

Pomen *PIK3CA* aktivirajočih mutacij za izid boleznih pri bolnicah z invazivnim lobularnim karcinomom dojke, zdravljenih z dopolnilno endokrino terapijo

Domen Ribnikar¹, Valentina Jerič Horvat¹, Ivica Ratoša¹, Zachary W Veitch², Biljana Grčar Kuzmanov¹, Srdjan Novaković¹, Erik Langerholc³, Maja Pohar Perme³, Eitan Amir⁴, Boštjan Šeruga¹

¹ Onkološki inštitut Ljubljana

² Division of Medical Oncology and Hematology, Royal Victoria Hospital, Barrie, Ontario, Kanada

³ Inštitut za biostatistiko in informatiko, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

⁴ Division of Medical Oncology and Hematology, University of Toronto and Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Kanada

Ozadje: Invazivni lobularni karcinom (ILC) je drugi najpogostejši histološki podtip raka dojke. Podatki kažejo, da je pri okoli 40 % bolnic z zgodnjim ILC prisotna genska alteracija v *PIK3CA*-*PTEN*-*AKT1* signalni poti. Ni jasno, kakšen je pomen *PIK3CA* aktivirajoče mutacije za prognozo in učinkovitost dopolnilne sistemske endokrine terapije (ET) pri bolnicah z zgodnjim ILC dojke.

Metode: V raziskavo smo vključili 365 bolnic z operabilnim ILC dojke, ki so bile zdravljene na Onkološkem inštitutu Ljubljana med letoma 2003 in 2008. Iz popisov bolnic smo zbrali klinično-patološke parametre, vrsto prejete dopolnilne sistemske terapije in podatke o izidu boleznih (preživetje brez oddaljenega razsoja (PBOR) in celokupno preživetje (CP)). Z metodo PCR smo vsem bolnicam določili *PIK3CA* mutacijski status v primarnem tumorju. Preživetje bolnic s *PIK3CA* mutacijo smo primerjali s preživetjem bolnic brez *PIK3CA* mutacije s pomočjo Kaplan-Meierjeve analize preživetja. Povezavo med *PIK3CA* mutacijskim statusom, ET in preživetjem smo analizirali s Coxovim modelom. Učinek sistemske ET na OBP in CP je bil analiziran s pomočjo dveh modelov: z enostavnim modelom, ki ni vključeval nobenega izmed klasičnih prognostičnih dejavnikov razen starosti, in multivariatnim modelom, ki je vključeval vse pomembne klasične prognostične dejavnike.

Rezultati: Srednja starost bolnic je bila 62,8 let in srednji čas opazovanja 10,8 let. Srednja velikost tumorja je bila 20,5 mm, večina bolnic je imela negativne pazdušne bezgavke. *PIK3CA* aktivirajoča mutacija je bila prisotna pri 164 (45 %) bolnicah. 340 (93 %) bolnic je prejelo ET bodisi s tamoksifenom, zaviralci aromataze ali obojim, 91 (25 %) bolnic je prejelo kemoterapijo (KT) in ET in samo 13 (3,6 %) bolnic je prejelo le KT. Prisotnost *PIK3CA* aktivirajoče mutacije ni bila statistično značilno povezana z različnim potekom boleznih ($p=0,35$ za PBOR in $p=0,42$ za CP). Pri bolnicah s *PIK3CA* aktivirajočo mutacijo je vsako leto zdravljenja s tamoksifenom oz. z zaviralcem aromataze znižalo tveganje za smrt za 27 % oziroma 21 % v primerjavi z bolnicami s *PIK3CA* aktivirajočo mutacijo, ki niso prejele ET. Vrsta in čas trajanja prejemanja ET

nista imela pomembnega vpliva na PBOR, vendar pa je podaljšana ET imela ugoden vpliv na CP.

Zaključki: Prognoza bolnic z zgodnjim ILC dojke, ki imajo v primarnem tumorju prisotno aktivirajočo *PIK3CA* mutacijo, se ne razlikuje od prognoze bolnic, ki te mutacije nimajo. Pri teh bolnicah je učinkovitost tamoksifena primerljiva z učinkovitostjo zaviralcev aromataze. Podaljšana ET bi lahko pomembno izboljšala CP pri bolnicah s *PIK3CA* aktivirajočo mutacijo.