

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-48-54>



Мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы в Красноярском крае

А.В. Зюзюкина^{1,2}, Е.Ю. Якунина², В.И. Бородулина¹, Л.А. Васильевская¹, Е.В. Слепов²,
В.А. Комиссарова^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, 660022 Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1;

²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; Россия, 660133 Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16

Контакты: Алена Владимировна Зюзюкина alena-vz@mail.ru

Цель исследования – определить популяционные особенности мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы (РМЖ) в Красноярском крае.

Материалы и методы. В исследование включено 140 больных РМЖ с определенным статусом мутации гена *PIK3CA*, наблюдающихся на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Определение мутаций гена *PIK3CA* (экзоны 2, 5, 8, 10 и 21) проводили с использованием лабораторных наборов на оборудовании компании Roche (Германия), статистическую обработку полученных данных – с использованием программных продуктов Microsoft Excel и Statistica 12. Оценку фактора влияния на безрецидивную и общую выживаемость выполняли путем построения и сравнения кривых Каплана–Мейера. Статистически значимым считали результат при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и выводы. Общая частота встречаемости мутации гена *PIK3CA* составила 38,6 %. Наиболее распространенными мутациями являются H1047X (55,4 %) в 21-м экзоне и E545K (27,8 %) в 10-м экзоне. Медиана возраста больных РМЖ с определенным статусом мутации в гене *PIK3CA* составила 58,9 [49,0; 67,0] года, медиана времени до рецидива или прогрессирования – 62,2 [27,0; 84,0] мес. Статистически значимых различий в показателях безрецидивной выживаемости при наличии и отсутствии мутации не обнаружено ($p = 0,8$). Показано влияние мутации *PIK3CA* на снижение показателей общей выживаемости ($p = 0,047$) у больных РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Зюзюкина А.В., Якунина Е.Ю., Бородулина В.И. и др. Мутации гена *PIK3CA* у больных раком молочной железы в Красноярском крае. Опухоли женской репродуктивной системы 2024;20(2):48–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-48-54>

Mutations of the *PIK3CA* gene in patients with breast cancer in the Krasnoyarsk region

A.V. Zyuzukina^{1,2}, E.Yu. Yakunina², L.A. Vasilovskaya¹, V.I. Borodulina¹, E.V. Slepov², V.A. Komissarova^{1,2}, R.A. Zukov^{1,2}

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of Russia; 1 Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk 660022, Russia;

²Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A.I. Kryzhanovskiy; 16 1-ya Smolenskaya St., Krasnoyarsk 660133, Russia

Contacts: Alena Vladimirovna Zyuzukina alena-vz@mail.ru

Aim. To identify population characteristics of the *PIK3CA* gene mutation among breast cancer patients in the Krasnoyarsk region.

Materials and methods. The study included 140 patients with breast cancer with a certain mutation status of the *PIK3CA* gene, observed at the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovskiy. Determination of *PIK3CA* gene mutations (exons 2, 5, 8, 10 and 21) was carried out using commercial kits on equipment from Roche (Germany). Statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Excel and Statistica 12 software products. The assessment of the factor of influence on the relapse-free and overall survival was carried out by constructing and comparing Kaplan–Meier curves. The result was considered statistically significant at a significance level of $p < 0.05$.

Results and conclusion. The overall frequency of occurrence of *PIK3CA* gene mutations is 38.6 %. The most common

mutations are H1047X (55.4 %) in exon 21 and E545K (27.8 %) in exon 10. The median age of breast cancer patients with mutation status in the *PIK3CA* gene was 58.9 [49.0; 67.0] years, median time to relapse or progression was 62.2 [27.0; 84.0] months. There were no statistically significant differences in relapse-free survival between the presence and absence of mutations ($p = 0.8$). The effect of changes in *PIK3CA* on a decrease in overall survival rates ($p = 0.047$) in breast cancer patients was shown.

Keywords: breast cancer, *PIK3CA* mutation, overall survival, relapse-free survival

For citation: Zyzyukina A.V., Yakunina E.Yu., Borodulina V.I. et al. Mutations of the *PIK3CA* gene in patients with breast cancer in the Krasnoyarsk region. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2024;20(2):48–54. (In Russ.).
DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-48-54>

Введение

Современная медицина накопила значительный уровень знаний о молекулярных механизмах, приводящих к возникновению и развитию рака молочной железы (РМЖ). Многие внутриклеточные рецептор-связанные метаболические реакции задействованы в канцерогенезе, однако в исследованиях отмечается модифицированная активность ERBB2-, NF-κB-, а также PI3K/Akt/mTOR-зависимых сигнальных путей [1]. Одной из наиболее перспективных мишеней для таргетного воздействия при лечении РМЖ признан сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR – универсальный каскад передачи внутриклеточных сигналов, задействованный в том числе при блокировании апоптотических процессов, росте и пролиферации клеток [2]. Активация пути PI3K/Akt/mTOR связана с мутацией в гене *PIK3CA*, которая встречается у 30–40 % па-

циентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным РМЖ. Мутации *PIK3CA* являются фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируются с сокращением времени до прогрессирования при любом виде терапии, а также с уменьшением общей продолжительности жизни пациентов [3]. По данным клинических исследований, медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с мутацией *PIK3CA*, получающих моноэндокринную терапию или комбинированную эндокринную терапию ингибиторами CDK4/6 или ингибитором mTOR, ниже, чем у пациентов, не имеющих данной мутации (табл. 1). Таким образом, в настоящее время определение мутации *PIK3CA* позволяет прогнозировать течение заболевания и планировать применение таргетной терапии – ингибитора PI3K [8].

Таблица 1. Медиана выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия мутации *PIK3CA* в опухолевой ткани, мес
Table 1. Median progression-free survival depending on the presence of *PIK3CA* mutation in tumor tissue, months

Исследование, ссылка Study, reference	Терапия Therapy	Пациенты без мутации <i>PIK3CA</i> Patients without <i>PIK3CA</i> mutation	Пациенты с мутацией <i>PIK3CA</i> Patients with <i>PIK3CA</i> mutation
MONALEESA-3 [4]	Рибоциклиб + фулвестрант Ribociclib + fulvestrant	22,3	16,4
	Плацебо + фулвестрант Placebo + fulvestrant	16,7	11,1
MONARCH-2 [5]	Абемациклиб + фулвестрант Abemaciclib + fulvestrant	20,0	17,1
	Плацебо + фулвестрант Placebo + fulvestrant	12,3	5,7
PALOMA-3 [6]	Палбоциклиб + фулвестрант Palbociclib + fulvestrant	9,9	9,5
	Плацебо + фулвестрант Placebo + fulvestrant	4,6	3,6
BOLERO-2 [7]	Эверолимус + эксеместан Everolimus + exemestane	8,25	6,7
	Плацебо + эксеместан Placebo + exemestane	4,17	2,8

Цель исследования — определить популяционные особенности мутации гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае.

Материалы и методы

В исследование включено 140 больных РМЖ с определенным статусом мутации гена *PIK3CA*, наблюдающихся на базе Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. Распределение по стадиям опухолевого процесса было следующим: 14 (10 %) пациентов имели I, 53 (37,8 %) — II, 54 (38,6 %) — III, 19 (13,6 %) — IV стадию заболевания на момент установления диагноза РМЖ. В 97,1 % (136/140) случаев опухоль представлена гормоноположительным (HR+) молекулярным подтипом. У 19 женщин первично метастатический РМЖ, а в 121 случае рецидив или прогрессирование заболевания были зарегистрированы после установления диагноза в процессе диспансерного наблюдения и дальнейшего лечения. Из 140 больных РМЖ диагностировано 84 (60 %) случая множественного метастатического поражения, 20 пациенток не имели метастазов на момент проведения исследования. Метастазы в большинстве случаев (8,6 %; 12/140) диагностировали в костях. Летальный исход на момент проведения анализа наступил у 29,4 % (47/140) пациенток (табл. 2).

Определение мутаций гена *PIK3CA* проводили с использованием теста для диагностики методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, предназначенного для качественного обнаружения и идентификации 17 мутаций в экзонах 2, 5, 8, 10 и 21 (номер экзона гена *PIK3CA* по текущей нумерации) на оборудовании компании Roche (Германия).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программных продуктов Microsoft Excel и Statistica 12, оценку фактора влияния на безрецидивную (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) — путем построения и сравнения кривых Каплана—Мейера. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Результаты

Статус *PIK3CA* определен у всех наблюдаемых пациентов. У 2,9 % (4/140) выполнено исследование на определение статуса *PIK3CA* при отсутствии экспрессии гормональных рецепторов и эпидермального фактора роста 2-го типа.

Мутация *PIK3CA* обнаружена у 38,6 % (54/140) пациенток. Наиболее часто встречающиеся мутации: H1047X (55,4 %; 30/54), E545K (27,8 %; 15/54), E542K (11,1 %; 6/54). Обнаружено по 1 мутации в 8-м (C420R), 2-м (R88Q) и 10-м (Q546X) экзонах (табл. 3).

Медиана возраста больных РМЖ с определенным статусом мутации в гене *PIK3CA* составила 58,9 [49,0;

Таблица 2. Клинико-морфологическая характеристика пациентов исследуемой группы

Table 2. Clinical and morphological characteristics of the study group

Показатель Parameter	Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	Доля пациентов, % Proportion of patients, %
Менструальная функция: Menstrual function:		
пременопауза premenopause	26	18,6
перименопауза perimenopause	11	7,9
постменопауза postmenopause	103	73,5
Стадия заболевания: Disease stage:		
Ia	13	9,3
Ib	1	0,7
IIa	24	17,1
IIb	29	20,7
IIIa	22	15,7
IIIb	9	6,5
IIIc	23	16,4
IV	19	13,6
Молекулярно-биологический подтип опухоли: Molecular biological subtype of the tumor:		
HR+ HER2–	133	95,0
HR+ HER2+	3	2,1
HR– HER2–	4	2,9
HR– HER2+	0	0
Индекс пролиферативной активности Ki-67: Proliferative activity index Ki-67:		
низкий (<20 %) low (<20 %)	24	17,1
средний (20–30 %) average (20–30 %)	48	34,3
высокий (>30 %) high (>30 %)	68	48,6
Метастазы: Metastases:		
кожа skin	8	5,7
кости bones	12	8,6
легкие lungs	4	2,9
лимфатические узлы lymph nodes	4	2,9
мягкие ткани soft tissues	6	4,3
печень liver	2	1,4
множественные multiple	84	60,0
нет метастазов no metastases	20	14,2

Окончание табл. 2
End of table 2

Показатель Parameter	Число па- циентов, n Number of patients, n	Доля паци- ентов, % Proportion of patients, %
Неoadъювантная химиотерапия: Neoadjuvant chemotherapy:		
проводилась performed	22	15,7
не проводилась not performed	118	84,3
Неoadъювантная гормоно- терапия: Neoadjuvant hormone therapy:		
проводилась performed	17	12,1
не проводилась not performed	123	87,9
Адъювантная химиотерапия: Adjuvant chemotherapy:		
проводилась performed	57	40,7
не проводилась not performed	83	59,3
Адъювантная гормоно- терапия: Adjuvant hormone therapy:		
проводилась performed	93	66,4
не проводилась not performed	47	33,6
Наступление летального исхода: Fatal outcome:		
да yes	47	29,4
нет no	113	70,6

Таблица 3. Типы мутации PIK3CA, обнаруженные у пациентов
исследуемой группы
Table 3. Types of PIK3CA mutations found in patients in the study group

Тип мутации PIK3CA PIK3CA mutation type	Число па- циентов, n Number of patients, n	Доля паци- ентов, % Proportion of patients, %
H1047X	30	55,4
E545K	15	27,8
E542K	6	11,1
Q546X	1	1,9
C420R	1	1,9
R88Q	1	1,9

67,0] года, медиана времени до рецидива или прогрессирования – 62,2 [27,0; 84,0] мес (табл. 4).

Таблица 4. Описательная статистика возраста и времени до прогрессирования пациентов с определенным статусом мутации PIK3CA
Table 4. Descriptive statistics of age and time to progression of patients with defined PIK3CA mutation status

Переменная Variable	Me	Q1	Q3	M	SD
Возраст, лет Age, years	57,9	49,0	67,0	59,5	12,0
Время до прогресси- рования, мес Time to progression, months	62,2	27,0	84,0	53,0	46,9

Примечание. Me – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение.
Note. Me – median; Q1 – first quartile; Q3 – third quartile; M – average value; SD – standard deviation.

Проведен анализ встречаемости мутаций в гене PIK3CA при различных молекулярно-биологических подтипах РМЖ. В HR+ опухолях частота встречаемости мутаций составила 38,3 % (51/133). Ни одного случая мутаций в гене PIK3CA не выявлено при HR+ HER2+ подтипе РМЖ. Частота встречаемости мутаций при HR– HER2– подтипе составила 75,0 % (3/4).

Следует отметить, что в последних 2 группах статус мутации PIK3CA определен у единичных пациентов, поэтому истинную частоту встречаемости мутации в этих подтипах РМЖ можно охарактеризовать только при увеличении выборки в ходе дальнейших исследований (табл. 5).

Таблица 5. Распространенность мутаций в гене PIK3CA в зависимости от молекулярно-биологического подтипа опухоли, n (%)
Table 5. Prevalence of mutations in the PIK3CA gene depending on the molecular biological subtype of the tumor, n (%)

Молекулярно- биологический подтип опухоли Molecular biological subtype of the tumor	Число случаев, n Number of cases, n	PIK3CA–	PIK3CA+
HR+ HER2–	133	82 (65,7)	51 (38,3)
HR+ HER2+	3	3 (100)	0
HR– HER2–	4	1 (25,0)	3 (75,0)

Адъювантную гормональную терапию получали 93 пациента. Анализ ответа на проводимую гормональную терапию выявил, что первичная эндокринорезистентность (рецидив, возникший в течение первых 2 лет от начала адъювантной эндокринной терапии) развилась у 26 (27,9 %) больных.

Статистически значимых различий между ответом на проводимую гормональную терапию при метастатическом и неметастатическом РМЖ не обнаружено ($p = 0,83$).

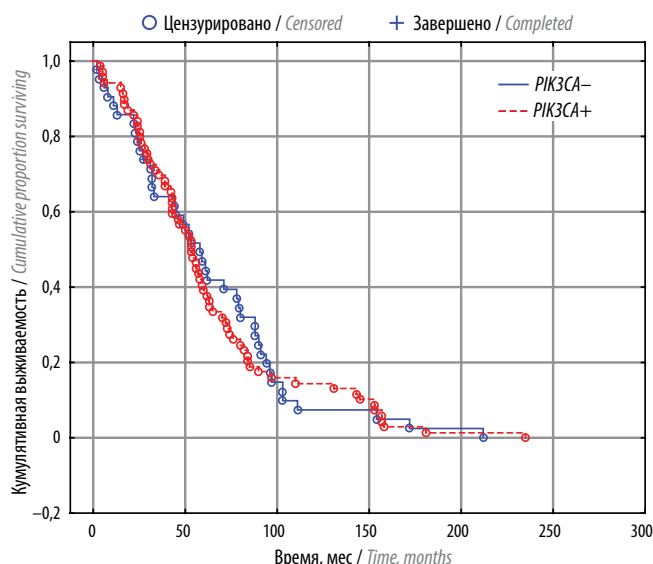


Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера безрецидивной выживаемости пациентов в зависимости от мутации *PIK3CA*

Fig. 1. Kaplan–Meier curve demonstrating relapse-free survival of patients depending on the *PIK3CA* mutation

Проведен анализ между ранним (первично операбельным), местно-распространенным и метастатическим РМЖ. Выявлено, что время появления первичной эндокринорезистентности у пациентов с поздними стадиями статистически значимо отличается от такового пациентов с ранними стадиями при наличии мутации *PIK3CA* ($p = 0,04$).

С целью определения фактора неблагоприятного прогноза — наличие мутации *PIK3CA* ассоциируется с уменьшением БРВ и ОВ при любом виде терапии — выполнено построение кривых Каплана–Мейера.

На рис. 1 представлен график БРВ пациентов с мутацией *PIK3CA* и без нее. Статистически значимых различий не обнаружено ($p = 0,8$).

На рис. 2 представлена кривая Каплана–Мейера ОВ пациентов с мутацией *PIK3CA* и без нее. Выявлены статистически значимые различия ОВ ($p = 0,047$).

Обсуждение

В начале 2000-х годов были получены данные о распространенности мутаций в гене *PIK3CA* среди пациентов с эстроген-рецептор-положительными опухолями. На основании этих данных исследователи предположили, что подобные генетические нарушения могут выступать предикторами ответа опухоли на эндокринную терапию. Так, было показано, что белки P13K и AKT могут независимо активировать эстрогеновые рецепторы в отсутствие эстрогена и, следовательно, приводить к возникновению резистентности к терапии тамоксифеном [9]. Дальнейшие исследования на пациентах с РМЖ с мутациями гена *PIK3CA* в сравнении с группой больных с «диким» типом дан-

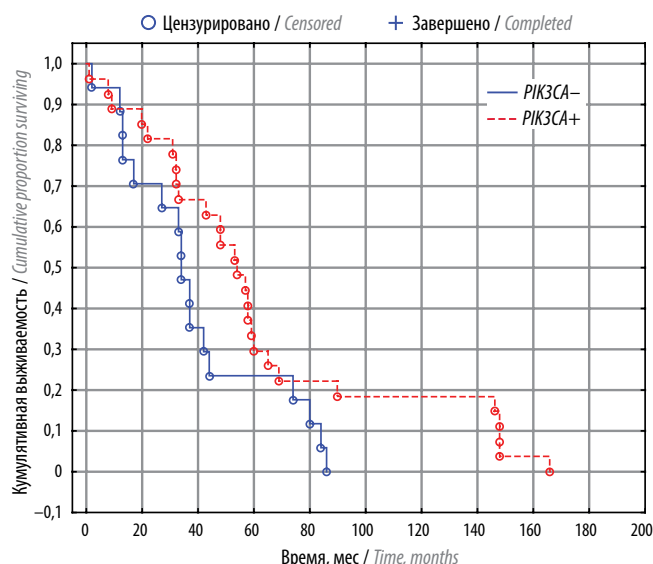


Рис. 2. Кривая Каплана–Мейера общей выживаемости пациентов в зависимости от мутации *PIK3CA*

Fig. 2. Kaplan–Meier curve demonstrating overall survival of patients depending on the *PIK3CA* mutation

ного гена продемонстрировали более высокую частоту резистентности к неоадьювантной эндокринной терапии в группе таких пациентов [10]. Кроме того, было показано, что гиперактивация сигнального пути P13K/AKT/mTOR может являться причиной устойчивости опухолей к другим лекарственным препаратам: трастузумабу и лапатинибу, а мутации гена *PIK3CA* могут выступать прямыми предикторами низкой эффективности терапии трастузумабом [11].

Известно, что увеличение числа копий самого гена *PIK3CA* при РМЖ у 13 % пациентов приводит к активации P13K/Akt/mTOR-зависимого сигнального пути [12] и ассоциируется с худшим прогнозом течения заболевания [13].

Согласно данным мировой литературы, частота соматических мутаций гена *PIK3CA* при РМЖ составляет от 10 % [14] до 40 % [15]. Наиболее часто эти мутации встречаются при HR+ опухолях (28–47 %), реже — при HER2+ (22–40 %) и трижды негативных (8–18 %) [16].

В российском исследовании мутации гена *PIK3CA* выявлены в 32 % (220/694) случаев HR+ HER2– распространенного РМЖ. На 3 наиболее частые миссенс-замены в гене *PIK3CA* (p.E542K, p.E545K и p.H1047R) пришлось 86 % (190/220) мутаций [17].

Общая частота встречаемости мутации гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае составила 38,6 %. Наиболее распространенными мутациями являются H1047X (55,4 %) в 21-м экзоне и E545K (27,8 %) в 10-м экзоне. В российском исследовании больных HR+ HER2– РМЖ частота встречаемости мутации гена *PIK3CA* составила 32 %, а 3 наиболее частыми мутациями оказались

H1047R (51 % случаев), E545K (18 %), E542K (17 %) [17]. Таким образом, встречаемость повреждений гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае несколько выше, чем в общероссийской популяции. В структуре выявленных мутаций также имеются отличительные особенности. Так, доля повреждений выше в спиральном и киназном доменах по сравнению с общероссийской популяцией.

В исследуемой группе были пациенты с различными молекулярно-биологическими подтипами опухоли. Большинство пациентов (133/140) имели HR+ HER2– РМЖ. Следует отметить наличие мутации (3/4) у больных HR– HER2– РМЖ, но, учитывая небольшой объем группы, необходимы дальнейшие исследования.

Дополнительно проведен анализ БРВ и ОВ у пациентов с известным статусом мутации *PIK3CA*. Статистически значимых различий в БРВ пациентов с наличием и отсутствием мутации не обнаружено ($p = 0,8$). Наличие мутации в гене *PIK3CA* достоверно снижает показатель ОВ ($p = 0,047$) у больных РМЖ.

Потенциал мутаций гена *PIK3CA* заключается в том, что они являются хорошими прогностическими маркерами у пациентов с РМЖ на начальных этапах развития заболевания. Кроме того, определение мутаций гена *PIK3CA* у пациентов с РМЖ позволяет прогнозировать резистентность опухоли к лекарственной терапии.

Выводы

Встречаемость мутации гена *PIK3CA* у больных РМЖ в Красноярском крае составила 38,6 %. Наиболее частыми были повреждения H1047X (38,8 %) в 21-м экзоне и E545K (27,8 %) в 10-м экзоне. Наличие мутаций *PIK3CA* у больных РМЖ ассоциируется с худшими показателями ОВ. В заключение следует отметить, что имеющиеся данные о спектре соматических мутаций *PIK3CA* в Красноярском крае представляют интерес и могут быть использованы в научной и практической работе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михаленко Е.П., Шаюк А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток. Молекулярная и прикладная генетика 2019;(26):145–57.
2. Mikhalenko E.P., Shchayuk A.N., Kilchevsky A.V. Signaling pathways: mechanism for regulating proliferation and survival of tumor cells. Molekulyarnaya i prikladnaya genetika = Molecular and Applied Genetics 2019;(26):145–57. (In Russ.).
3. Дронова Т.А., Бабышкина Н.Н., Матвиенко Н.В. и др. PI3K/AKT/MTOR: вклад в формирование фенотипа опухоли, чувствительного к тамоксифену. Российский биотерапевтический журнал 2021;20(1):16–23. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-16-23
4. Dronova T.A., Babyskhina N.N., Matvienko N.V. et al. PI3K/AKT/MTOR: contribution to the formation of a tumor phenotype sensitive to tamoxifen. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal 2021;20(1):16–23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-16-23
5. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P. et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cellular Biochem 2018;119(6):4287–92. DOI: 10.1002/jcb.26687.
6. Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. Cancer Res 2019;79(4 Suppl):PD2-05. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05
7. Tolane S., 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;80(16 Suppl):766. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-766
8. 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;17(4):425–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0
9. Hortobagyi G., 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;34(5):419–26. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.1971
10. André F., Ciruelos E., Rubovszky G. et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. New Engl J Med 2019;380(20):1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
11. Campbell R.A., Bhat-Nakshatri P., Patel N.M. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: A new model for anti-estrogen resistance. J Biol Chem 2001;276:9817–24.
12. Ellis M.J., Lin L., Crowder R. et al. Phosphatidylinositol-3-kinase alpha catalytic subunit mutation and response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;119:379–90.
13. Wang L., Zhang Q., Zhang J. et al. PI3K pathway activation results in low efficacy of both trastuzumab and lapatinib. BMC Cancer 2011;11:248.
14. Wu G., Xing M., Mambo E. et al. Somatic mutation and gain of copy number of *PIK3CA* in human breast cancer. Breast Cancer Res 2005;7:R609-16.
15. Gonzalez-Angulo A.M., Chen H., Karuturi M.S. et al. Frequency of mesenchymal-epithelial transition factor gene (*MET*) and the catalytic subunit of phosphoinositide-3-kinase (*PIK3CA*) copy number elevation and correlation with outcome in patients with early stage breast cancer. Cancer 2013;119:7–15.
16. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High frequency of mutations of the *PIK3CA* gene in human cancers. Science 2004;304:554.
17. Saal L.H., Holm K., Maurer M. et al. *PIK3CA* mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. Cancer Res 2005;65:2554–9.

16. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А. и др. Частота и спектр мутаций *PIK3CA* при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. Современная онкология 2021;23(1):61–7. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744
Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Janus G.A. et al. Frequency and spectrum of *PIK3CA* mutations in hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer in Russian patients. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2021;23(1):61–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744
17. Соколова Т.Н., Соловьева Т.И., Алексахина С.Н. и др. Клинико-морфологические особенности опухолей молочной железы с мутациями *PIK3CA* у российских больных: наблюдательное исследование. Современная онкология 2022;24(1):12–23. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435
Sokolova T.N., Solovyova T.I., Aleksakhina S.N. et al. Clinical and morphological features of breast tumors with *PIK3CA* mutations in Russian patients: an observational study. Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology 2022;24(1):12–23. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201435

Вклад авторов

А.В. Зюзюкина: анализ полученных данных, написание статьи;
Е.Ю. Якунина, В.И. Бородулина, Л.А. Васильевская: сбор материала;
Е.В. Слепов: обзор литературы;
В.А. Комиссарова: анализ полученных данных;
Р.А. Зуков: разработка дизайна исследования, написание статьи.

Authors' contributions

A.V. Zyuzukina: analysis of the data obtained, writing the article;
E.Yu. Yakunina, V.I. Borodulina, L.A. Vasilovskaya: collection of material;
E.V. Slepov: literature review;
V.A. Komissarova: analysis of the obtained data;
R.A. Zukov: research design development, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Зюзюкина / A.V. Zyuzukina: <https://orcid.org/0000-0002-6758-4800>
Е.Ю. Якунина / E.Yu. Yakunina: <https://orcid.org/0009-0004-1544-8606>
Е.В. Слепов / E.V. Slepov: <https://orcid.org/0000-0002-3787-3126>
В.А. Комиссарова / V.A. Komissarova: <https://orcid.org/0000-0002-5862-1761>
Р.А. Зуков / R.A. Zukov: <https://orcid.org/0000-0002-7210-3020>

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 локальным этическим комитетом КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (протокол № 6 от 22 марта 2016 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer Center named after A.I. Kryzhanovsky (protocol No. 6 dated March 22, 2016). All patients signed informed consent to participate in the study.