

А.Г. Иевлева^{1,2}, М.М. Крамчанинов³, С.Н. Алексахина¹, Т.Н. Соколова¹, Т.И. Соловьева¹,
А.В. Космин¹, В.Н. Дмитриев^{4,5}, В.В. Петкау^{6,7}, В.М. Моисеенко³, Е.Н. Имянитов^{1,2,8}

Предиктивная роль амплификаций генов *CCND1*, *FGFR1* и мутаций *PIK3CA* при гормонотерапии первично-метастатического рака молочной железы

- ¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
³ ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»
⁴ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
⁵ ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер»
⁶ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г. Екатеринбург
⁷ Центр лекарственной терапии, г. Екатеринбург
⁸ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Актуальность. Более половины карцином молочной железы экспрессируют рецепторы эстрогенов (ER) и прогестерона (PR) и сохраняют зависимость от эстрогенов. Эндокринная терапия ингибиторами эстрогенового каскада позволяет длительно и эффективно контролировать заболевание у значительного числа пациенток, однако у части больных наблюдается первичная, и у большинства — вторичная резистентность к подобному лечению.

Целью работы являлось изучение факторов, ассоциированных с резистентностью к эндокринной терапии рака молочной железы (РМЖ). Конкретными задачами стал анализ предиктивной значимости амплификаций генов *CCND1*, *FGFR1* и мутаций в гене *PIK3CA*.

Материалы и методы. В исследование вошли 133 женщины с ER-позитивным первично-метастатическим РМЖ, которые получали эндокринную терапию ингибиторами ароматазы (ИА) (n=69) или тамоксифеном (n=64) в качестве первой линии. Амплификации генов *CCND1* и *FGFR1* были протестированы при помощи цифровой капельной ПЦР. Мутации в 7, 9 и 20 экзонах гена *PIK3CA* определялись при помощи высокоточного анализа кривых плавления ПЦР-продукта с последующим секвенированием, а также аллель-специфической ПЦР. Было проанализировано влияние изучаемых генетических факторов на показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и клинический ответ на терапию.

Результаты. Амплификации *CCND1* и *FGFR1* были обнаружены в 24 (18,6%) и 28 (21,7%) из 129 успешно проанализированных случаев соответственно; в 9 карциномах наблюдалась коамплификация двух генов. Амплификации по крайней мере в одном из двух локусов чаще детектировались в менее дифференцированных опухолях (p=0,030). Амплификация гена *CCND1* ассоциировалась с меньшей выживаемостью без прогрессирования у пациентов, получавших ингибиторы ароматазы (16,0 мес против 32,4 мес, отношение рисков=3,16 [95% доверительный интервал: 1,26–7,93], p=0,014). Статус гена *FGFR1* не оказывал значительного влияния на ВБП у женщин, получавших ИА, однако в РМЖ с амплификацией *FGFR1* использование ингибиторов ароматазы реже приводило к частичному регрессу опухоли (13,3%), чем в опухолях без амплификации (47,8%, p=0,031).

Частота мутаций в гене *PIK3CA* составила 39,3% (46/117). Они чаще наблюдались в опухолях меньших размеров (p=0,029), в PR-позитивных карциномах (p=0,013), и в случаях с более обширным метастатическим поражением (p=0,039). Наличие мутаций *PIK3CA* не влияло на результаты лечения ИА или тамоксифеном.

Заключение. Присутствие амплификаций *CCND1* и, вероятно, *FGFR1* сопряжено с худшими результатами лечения ингибиторами ароматазы при метастатическом РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутация, амплификация, тамоксифен, ингибиторы ароматазы, резистентность к лечению

A.G. Iyevleva^{1,2}, M.M. Kramchaninov³, S.N. Aleksakhina¹, T.N. Sokolova¹, T.I. Solovieva¹, A.V. Kosmin¹,
V.N. Dmitriev^{4,5}, V.V. Petkau^{6,7}, V.M. Moiseenko³, E.N. Imyaninov^{1,2,8}

Predictive role of *CCND1*, *FGFR1* gene amplifications and *PIK3CA* mutations for endocrine therapy of primary metastatic breast cancer

- ¹ NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, St Petersburg
² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St Petersburg
³ Saint-Petersburg clinical scientific and practical center for specialised types of medical care (oncological), St Petersburg
⁴ Medical Institute of Belgorod University, Belgorod
⁵ Belgorod Oncological Dispensary, Belgorod
⁶ Sverdlovskiy Regional Oncological Hospital, Ekatherinburg
⁷ Center for drug therapy in Ekatherinburg, Ekatherinburg
⁸ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St Petersburg

Background. More than half of breast carcinomas express estrogen and progesterone receptors (ER and PR) and remain estrogen-dependent. Endocrine therapy with inhibitors of the estrogen cascade allows long-term and effective control of the disease in a significant number of patients, however, some patients demonstrate primary, and the majority — secondary resistance to such treatment.

The aim of the study was to evaluate the predictive significance of the *CCND1* and *FGFR1* gene amplifications and *PIK3CA* mutations for endocrine therapy.

Materials and methods. The study included 133 women with ER-positive primary metastatic breast cancer (BC) who received hormone therapy with aromatase inhibitors (AIs) (n=69) or tamoxifen (n=64) as the first line treatment. *CCND1* and *FGFR1* gene amplifications were tested by digital droplet PCR, while mutations in exons 7, 9, and 20 of the *PIK3CA* gene were determined using high-resolution melting analysis and allele-specific PCR. We analyzed the associations between the presence of the mentioned genetic lesions, progression-free-survival (PFS) and response to treatment.

Results. Amplifications of *CCND1* and *FGFR1* genes were identified in 24 (18.6%) and 28 (21.7%) of 129 successfully tested cases, respectively; 9 tumors were positive for both alterations. Amplifications were more prevalent in less differentiated tumors (p=0.030). *CCND1* amplification was associated with shorter PFS in patients receiving aromatase inhibitors (16.0 months vs. 32.4 months, HR=3.16 [95% CI: 1.26–7.93], p=0.014). *FGFR1* status did not significantly affect PFS of AI-treated women, however, partial regress as a result of AI implementation was less frequent in *FGFR1*-amplified BC as compared to cases with normal *FGFR1* copy number (p=0.031).

The frequency of *PIK3CA* mutations was 39.3% (46/117). They were more often observed in smaller tumors (p=0.029), in PR-positive carcinomas (p=0.013), and in cases with more extensive metastatic involvement (p=0.039). The presence of *PIK3CA* mutations did not affect the results of treatment with AI or tamoxifen.

Conclusion The presence of *CCND1* and/or *FGFR1* amplification is associated with worse results of AI therapy of metastatic breast cancer.

Key words: breast cancer; mutation; amplification; tamoxifen; aromatase inhibitors; resistance to treatment