

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-63-74>

Предиктивные и прогностические маркеры клинического течения раннего и местно-распространенного PIK3CA-ассоциированного люминального HER2-отрицательного рака молочной железы

А.И. Стукань¹⁻³, Т.Ю. Семиглазова^{3,4}, С.И. Кутукова^{5,6}, В.А. Порханов^{1,7}, В.Н. Бодня^{1,7},
Е.Н. Имянитов^{3,4}, В.В. Антипова^{1,8}, З.К. Хачмамук⁸, О.Ю. Чухрай⁸, С.Д. Максименко⁸

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №4 г. Краснодара» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350000 Краснодар, ул. Гоголя, 91;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁶СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, проспект Ветеранов, 56;

⁷ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350086 Краснодар, ул. 1 Мая, 167;

⁸ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; Россия, 350040 Краснодар, ул. Димитрова, 146

Контакты: Анастасия Игоревна Стукань jolie86@bk.ru

Введение. Данные о прогностической роли мутации PIK3CA при гормон-рецептор-положительном (ГР+) HER2-отрицательном (HER2-) раке молочной железы (РМЖ) противоречивы, тем не менее в литературе имеются указания на ее негативную предиктивную и прогностическую значимость. Это диктует необходимость раннего генетического тестирования опухоли больных РМЖ для прогнозирования клинического течения, подбора варианта первичной терапии и индивидуализации в системном лечении при прогрессировании заболевания. Изучение регуляции клеточного цикла опухолевой клетки, а также взаимосвязи между генетическими маркерами, инфильтрацией опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) и субпопуляциями иммунных клеток стратегически важно для поиска мишеней лекарственной терапии.

Цель настоящего исследования – поиск предиктивных и прогностических маркеров клинического течения PIK3CA-ассоциированного ГР+ HER2- РМЖ.

Материалы и методы. Проанализированы клиничко-морфологические и молекулярные особенности опухоли 101 больного РМЖ с мутациями PIK3CA (100 женщин и 1 мужчина). Ранний и местно-распространенный ГР+ HER2- РМЖ представлен в 81 % случаев, среди которых неоадьювантная полихимиотерапия (НАПХТ) проведена у 28 % больных. Первично метастатическое заболевание выявлено в 17 % случаев. На срезах с парафиновых блоков проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена, рецепторам прогестерона, HER2, Ki-67, CD8, CD4, CD68, CD163, Vcl-2, p53, cyclin D1. TILs оценены при окраске гематоксилином и эозином в стромальном компоненте опухоли. Оценена корреляция клиничко-морфологических параметров с типом мутации и клиническими исходами лечения больных ранним и местно-распространенным ГР+ HER- РМЖ. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты. При РМЖ с мутацией PIK3CA выявлен низкий уровень инфильтрации TILs (1 балл), который не различается в зависимости от наличия мутаций в экзонах 20 и 9 ($p > 0,05$). Тем не менее для мутации E545K характерен более высокий уровень TILs (2 балла) ($p = 0,05$). Уровни Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ статистически значимо выше при мутациях в экзоне 20 в сравнении с экзоном 9 гена PIK3CA ($p = 0,017$ и $0,013$ соответственно). При этом в сравнении

с другими мутациями более высоким уровнем экспрессии CD4 и CD8 характеризовались опухоли при мутациях H1047R и E545K ($p < 0,05$). Вне зависимости от мутированного экзона выявлен высокий уровень CD68+ опухоль-ассоциированных макрофагов (Me = 80 %) за счет фракции CD163+ иммуносупрессивных M2-поляризованных опухоль-ассоциированных макрофагов (Me = 70 %). Особенности регуляции клеточного цикла *PIK3CA*-мутированного РМЖ являются высокий уровень экспрессии cyclin D1, отсутствие экспрессии p53 и положительная экспрессия антиапоптотического маркера Bcl-2. Медиана выживаемости без проявлений заболевания при раннем и местно-распространенном ГР+ HER2- РМЖ с мутацией *PIK3CA* составила 36 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 24,720–47,280). Риск прогрессирования повышалось проведение НАПХТ (отношение рисков 3,389; 95 % ДИ 1,530–7,504; $p = 0,003$). Снижали риск прогрессирования возраст младше 49 лет (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,96; $p = 0,0359$) и отсутствие экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,97; $p = 0,0425$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что РМЖ с мутацией *PIK3CA* является своеобразным биологическим подтипом ГР+ HER2- РМЖ, при котором показано отсутствие существенной эффективности НАПХТ, вероятно ввиду иммуносупрессивного микроокружения и низкого уровня TILs. При этом преобладающей популяцией были M2-поляризованные опухоль-ассоциированные макрофаги. Более того, назначение НАПХТ и положительная экспрессия Bcl-2 снижают выживаемость без проявлений заболевания, что можно объяснить возможным эффектом повышения инвазивности и миграционного потенциала опухолевой клетки. Важно продолжить изучение выявленных клинико-морфологических прогностических маркеров при планировании и разработке новых стратегий терапии раннего и метастатического ГР+ HER2- РМЖ с мутацией *PIK3CA*, а также использования специфичной таргетной терапии на более ранних этапах метастазирования опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, прогностические маркеры, мутация *PIK3CA*

Для цитирования: Стукань А. И., Семиглазова Т. Ю., Кутукова С. И. и др. Прединдиктивные и прогностические маркеры клинического течения раннего и местно-распространенного *PIK3CA*-ассоциированного люминального HER2-отрицательного рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2023;19(4):63–74. DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-63-74>

Predictive and prognostic features of early and locally advanced *PIK3CA*-mutated luminal HER2-negative breast cancer

A.I. Stukan^{1–3}, T. Yu. Semiglazova^{3, 4}, S.I. Kutukova^{5, 6}, V.A. Porkhanov^{1, 7}, V.N. Bodnya^{1, 7}, E.N. Imyanitor^{3, 4}, V.V. Antipova^{1, 8}, Z.K. Khachmamuk⁸, O. Yu. Chukhray⁸, S.D. Maksimenko⁸

¹Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4 Mitrofanina Sedina St., Krasnodar 350063, Russia;

²City Polyclinic No. 4 of Krasnodar, Ministry of Health of Krasnodar region; 91 Gogolya St., Krasnodar 350000, Russia;

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁵I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 Lva Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia;

⁶City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁷Research Institute, S.V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 167 I-go Maya St., Krasnodar 350086, Russia;

⁸Clinical Oncology Dispensary No. 1, Ministry of Health of Krasnodar Region; 146 Dimitrova St., Krasnodar 350040, Russia

Contacts: Anastasiya Igorevna Stukan jolie86@bk.ru

Background. Data on the prognostic role of the *PIK3CA* mutation in hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) are contradictory; nevertheless, there are indications of its negative predictive and prognostic significance. This dictates the need for early genetic testing of BC to predict the clinical course, select a primary therapy option and individualize systemic treatment with disease progression. Investigation of regulation of the tumor cell cycle, as well as the relationship between genetic markers, infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and subpopulations of immune cells is strategically important for the search for drug therapy targets.

Aim. To search for predictive and prognostic markers of the clinical course of *PIK3CA*-associated HR+ HER2- BC.

Materials and methods. The clinical, morphological and molecular features of the tumor of 101 BC patients with *PIK3CA* mutations (100 women and 1 man) were analyzed. Early and locally advanced HR+ HER2- BC is present in 81 % of cases, where neoadjuvant chemotherapy (NAPCT) was performed in 28 % of patients. Primary metastatic disease was detected in 17 % of cases. An immunohistochemical evaluation was performed on sections from paraffin blocks using monoclonal antibodies to estrogen receptors, progesterone receptors, HER2, Ki-67, CD8, CD4, CD68, CD163, Bcl-2, p53, cyclin D1. TILs were evaluated when stained with hematoxylin and eosin. TILs were evaluated in the stromal component

of the tumor. The correlation of clinical and morphological parameters with the type of mutation and clinical outcomes of treatment of patients with early and locally advanced HR+ HER2- BC was evaluated. The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics v. 22 statistical package.

Results. In BC with the *PIK3CA* mutation, a low level of TILs infiltration was detected (1 point), which does not differ depending on the presence of mutations in exon 20 and exon 9 ($p > 0.05$). However, the E545K mutation is characterized by a higher TILs level (2 points) ($p = 0.05$). CD4+ T-TILs and CD8+ T-TILs levels are statistically significantly higher with mutations in exon 20 compared to exon 9 of the *PIK3CA* gene ($p = 0.017$ and 0.013 , respectively). At the same time, in comparison with other mutations, tumors with H1047R and E545K mutations ($p = 0.05$) were characterized by a higher level of CD4 and CD8 expression. Regardless of the mutated exon, a high level of CD68+ tumor-associated macrophages ($Me = 80\%$), was detected due to the CD163+ fraction of immunosuppressive M2-polarized tumor-associated macrophages ($Me = 70\%$). A feature of the regulation of the *PIK3CA*-mutated BC cell cycle is the high level of cyclin D1 expression, the absence of p53 expression and the positive expression of the antiapoptotic marker Bcl-2. The median disease-free survival in early and locally advanced HR+ HER2- BC with the *PIK3CA* mutation was 36 months (95 % confidence interval (CI) 24.720–47.280). The risk of progression was increased by NAPCT (hazard ratio 3.389; 95 % CI 1.530–7.504; $p = 0.003$). The risk of progression was reduced by age younger than 49 years (hazard ratio 0.54; 95 % CI 0.30–0.96; $p = 0.0359$) and the absence of expression of the antiapoptotic marker Bcl-2 (hazard ratio 0.36; 95 % CI 0.14–0.97; $p = 0.0425$).

Conclusion. The data obtained indicate that BC with the *PIK3CA* mutation is a kind of biological subtype of HR+ HER2- BC, which shows the lack of significant efficacy of NAPCT, probably due to the immunosuppressive microenvironment and low TILs levels. At the same time, the predominant population was M2-polarized tumor-associated macrophages. Moreover, the administration of NAPCT and the positive expression of Bcl-2 reduce disease-free survival, which can be explained by the possible effect of increasing the invasiveness and migration potential of the tumor cell. It is important to continue investigation of identified clinical and morphological prognostic markers when planning and developing new strategies for the treatment of early and metastatic HR+ HER2- BC with the *PIK3CA* mutation, as well as the use of specific targeted therapy at early metastatic disease.

Keywords: breast cancer, prognostic markers, *PIK3CA* mutation

For citation: Stukan A.I., Semiglazova T.Yu., Kutukova S.I. et al. Predictive and prognostic features of early and locally advanced *PIK3CA*-mutated luminal HER2-negative breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2023;19(4):63–74. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-4-63-74>

Введение

Мутации гена *PIK3CA*, кодирующего каталитическую субъединицу p110 α фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), являются наиболее частыми событиями при различных онкологических заболеваниях, включая все суррогатные подтипы рака молочной железы (РМЖ). Киназа PI3K выполняет основную функцию в нисходящем сигнальном пути рецептора тирозинкиназы (RTKs), участвуя в регуляции клеточного цикла, пролиферации, росте, дифференцировке, миграции и выживании клетки [1, 2]. Частота выявления мутации при РМЖ, по данным ряда авторов, варьирует в интервале 21–34 %. Наиболее частые миссенс-мутации приводят к заменам аминокислотных остатков E542 и E545 на лизин в хеликазном домене и H1047 на аргинин в киназном домене, что влияет на повышение активности PI3K [1, 3–6].

Данные о прогностической роли мутации *PIK3CA* противоречивы, ввиду чего ее наличие рассматривается как мишень таргетной терапии, но не всегда как биомаркер. При РМЖ показана как положительная, так и отрицательная корреляция между наличием мутации и общей выживаемостью, а также временем без проявления заболевания. Однако больше данных свидетельствуют в пользу негативной предиктивной

и прогностической роли мутации, что диктует необходимость раннего тестирования опухоли больных для прогнозирования клинического течения и подбора варианта первичной терапии и паллиативного лечения [7–11].

Немаловажное предиктивное и прогностическое значение при РМЖ имеют опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs). При этом не существует единого мнения о причинах различий роли TILs внутри группы гормон-рецептор-положительного (ГР+) HER2-отрицательного (HER2-) РМЖ. Возможным объяснением может служить наличие разных генетических нарушений в опухолевых клетках, что способно влиять на иммунный ландшафт опухоли. Изучение взаимосвязи между генетическими маркерами люминального HER2- РМЖ и инфильтрацией TILs со специфическими субпопуляциями иммунных клеток критически важно для разработки дизайна клинических исследований по изучению новых стратегий терапии РМЖ и комбинаций таргетной терапии совместно с иммуномодулирующими препаратами. Более полное понимание прогностической роли субпопуляций иммунных клеток, их предиктивной значимости в эффективности эндокринотерапии и их взаимосвязи с активацией PI3K поможет в выборе и разработке оптимальной стратегии терапии РМЖ.

Цель настоящего исследования — поиск предиктивных и прогностических маркеров клинического течения PIK3CA-ассоциированного ГР+ HER2- РМЖ.

Материалы и методы

В ретропроспективное наблюдательное исследование (одобрено комитетом по биомедицинской этике, протокол № 87 от 24 марта 2020 г.) включен 101 больной РМЖ.

Критерии включения:

- 1) ранний, местно-распространенный или метастатический РМЖ;
- 2) выявленные мутации в гене PIK3CA;
- 3) возраст старше 18 лет.

Основным критерием исключения являлось неудовлетворительное качество гистологического материала или его отсутствие.

На срезах с парафиновых блоков проводилось иммуногистохимическое исследование на иммуногистоштейнере ThermoScientific с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрогена (clone SP1, Novocastra (Leica)), рецепторам прогестерона (clone 1E2, Novocastra (Leica)), HER2 (clone 4B5, Roche (Ventana)), Ki-67 (clone SP6 LabVision, 1:400), CD8 (clone, 1448 DBS, 1:100), CD4 (clone 4B12 Dako, 1:50), CD68 (clone KP1 DBS, 1:100), CD163 (clone 10D6 DBS, 1:200), Bcl-2 (clone 6072851 Leica, 1:50), p53 (clone 6066511 LabVision, 1:100), cyclin D1 (clone QR022, 1:25) и системы визуализации Histofine Universal Immuno-peroxidase Polymer, Anti-Mouse and -Rabbit. TILs оценены при окраске гематоксилином и эозином в стромальном компоненте опухоли: в строме учитывался процент площади, занимаемой мононуклеарными воспалительными клетками от общей внутриопухолевой области стромы. При подсчете иммунных клеток учитывались лимфоидные и гистиоцитарные элементы, непосредственно контактирующие с опухолевыми клетками и расположенные в строме опухоли. Перитуморальный лимфоидный инфильтрат не учитывался. Использовались 3 категории инфильтрации: низкая, 1 балл (0–10 %), промежуточная, 2 балла (11–49 %) и высокая, 3 балла (50–100 %) [5]. Уровень хелперных Т-лимфоцитов (Т-ЛФ) оценен по маркеру CD4, цитотоксических Т-ЛФ — по маркеру CD8. Экспрессия CD68 оценена как маркер M1- и M2-поляризованных опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ), CD163 — как маркер M2-ОАМ. Значения экспрессии маркеров CD4, CD8, CD68, CD163 оценены как доля (%) окрашенных клеток от числа мононуклеарных иммунных клеток, расположенных интратуморально и стромально (100 %). Значения экспрессии маркеров cyclin D1, p53, Bcl-2 оценены как доля (%) окрашенных опухолевых клеток.

Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics v. 22.

Применены параметрические и непараметрические описательные статистики, оценены средние величины со стандартным отклонением и медианы с интерквартильным размахом. В условиях нормального распределения признака в соответствии с тестом Колмогорова—Смирнова при сравнительном анализе средних значений применялся *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. В ином случае применялся метод непараметрического анализа (U-критерий Манна—Уитни). С помощью анализа таблиц сопряженности оценена зависимость исходов от факторов риска. В данных случаях статистическая достоверность корреляции изучалась с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. В случаях, предусмотренных статистическим анализом, использован метод расчета критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Влияние факторов на клинические исходы оценены методом одно- и многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Проанализирована выживаемость без проявлений заболевания (ВБПЗ), включившая локорегионарные рецидивы и отдаленное метастазирование согласно стандартной методике определения конечных точек в исследованиях эффективности адъювантной терапии РМЖ (The STEEP System). Для оценки ВБПЗ использован метод построения кривых Каплана—Мейера, а для оценки статистической значимости различий в зависимости от факторов риска прогрессирования применен логарифмический ранговый критерий (*log-rank*-тест)

Результаты

В исследуемую когорту вошли данные 101 больной РМЖ (100 женщин и 1 мужчина). Ранний РМЖ составил 57 % случаев, местно-распространенный — 26 %, метастатический — 17 %. Возраст пациентов варьировал от 34 до 71 года, средний возраст составил $49,54 \pm 8,90$ года (95 % доверительный интервал (ДИ) 47,79–51,30).

Данные о наличии мутации гена PIK3CA известны у 101 пациента, при этом тип мутации из медицинской документации известен у 96 пациентов. Наиболее часто выявлены мутации в киназном домене (экзон 20) — 56 % с частотой H1047R-мутации 48 %. Вторая по частоте встречаемости — мутация E545K (18,7 %). Пременопаузальный статус на момент установления диагноза выявлен у 59 (58 %) пациенток. По распространенности преобладали ранние формы заболевания (57 %) с частотой выявления II стадии заболевания 41 %; частота III стадии составила 25 %. В целом первично операбельный РМЖ (T1–3N0–1M0) был представлен в большинстве случаев. Первично метастатическое заболевание выявлено у 17 (16,8 %) пациентов. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и HER2-статус первичной опухоли известны у 94 пациентов. В первичной

опухоли HER20 статус выявлен у 53 % пациентов, при этом HER2low (1+ и 2+) установлен почти у половины больных (45,7 %). Данные об остальных 7 пациентах неизвестны ввиду давности выявления опухоли. Тем не менее при прогрессировании и биопсии метастатического очага установлен люминальный HER-РМЖ. TILs оценены у 31 пациента. Наиболее часто выявлялись отрицательные TILs (1 балл) – 74 %. Общая клиничко-морфологическая характеристика и молекулярно-генетический профиль опухоли и больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

При анализе подходов к лекарственному лечению учитывались больные ранним и местно-распространенным ГР+ HER2– РМЖ ($n = 81$). Исключены больные первично метастатическим ($n = 17$), HER2-положительным ($n = 1$) и трижды отрицательным РМЖ

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование ($n = 101$)

Table 1. General characteristics of patients included in the study ($n = 101$)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Пол: Sex: женщины/мужчины females/males	100 (99,0)/1 (1,0)
Первичная распространенность: Tumor spread:	
T1/T2/T3/T4	33 (33,0)/44 (44,0)/ 4 (4,0)/20 (20,0)
N0/N1/N2/N3/Nx	33 (33,0)/43 (43,0)/ 17 (17,0)/1 (1,0)/7 (7,0)
Стадия заболевания: Disease stage:	
IA (T1N0M0)/IB (T0– 1N1miM0)/IIA (T0–1N1M0, T2N0M0)	17 (17,0)/0/22 (22,0)
IIВ T2N1M0/T3N0M0	19 (19,0)
IIIA T0–2N2M0/ T3N1M0/T3N2M0	14 (14,0)
IIВ T4N0–2M0	11 (11,0)
IIС T1–4N3M0	1 (1,0)
IV T1–4N0–3M1	17 (17,0)
Суррогатный тип первичной опухоли: Surrogate type of the primary tumor:	
люминальный А luminal A	59 (58,42)
люминальный В luminal B	31 (30,69)
HER2 3+	1 (0,99)
трижды негативный triple-negative	2 (1,98)
слабо эстроген-рецептор- положительный (1–10 %) low estrogen receptor-positive (1–10 %)	1 (0,99)
неизвестен unknown	7 (6,93)

Степень дифференцировки первичной опухоли: Primary tumor grade: известна/неизвестна known/unknown G ₁ /G ₂ /G ₃	47 (46,5)/54 (53,5) 7 (14,5)/28 (60)/12 (25,5)
HER2-статус первичной опухоли: HER2-status of the primary tumor: 0/1+, 2+/3+	50 (59,5)/43 (39,5)/1 (1,0)
Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TILs) ($n = 31$), баллы: Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) ($n = 31$), score: 1/2/3	23 (74,0)/8 (26,0)/0
Менопаузальный статус: Menopausal status: пременопауза/постменопауза premenopause/postmenopause	59 (58,4)/42 (41,6)
Мутации PIK3CA ($n = 96$): PIK3CA mutations ($n = 96$): киназный домен (экзон 20) kinase domain (exon 20) H1047R/H1047L/H1047X/ H4047Y	54 (56,0) 46 (85,0)/6 (11,0)/ 1 (2,0)/1 (2,0) 35 (37,0)
хеликазный домен (экзон 9) helicase domain (exon 9) E545A/E545K/E542K	2 (6,0)/18 (51,0)/15 (43,0)
экзон 7 exon 7 C420R	3 (3,0)
двойные мутации double mutations H1047R + C420R/H1047R + CDH1/H1047R + R573Q/H1047R + P421S	4 (4,0) 1 (25,0)/1 (25,0)/ 1 (25,0)/1 (25,0)

($n = 2$). Неoadъювантная терапия назначена 23 пациентам. Показания к неoadъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) при II стадии и T3N1 чаще всего определялись невозможностью выполнения органосохраняющей операции. Ввиду включения пациентов в основном с прогрессированием заболевания терапия первичного заболевания, по данным медицинской документации, проводилась согласно клиническим рекомендациям и локальной практике на момент установления диагноза. В 74 % случаев назначалась комбинация АС (доксорубин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м² 1 раз в 21 день). При этом ни в одном случае не выявлен полный патоморфологический ответ. Адъювантная полихимиотерапия проводилась у 60 % пациентов, с назначением комбинации АС в 94 % случаев. В послеоперационном периоде дистанционная лучевая терапия проведена более чем в 70 % случаев. На момент сбора данных прогрессирование заболевания в виде локорегионарных рецидивов

Таблица 2. Подходы к первичному лечению PIK3CA-мутированного гормон-рецептор-положительного HER2-отрицательного рака молочной железы ($n = 81$)**Table 2.** Approaches to the first-line treatment of PIK3CA-mutated hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer ($n = 81$)

Показатель Parameter	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
НАПХТ: NAPCT: проводилась/не проводилась yes/no	23 (28,4)/58 (71,6)
Схема НАПХТ ($n = 23$): NAPCT regimen ($n = 23$): 3–6 AC/4DC/4AC + 12P или 4D 3–6 AC/4DC/4AC + 12P or 4D	17 (74,0)/1 (4,3)/5 (21,7)
Ответ опухоли на НАПХТ ($n = 23$): Tumor response to NAPCT ($n = 23$): pCR (полный патоморфологический ответ) выявлен/не выявлен pCR (pathologic complete response) detected/not detected RCB 0–1/RCB 2/RCB 3/прогрессирование RCB 0–1/RCB 2/RCB 3/progression	0/23 (100) 0/3 (13,0)/6 (26,0)/1 (4,3)
Объем оперативного лечения: Volume of surgery: резекция молочной железы/мастэктомия breast resection/mastectomy	37 (45,7)/44 (54,3)
Дистанционная лучевая терапия: External beam radiotherapy: неoadъювантная/адъювантная/интраоперационная/не проводилась neoadjuvant/adjuvant/intraoperative/none	1 (1,2)/58 (71,6)/1 (1,2)/21 (26,0)
АПХТ: APCT: не проводилась/проводилась no/yes	32 (39,5)/49 (60,5)
Схемы АПХТ ($n = 49$): APCT regimen ($n = 49$): 3–6 AC/4D/4AC + 12P	46 (94,0)/2 (4,0)/1 (2,0)
Адъювантная гормонотерапия: Adjuvant hormone therapy: тамоксифен/ингибиторы ароматазы/не проводилась tamoxifen/aromatase inhibitors/none	66 (81,5)/12 (14,8)/3 (7,0)
Овариальная супрессия: Ovarian suppression: лекарственная (аЛГРГ)/хирургическая/не проводилась pharmacological (aLHRH)/surgical/none	11 (13,5)/2 (2,5)/68 (84,0)
Локорегионарные рецидивы и отдаленное метастазирование (прогрессирование) при раннем и местно-распространенном раке молочной железы: Locoregional relapses and distant metastasis (progression) in early and locally advanced breast cancer: установлены/не установлены identified/not identified	53 (65,4)/28 (34,5)

Примечание. НАПХТ – неoadъювантная полихимиотерапия; АПХТ – адъювантная полихимиотерапия; аЛГРГ – агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона.

Note. NAPCT – neoadjuvant polychemotherapy; APCT – adjuvant polychemotherapy; aLHRH – luteinizing hormone releasing hormone agonists.

и отдаленного метастазирования выявлено у 65 % пациентов (табл. 2).

Оценка некоторых показателей, характеризующих иммунное опухолевое микроокружение, выполнена

у 31 пациентки с люминальным HER2– РМЖ любой распространенности. В общей группе уровень TILs не различается в зависимости от мутаций в экзонах 20 и 9 ($p > 0,05$), отмечается отрицательный уровень

Таблица 3. Иммуногистохимические характеристики факторов, характеризующих опухолевое иммунное микроокружение и регуляцию клеточного цикла PIK3CA-мутированного рака молочной железы

Table 3. Immunohistochemical markers characterizing the tumor immune microenvironment and regulation of the cell cycle in PIK3CA-mutated breast cancer

Показатель Parameter	В общей группе In the entire group	Экзон 20 vs экзон 9 Exon 20 vs exon 9	<i>p</i>	Мутация E545K vs другие мутации E545K mutation vs other mutations	<i>p</i>	Мутация H1047R vs другие мутации H1047R mutation vs other mutations	<i>p</i>
TILs, Me % (Q25–Q75)	5,00 (3,00–11,50)	5 (3–5)/ 8,5 (3–15)	0,141	13,5 (4–15)/ 5 (3,00–9,25)	0,05	4 (3,0–12,5)/ 7 (3,5–14,0)	0,262
CD4, Me % (Q25–Q75)	10,00 (3,50–40,00)	10 (5–47)/ 12,5 (2,5–40,0)	0,017	32,5 (7,25–55,00)/ 7,5 (3,00–38,75)	0,043	32,5 (6,25–55,00)/ 12,5 (3–40)	0,046
CD8, Me % (Q25–Q75)	5,00 (1,00–13,75)	5 (1,0–22,5)/ 5 (1,00–16,25)	0,013	10 (5–20)/ 4 (1–25)	0,043	6,5 (1,0–33,7)/ 5 (1–18)	0,036
CD68, Me % (Q25–Q75)	80,00 (70,00–90,00)	80 (80–90)/ 77,5 (67,5–90,0)	0,594	75 (47,5–87,5)/ 85 (76–90)	0,735	90 (80–90)/ 80 (70–90)	0,572
CD163, Me % (Q25–Q75)	70,00 (60,00–80,00)	70 (60,0–82,5)/ 62,5 (60–80)	0,488	67,5 (60,0–87,5)/ 70 (60–73)	0,707	70 (60–83)/ 67 (60–87)	0,277
Vcl-2, Me % (Q25–Q75)	20,00 (0–100,00)	20 (0–65)/ 20 (0–77,5)	1	20 (0–70)/ 20 (0–100)	0,801	20 (1,25–82,00)/ 20 (0–92)	0,262
Cyclin D1, Me % (Q25–Q75)	90,00 (62,50– 100,00)	70 (32,5–100)/ 90 (67,5–100)	0,829	70 (60–90)/ 97 (70–100)	0,101	70 (8,7–100)/ 90 (70–100)	0,262
p53, Me % (Q25–Q75)	0	0	0,926	0	0,958	0	0,958

инфильтрации TILs (1 балл). Тем не менее для мутации E545K характерен более высокий уровень TILs (2 балла) ($p = 0,05$), в то время как опухоли с мутацией H1047R демонстрируют такой же уровень TILs, как при остальных мутациях гена ($p = 0,262$). Уровни CD4+ Т-ЛФ и CD8+ Т-ЛФ статистически значимо выше при мутации в экзоне 20 ($p = 0,107$ и $0,013$ соответственно). При этом мутация H1047R характеризовалась более высоким уровнем CD4 и CD8 ($p = 0,046$ и $0,036$ соответственно). Тем не менее мутация 9-го экзона E545K в сравнении с другими демонстрировала более высокие уровни экспрессии CD4 и CD8 ($p = 0,043$ и $0,043$ соответственно). Вне зависимости от мутированного экзона большее процентное соотношение TILs связано с инфильтрацией опухоль-ассоциированными макрофагами (ОАМ) (Me = 80 %) за счет фракции CD163+ иммуносупрессивных M2-поляризованных ОАМ (Me = 70 %). Особенностью регуляции клеточного цикла PIK3CA-мутированного РМЖ является высокий уровень экспрессии cyclin D1 (Me = 90 %), а также отрицательный уровень экспрессии p53 (Me = 0) и положительная экспрессия Vcl-2 (Me = 20 %). Отсутствие экспрессии Vcl-2 выявлено в 40 % опухолей, а положительная экспрессия – у 60 % больных вне зависимости от мутированного экзона гена PIK3CA. Результаты иммуногистохимического анализа представлены в табл. 3.

В ROC-анализе клинико-морфологических параметров с включением возраста, стадии заболевания, размера первичной опухоли и поражения регионарных лимфатических узлов, типа мутации, экспрессии рецепторов стероидных гормонов, HER2-статуса не выявлено показателей, влияющих на прогрессирование раннего и местно-распространенного ГР+ HER2-РМЖ. Иммуногистохимические маркеры также не обладали предиктивной значимостью в отношении прогрессирования заболевания ($p > 0,05$) (табл. 4).

В однофакторном регрессионном анализе пропорциональных рисков Кокса выявлено, что первичная распространенность, стадия заболевания, морфологические характеристики, лечебные подходы, объем оперативного вмешательства, менопаузальный статус, выявление мутации в 20-м или 9-м экзоне, экспрессия рецепторов стероидных гормонов, HER2-статус, параметры иммунного микроокружения, маркеры регуляции клеточного цикла не влияли на риск развития рецидива и прогрессирования ($p > 0,05$). Однако в однофакторном и многофакторном анализах статистически значимо риск прогрессирования увеличивало проведение НАПХТ (отношение рисков (ОР) 3,389; 95 % ДИ 1,530–7,504; $p = 0,003$). Снижали риск прогрессирования возраст младше 49 лет (ОР 0,54; 95 % ДИ 0,30–0,96; $p = 0,0359$) и отсутствие экспрессии

Таблица 4. Анализ влияния некоторых клинико-морфологических факторов на прогрессирование заболевания больных раком молочной железы (результаты ROC-анализа) ($n = 81$)

Table 4. Impact of some clinical and morphological factors on the progression of the disease in breast cancer patients (ROC analysis) ($n = 81$)

Показатель Parameter	Площадь под кривой (AUC) (95 % доверительный интервал) Area under the curve (AUC) (95 % confidence interval)	p	Порог отсечения (cut-off) Cut-off value	Se, %	Sp, %
Возраст Age	0,548 ± 0,069 (0,445–0,648)	0,4896	>49	59,14	59,26
Дескриптор T T descriptor	0,518 ± 0,064 (0,416–0,619)	0,7745	>2B	57,89	57,89
Дескриптор N N descriptor	0,509 ± 0,068 (0,407–0,610)	0,8965	>Ia	66,67	48,15
Мутация в экзоне 20/экзоне 9 Mutation in exon 20/exon 9	0,564 ± 0,076 (0,427–0,700)	0,564	≥1,5	38,60	75,00
Неoadьювантная полихимиотерапия Neoadjuvant polychemotherapy	0,381 ± 0,024 (0–0,781)	0,635	Не проводилась None	26,92	100,00
Эстрогеновые рецепторы Estrogen receptors	0,699 ± 0,181 (0,344–1,000)	0,497	≤50	21,15	100,00
Прогестероновые рецепторы Progesterone receptors	0,743 ± 0,156 (0,437–0,006)	0,406	≤70	42,31	88,46
HER2-статус HER2-status	0,544 ± 0,058 (0,438–0,647)	0,4446	≤0	55,77	53,85
Ki-67	0,549 ± 0,067 (0,443–0,652)	0,4645	>15	44,23	69,23

антиапоптотического маркера Bcl-2 (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,14–0,97; $p = 0,0425$).

При построении кривых Каплана–Мейера медиана ВБПЗ при раннем и местно-распространенном ГР+ HER2– РМЖ составила $36,0 \pm 5,755$ мес (95 % ДИ 24,720–47,280), что характеризует период вторичной гормонорезистентности. Снижение ВБПЗ отмечено в возрасте старше 49 лет включительно (Ме = 36 мес против Ме = 72 мес, $p = 0,014$, *log-rank*-тест), близко к статистической значимости при наличии мутации *PIK3CA* E545K (Ме = 24 мес против Ме = 48 мес, $p = 0,061$, *log-rank*-тест). Также ВБПЗ была ниже при проведении НАПХТ ($p = 0,001$, *log-rank*-тест) вне зависимости от стадии заболевания ($p > 0,05$). Но при подгрупповом анализе это было статистически значимо только для мутации H1047R ($p = 0,001$) или при отсутствии мутации E545K ($p < 0,05$). Также при отсутствии экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 выявлено увеличение ВБПЗ (Ме = 36 мес против Ме = 12 мес, $p = 0,0425$, *log-rank*-тест). Кривые выживаемости Каплана–Мейера приведены на рис. 1 и 2.

Обсуждение

Представленное исследование показало отсутствие эффективности НАПХТ при ГР+ HER2– *PIK3CA*-мутированном РМЖ. Это согласуется с данными

литературы, согласно которым люминальный РМЖ в целом демонстрирует низкую частоту полного регресса опухоли при проведении НАПХТ, что, вероятно, можно объяснить наличием мутации *PIK3CA* [12–16]. Неблагоприятное клиническое течение РМЖ при наличии мутации *PIK3CA* может быть связано с особенностями формирования локального иммунного ответа. Очевидно, что есть связь между низким уровнем TILs (1 и 2 балла), выявленным в нашем исследовании при *PIK3CA*-мутированном раке, с отсутствием патоморфологического регресса опухоли. Это подтверждают данные литературы, согласно которым именно высокий уровень TILs, в частности CD3+ T-ЛФ, может свидетельствовать об эффективности НАПХТ [14, 17]. Более того, в нашем исследовании проведение НАПХТ связано со снижением ВБПЗ. Учитывая тот факт, что в одно- и многофакторном анализе статистически значимо риск прогрессирования увеличивало проведение НАПХТ (ОР 3,389; 95 % ДИ 1,530–7,504; $p = 0,003$), активация сигнального пути PI3K–АКТ косвенно способна свидетельствовать об отсутствии эффективности химиотерапии при ГР+ HER2– РМЖ. Полученные результаты согласуются с данными исследования, где резистентность к химиотерапии и неблагоприятный прогноз больных РМЖ при активации сигнального пути PI3K связаны с молекулярными механизмами

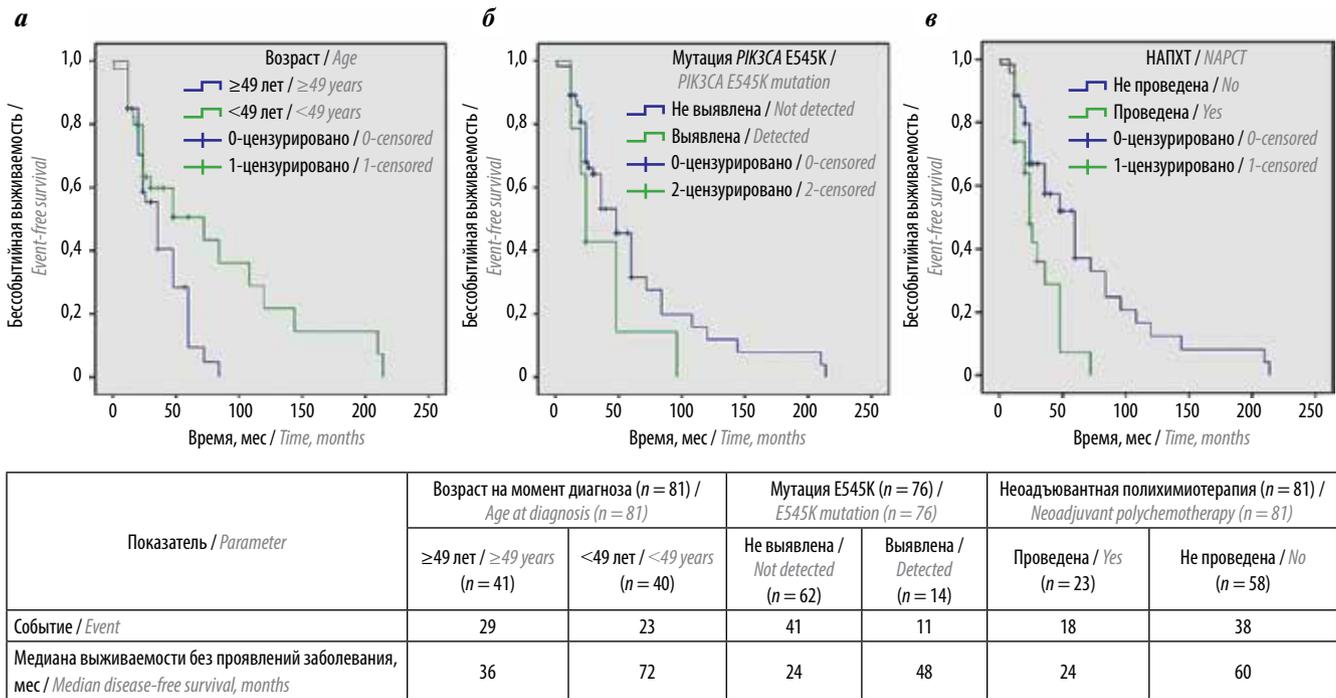


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера выживаемости без проявлений заболевания больных ранним и местно-распространенным гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы в зависимости от возраста (а), мутации E545K (б), проведения неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) (в)

Fig. 1. Kaplan–Meyer curves demonstrating disease-free survival in patients with early and locally advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: subgroup analysis by age (a), E545K mutation (б), and use of neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) (в)

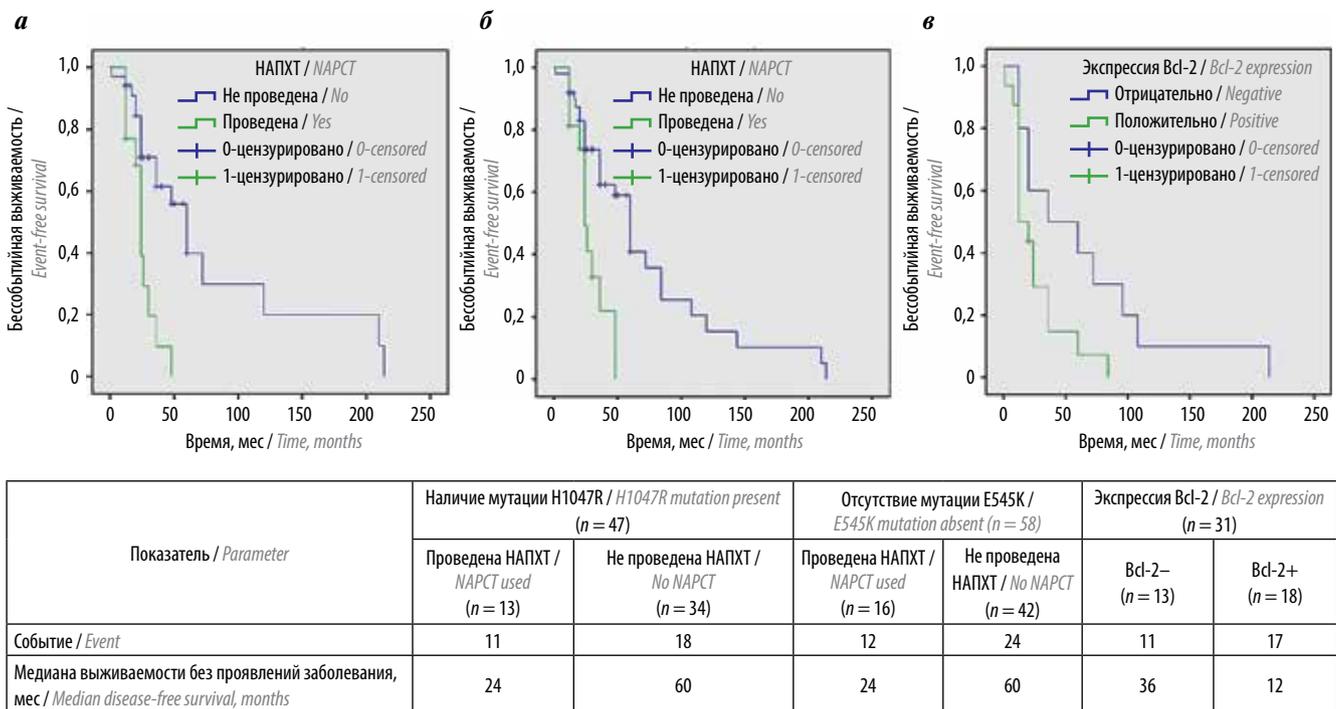


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера выживаемости без проявлений заболевания больных ранним и местно-распространенным гормон-рецептор-положительным HER2-отрицательным раком молочной железы в зависимости от подгруппового анализа проведения неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) при наличии мутации H1047R (а), отсутствии мутации E545K (б), а также с учетом экспрессии Bcl-2 (в)

Fig. 2. Kaplan–Meyer curves demonstrating disease-free survival in patients with early and locally advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: subgroup analysis depending on the use of neoadjuvant polychemotherapy (NAPCT) in patients with H1047R mutations (a), absence of E545K mutation (б), and Bcl-2 expression (в)

выживания ввиду экскреции лекарственных препаратов, повышением стволовости и миграционной способности опухолевой клетки [16].

В представленном нами исследовании основной субпопуляцией TILs являются M2-поляризованные иммуносупрессирующие макрофаги (Me = 70 %), предшественниками которых являются моноциты. Подобные особенности согласуются с данными исследования, где показано, что опухолевая клетка с мутацией PI3K обладает способностью ингибирования иммунного ответа при рекрутировании супрессивной субпопуляции моноцитов с экспрессией хемокинового рецептора CCR2 [18].

Наше исследование показало, что именно наличие мутации E545K связано с более высоким значением TILs (2 балла). Кроме этого, уровни CD4+ и CD8+ Т-ЛФ статистически значимо выше при мутации в экзоне 20 в сравнении с экзоном 9 гена *PIK3CA* ($p = 0,107$ и $0,013$ соответственно). Вероятно, высокий уровень CD8-Т-ЛФ представляет анергичную популяцию, неспособную к эффективному противоопухолевому ответу. При этом в сравнении с другими мутациями более высокие уровни экспрессии CD4 и CD8 демонстрировали опухоли с мутациями 20-го экзона H1047R ($p = 0,046$ и $0,036$ соответственно) и 9-го экзона E545K ($p = 0,043$). Кроме этого, на ВБПЗ оказал влияние также возраст пациентов, что, вероятно, связано с особенностями гормональной регуляции иммунного ответа.

С учетом подобного этиопатогенетически неблагоприятного молекулярного подтипа *PIK3CA*-мутированного ГР+ РМЖ следует акцентировать внимание на возможности модулирования иммунного микроокружения применением таргетной терапии как при первичной опухоли, так и в случае метастатического процесса. При этом адъювантная комбинированная гормонотерапия совместно с CDK4/6-ингибитором и лучевая терапия могут быть опцией для больных ГР+ HER2- РМЖ с резидуальной опухолью [19, 20]. Более того, эффективность блокирования сигнального механизма эстрогена и прогрессирование *PIK3CA*-ассоциированного РМЖ в период вторичной гормонорезистентности объясняется возможным иммунорегулирующим действием, оказываемым на иммуносупрессивные клетки микроокружения [21]. Ингибирование сигнального пути PI3K/mTOR также способно привести к подавлению опухолевого роста РМЖ и повышению противоопухолевого иммунного ответа, в основном за счет ингибиторного влияния на клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs). Таким образом, возможно восстановить активность Т-ЛФ без увеличения их количества в опухолевом микроокружении. Подобный эффект показан для антиангиогенной терапии, активность которой частично обусловлена снижением количества MDSCs в опухолевом инфильтрате и, соответственно, промо-

тированием активации Т-ЛФ [22, 23]. В этом отношении перспективны специфичные ингибиторы *PIK3CA*. В исследовании III фазы SOLAR-1 при ГР+ HER2-*PIK3CA*-мутированном метастатическом РМЖ медиана выживаемости без прогрессирования в группе комбинированной терапии алпелисибом/фульвестрантом составила 11,0 мес в сравнении с 5,7 мес в группе плацебо/фульвестранта (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,50–0,85; $p < 0,001$) [24]. Отдельного внимания заслуживают эффективность комбинации в случае предшествующего применения CDK4/6-ингибиторов и влияние локализации метастатических очагов [25, 26]. Возможным объяснением различий эффективности могут служить особенности локального иммунного ответа в метастатическом очаге и иммуномодулирование микроокружения предшествующей терапией.

Кроме возможностей таргетной терапии, для подбора лечения и планирования клинических исследований возможно учитывать особенности регуляции клеточного цикла *PIK3CA*-мутированного РМЖ. В нашем исследовании выявлена высокая экспрессия cyclin D1, которая, однако, не обладала прогностической значимостью. Также мы выявили отсутствие экспрессии Vcl-2 в 40 % опухолей и положительную экспрессию в 60 % опухолей вне зависимости от мутированного экзона гена *PIK3CA* и прогностически неблагоприятное влияние гиперэкспрессии Vcl-2 в отношении укорочения периода ВБПЗ. Однако, по данным исследований, при РМЖ прогностически благоприятная значимость экспрессии Vcl-2 связана с блокированием метастазирования опухолевой клетки. Тем не менее именно в зависимости от мутационного статуса и типа мутации *PIK3CA* роль Vcl-2 может изменяться. Так, при наличии мутации H1047R высокая экспрессия Vcl-2 способствует снижению миграционной активности. Однако на функционирование Vcl-2, вероятно, также влияет опухолевое микроокружение [27]. Таким образом, именно при мутации *PIK3CA* экспрессию антиапоптотического маркера Vcl-2 целесообразно рассматривать в качестве прогностического маркера и мишени лекарственной терапии.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют о том, что РМЖ с мутацией *PIK3CA* является своеобразным биологическим подтипом ГР+ HER2- РМЖ, при котором показано отсутствие эффективности НАПХТ, а ее назначение снижает ВБПЗ. Подобное клиническое течение можно объяснить низким уровнем TILs, высокой инфильтрацией иммуносупрессивных MDSCs M2-опухоль-ассоциированных макрофагов, высокой экспрессией Vcl-2, возможным повышением стволовости опухолевой клетки, ее инвазивного и миграционного потенциала. Также не все мутации гена *PIK3CA* одинаково влияют на формирование иммунного микроокружения опухоли и онкологические результаты стан-

дартных методов лечения больных РМЖ. Важно продолжить изучение выявленных клинико-морфологических прогностических маркеров при разработ-

ке новых терапевтических подходов и активном использовании специфичной таргетной терапии на более ранних этапах прогрессирования заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ciraolo E., Morello F., Hirsch E. Present and future of PI3K pathway inhibition in cancer: Perspectives and limitations. *Curr Med Chem* 2011;18:85. DOI: 10.2174/092986711796011193
- Samuels Y., Waldman T. Oncogenic mutations of *PIK3CA* in human cancers. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;347:41. DOI: 10.1007/82_2010_68
- Chalhoub N., Baker S.J. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Ann Rev Pathol* 2009;4:127–50. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092311
- Castaneda C.A., Cortes-Funes H., Gomez H.L., Ciruelos E.M. The phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway in breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:9. DOI: 10.1007/s10555-010-9261-0
- Оськина Н.А., Щербakov А.М., Овчинникова Л.К. и др. Роль фосфатидилинозитол-3-киназы в канцерогенезе. *Вопросы онкологии* 2017;63(4):545–56. DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-4-545-556
Oskina N.A., Shcherbakov A.M., Ovchinnikova L.K. et al. The role of phosphatidylinositol-3-kinase in carcinogenesis. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2017;63(4):545–56. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2017-63-4-545-556
- Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н. Клинико-морфологические особенности опухоли 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. Clinical and morphological characteristics of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: an observational study. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2022;24(1):12–23. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435
- Guerrero-Zotano A., Mayer I.A., Arteaga C.L. PI3K/AKT/mTOR: Role in breast cancer progression, drug resistance, and treatment. *Cancer Metastasis Rev* 2016;35:515–24. DOI: 10.1007/s10555-016-9637-x
- Ligresti G. *PIK3CA* mutations in human solid tumors: Role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle* 2009;8:1352–8. DOI: 10.4161/cc.8.9.8255
- Markham A. Alpelisib: First global approval. *Drugs* 2019;79:1249–53. DOI: 10.1007/s40265-019-01161-6
- Sobral-Leite M., Salomon I., Opdam M. et al. Cancer-immune interactions in ER-positive breast cancers: PI3K pathway alterations and tumor-infiltrating lymphocytes. *Breast Cancer Res* 2019;21:90. DOI: 10.1186/s13058-019-1176-2
- Семиглазова Т.Ю., Сорокина И.В. Прогностическое и предиктивное значения мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы. *Фарматека* 2019;26(7):10–20. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.10-20
Semiglazova T.Yu., Sorokina I.V. Prognostic and predictive value of the *PIK3CA* gene mutation in breast cancer patients. *Farmateka = Pharmateca* 2019;26(7):10–20. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.7.10-20
- Hudis C.A., Barlow W.E., Costantino J.P. et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2127–32. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3523
- Dong M., Shan B., Han X. et al. Baseline mutations and up-regulation of PI3K-AKT pathway serve as potential indicators of lack of response to neoadjuvant chemotherapy in stage II/III breast cancer. *Front Oncol* 2022;11:784985. DOI: 10.3389/fonc.2021.784985
- Морозов Д.А., Колядина И.В., Ганьшина И.П. и др. Особенности ответа на неoadъювантную химиотерапию у больных с агрессивными биологическими подтипами рака молочной железы II–III стадий (оригинальное исследование). *Злокачественные опухоли* 2021;11(4):5–13.
Morozov D.A., Kolyadina I.V., Gan'shina I.P. et al. Response to neoadjuvant chemotherapy in patients with aggressive biological subtypes of stage II–III breast cancer (original study). *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2021;11(4):5–13. (In Russ.)
- Fan H., Li C., Xiang Q. *PIK3CA* mutations and their response to neoadjuvant treatment in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thoracic Cancer* 2018;9:571–9. DOI: 10.1111/1759-7714.12618
- Hayama S., Nakamura R., Ishige T. et al. The impact of *PIK3CA* mutations and PTEN expression on the effect of neoadjuvant therapy for postmenopausal luminal breast cancer patients *BMC Cancer* 2023;23:384. DOI: 10.1186/s12885-023-10853-y
- Коваленко Е.И., Артамонова Е.В., Заботина Т.Н. и др. Субпопуляционный состав опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов при люминальном раке молочной железы и его влияние на эффективность неoadъювантной химиотерапии. *Медицинский алфавит* 2020;(29):32–7. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-29-32-37
Kovalenko E.I., Artamonova E.V., Zabolina T.N. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte composition in luminal breast cancer and its effect on the efficacy of neoadjuvant chemotherapy. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020;(29):32–7. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-29-32-37
- Collins N.B., Abosy R., Miller B.C. et al. PI3K activation allows immune evasion by promoting an inhibitory myeloid tumor microenvironment. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003402. DOI: 10.1136/jitc-2021-003402
- Johnston S.R., Harbeck N., Hegg R. et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+, HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (Monarche). *J Clin Oncol* 2020;38(34):3987–98. DOI: 10.1200/JCO.20.02514
- Fowble B.L., Einck J.P., Kim D.N. et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage II–III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):494–503. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.068
- Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Мешчеряков А.А. и др. Динамические изменения опухолевого микроокружения под влиянием эстрадиола как диагностический критерий и мишень лекарственной терапии рака. *Бюллетень сибирской медицины* 2022;21(1):171–82. DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-171-182
Stukan A.I., Goryainova A.Yu., Meshcheryakov A.A. et al. Changes in tumor microenvironment in response to estradiol as a diagnostic criterion and target for cancer pharmacotherapy. *Bulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2022;21(1):171–82. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-171-182
- Borcoman E., De La Rochere P., Richerb W. et al. Inhibition of PI3K pathway increases immune infiltrate in muscle-invasive bladder. *Cancer Immunol* 2019;8(5):e1581556. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1581556

23. Yan C., Yang J., Saleh N. et al. Inhibition of the PI3K/mTOR pathway in breast cancer to enhance response to immune checkpoint inhibitors in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2021;22:5207. DOI: 10.3390/ijms22105207
24. 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):1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
25. Chia S., Neven P., Ciruelos L.M. et al. Alpelisib + endocrine therapy in patients with *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study. *J Clin Oncol* 2023;41(16 Suppl):1078. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1078
26. André F., Ciruelos E.M., Juric D. 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;31(4):S1150–S1151. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2246
27. Wan G., Mahajan A., Lidke D. Bcl-2 together with PI3K p110 α regulates cell morphology and cell migration. *Cell Death Dis* 2015;6:e2006. DOI: 10.1038/cddis.2015.345

Вклад авторов

А.И. Стукань: обзор литературы, сбор данных первичной документации, написание статьи, статистическая обработка данных;
Т.Ю. Семиглазова: обзор литературы, редактирование статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания;
С.И. Кутукова: статистическая обработка данных, редактирование статьи;
В.А. Порханов, В.Н. Бодня: разработка концепции исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания;
В.В. Антипова, З.К. Хачмамук: сбор данных первичной документации;
О.Ю. Чухрай, С.Д. Максименко: иммуногистохимический анализ гистоматериала;
Е.Н. Имянитов: молекулярно-генетический анализ опухоли, проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование статьи.

Authors' contributions

A.I. Stukan: literature review, primary documentation data collection, article writing, statistical data processing;
T.Yu. Semiglazova: literature review, article editing, review of critical intellectual content;
S.I. Kutukova: statistical data processing, article editing;
V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya: research concept development, critical intellectual content review;
V.V. Antipova, Z.K. Khachmamuk: collection of primary documentation data;
O.Yu. Chukhray, S.D. Maksimenko: immunohistochemical analysis of histomaterial;
E.N. Imyanitov: molecular genetic analysis of the tumor, review of critical intellectual content, editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.И. Стукань / A.I. Stukan: <https://doi.org/0000-0002-0698-7710>
Т.Ю. Семиглазова / T.Yu. Semiglazova: <https://doi.org/0000-0002-4305-6691>
С.И. Кутукова / S.I. Kutukova: <https://doi.org/0000-0003-2221-4088>
В.А. Порханов / V.A. Porkhanov: <https://doi.org/0000-0003-0572-1395>
В.Н. Бодня / V.N. Bodnya: <https://doi.org/0000-0003-3169-9558>
В.В. Антипова / V.V. Antipova: <https://doi.org/0000-0002-0006-3306>
О.Ю. Чухрай / O.Yu. Chukhray: <https://doi.org/0000-0003-3041-520X>
С.Д. Максименко / S.D. Maksimenko: <https://doi.org/0000-0003-2515-9125>
З.К. Хачмамук / Z.K. Khachmamuk: <https://doi.org/0000-0001-7745-4631>
Е.Н. Имянитов / E.N. Imyanitov: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 87 от 24 марта 2020 г.).
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia (protocol No. 87 dated March 24, 2020).

Статья поступила: 18.11.2023. **Принята к публикации:** 14.12.2023.
Article submitted: 18.11.2023. **Accepted for publication:** 14.12.2023.