKT - Капивазертиб

ГДЕ
определить
мутацию
PIK3CA?

- При поддержке компании Новартис
- RUSSCO Cancergenome(1)
- Астон Хэлс (2)

	RUSSCO Cancergenome ¹	Астон Хэлс ²
Горячая линия	8-800-600-36-70	8-800-100-31-87
Сайт	http://www.cancergenome.ru/mutations/PIK3CA	https://aston-health.com/medical-research/the-program-of-development-of-laboratory-diagnostics/podderzhka-dagnostiki-zabolevanij-rmzh-melanoma-nmrl.html
Технические аспекты	1. Для регистрации пациента требуется загрузка скана/фото истории болезни, направления, Информированного согласия 2. Нет автоматического возврата парафиновых блоков	1. Для регистрации пациента не нужно загружать скан/фото документов. Но важно их отправить в оригинале с биообразцом 2. Сразу после исследования будет автоматически возвращаться парафиновый блок

1. <http://www.cancergenome.ru/mutations/PIK3CA/> Дата последнего доступа 15.07.2020

2. <https://aston-health.com/medical-research/the-program-of-development-of-laboratory-diagnostics/podderzhka-dagnostiki-zabolevanij-rmzh-melanoma-nmrl.html> дата последнего доступа 21.12.2020