






## Роль мутацій гена PIK3CA в розвитку раку грудної залози (огляд літератури)

А. О. Привалова \*<sup>B-E</sup>, І. О. Винниченко <sup>A,E,F</sup>, В. Ю. Гарбузова <sup>A,E,F</sup>,  
О. І. Винниченко <sup>A,F</sup>, Ю. В. Москаленко <sup>E,F</sup>

Сумський державний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;  
F – остаточне затвердження статті

### Ключові слова:

рак грудної залози, соматичні мутації, ген PIK3CA, сигнальний каскад PI3K/Akt.

Запорізький медичний журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 554-560

### \*E-mail:

[privalova\\_nastya@ukr.net](mailto:privalova_nastya@ukr.net)

Нині рак грудної залози посідає провідні позиції у структурі захворюваності та смертності серед жінок України та всього світу. Пізнє виявлення захворювання негативно впливає на прогноз. Оскільки для цієї патології характерний широкий спектр генних мутацій, зв'язок молекулярно-генетичних особливостей пухлини з прогностичними та клінічними характеристиками раку грудної залози є вкрай актуальним питанням.

Сигнальний каскад PI3K/Akt – один із ключових внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, що пов'язані з контролем проліферації клітин і регуляцією функцій потенціального онкогена протеїнкінази В/Akt. Він може пригнічувати апоптоз при багатьох типах раку, сприяючи виживанню пухлинних клітин, а мутації та ампліфікація компонентів каскаду PI3K/Akt є причиною злоякісної трансформації клітин різного походження. Ген PIK3CA є одним з онкогенів, соматичні мутації в якому відіграють значущу роль у патогенезі та прогресії раку грудної залози. Він кодує p110- $\alpha$ , каталітичну субодиницю фосфатидилінозитол-3-кінази- $\alpha$ . Найчастішою мутацією в гені PIK3CA є H1047R.

**Висновки.** Дані численних досліджень вказують на те, що мутації гена PIK3CA у хворих на рак грудної залози мають потенціал, щоб стати клінічно важливим біомаркером для вдосконалення діагностики захворювання та розроблення індивідуалізованої таргетної терапії. У цьому огляді літератури розглянуто молекулярні механізми активації сигнального каскаду PI3K і роль мутацій гена PIK3CA в розвитку раку грудної залози.

### Key words:

breast cancer, somatic mutations, PIK3CA gene, signaling cascade PI3K/Akt.

Zaporozhye medical journal 2020; 22 (4), 554-560

## The role of PIK3CA mutations in the development of breast cancer (a literature review)

A. O. Pryvalova, I. O. Vynnychenko, V. Yu. Harbuzova, O. I. Vynnychenko, Yu. V. Moskalenko

Today, breast cancer occupies a leading position in the structure of morbidity and mortality among women in Ukraine and throughout the world. Late diagnosis of the disease adversely affects the prognosis. Since this pathology is characterized by a wide range of gene mutations, the relationship between the molecular genetic characteristics of a tumor and the prognostic and clinical characteristics of breast cancer is an extremely important issue.

The PI3K/Akt signaling cascade is one of the key intracellular signaling pathways associated with the control of cell proliferation and regulation of potential oncogene protein kinase B/Akt functions. It can suppress apoptosis in different types of cancer, contributing to tumor cells survival. Also, mutations and amplification of the PI3K/Akt cascade components cause malignant cell transformation of various origin. The PIK3CA gene is one of the oncogenes, somatic mutations in which play an important role in the pathogenesis and progression of breast cancer. It encodes p110- $\alpha$ , the catalytic subunit of phosphatidylinositol-3-kinase- $\alpha$ . The most frequent mutation in PIK3CA gene is H1047R.

**Conclusions.** Numerous studies have shown that PIK3CA gene mutations in breast cancer patients have the potential to become a clinically important biomarker for improving the disease diagnosis and developing individualized targeted therapy. In this literature review we discuss the molecular mechanisms of PI3K signaling cascade activation and the role of PIK3CA mutations in the development of breast cancer.

### Ключевые слова:

рак молочной железы, соматические мутации, ген PIK3CA, сигнальный каскад PI3K/Akt.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 4(121). С. 554-560

## Роль мутацій гена PIK3CA в розвитку рака молочной железы (обзор литературы)

А. А. Привалова, И. А. Винниченко, В. Ю. Гарбузова, А. И. Винниченко, Ю. В. Москаленко

Сегодня рак молочной железы занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности среди женщин Украины и всего мира. Позднее выявление заболевания негативно влияет на прогноз. Поскольку для данной патологии характерен широкий спектр генных мутаций, связь молекулярно-генетических особенностей опухоли с прогностическими и клиническими характеристиками рака молочной железы является крайне актуальным вопросом.

Сигнальный каскад PI3K/Akt — один из ключевых внутриклеточных сигнальных путей, связанных с контролем пролиферации клеток и регуляцией функций потенциального онкогена протеинкиназы В/Akt. Он может подавлять апоптоз при многих типах рака, способствуя выживанию опухолевых клеток, а мутации и амплификация компонентов каскада PI3K/Akt являются причиной злокачественной трансформации клеток различного происхождения. Ген PIK3CA является одним из онкогенов, соматические мутации в котором играют важную роль в патогенезе и прогрессии рака молочной железы. Он кодирует p110- $\alpha$ , каталитическую субъединицу фосфатидилінозитол-3-кінази- $\alpha$ . Наиболее частая мутация в гене PIK3CA – H1047R.

**Висновки.** Данні численних досліджень вказують на те, що мутації гена PIK3CA у хворих на рак молочної залози мають потенціал, щоб стати клінічно важливим біомаркером для покращення діагностики захворювання та розробки індивідуалізованої таргетної терапії. В даному огляді літератури розглянуті молекулярні механізми активації сигнального каскаду PI3K та роль мутацій гена PIK3CA в розвитку раку молочної залози.

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), рак грудної залози (РГЗ) входить до топової трійки найпоширеніших онкологічних захворювань у світі (поряд із раком легень і колоректальним раком) і посідає п'яте місце за рівнем смертності (627 000 смертей, 6,6 %). Рак грудної залози – одне із провідних захворювань за кількістю нових випадків. У 2018 році встановлено майже 2,1 мільйона діагнозів, що становить 11,6 % від загальної онкологічної захворюваності. Це найчастіша онкологічна патологія, що діагностується в жінок (24,2 %, тобто приблизно кожен четвертий з усіх нових випадків раку, що діагностовані в жінок у світі, є раком грудної залози). Рак грудної залози – провідна причина смерті від раку в жінок у всьому світі (15,0 %) [32]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2017 р. зафіксовано 14514 нових випадків раку грудної залози, зокрема 14402 випадки серед жінок і 112 серед чоловіків. У структурі онкологічної захворюваності та смертності серед жіночого населення України РГЗ посідає перше місце (20,1 %). Так, показник захворюваності у 2017 р. становив 40,3 на 100 тисяч населення, тоді як показник смертності становив 15,8 на 100 тисяч населення. Найчастіше хворіють жінки репродуктивного віку (30–54 роки). З настанням менопаузи спостерігається поступове зниження показника захворюваності. Ще рідше РГЗ діагностують у жінок віком 18–29 років та вкрай рідко – в дитячому віці. Показник летальності протягом першого року захворювання – 9,6 %. Смертність від раку грудної залози посідає провідні позиції у структурі смертності від злоякісних пухлин серед жінок віком більше ніж 30 років. Найвищий показник захворюваності спостерігається в Кіровоградській, Київській, Запорізькій, Харківській, Херсонській областях, тоді як найменше на рак грудної залози хворіють жителі Рівненської, Івано-Франківської, Закарпатської, Тернопільської та Чернівецької областей. На кінець 2017 року в Україні зафіксували 147192 пацієнтів, які перебувають на обліку з приводу раку грудної залози [5].

Найчастіше ця патологія діагностується на пізніх стадіях, що й визначає високий рівень смертності від неї. Найбільшу небезпеку становить метастатичний РГЗ, який утруднює піддається лікуванню, незважаючи на застосування комбінованих схем, що включають хіміо- та гормонотерапію, а також використання таргетних протипухлинних препаратів. У зв'язку з цим представляється актуальною розробка підходів для ефективнішого скринінгу РГЗ і вибору засобів для таргетної терапії з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей пухлини [8].

Ген PIK3CA (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) є одним з онкогенів [21], соматичні мутації в якому відіграють значущу роль у патогенезі та прогресії злоякісних пухлин, зокрема у хворих на рак грудної залози (8,3–40,0 %) [7,26,41]. З моменту відкриття мутацій гена PIK3CA в солідних злоякісних пухлинах у 2004 році численні дослідження виявили прогностичні та терапевтичні наслідки цих мутацій [38,41].

Твердження про залежність пухлинного раку грудної залози від PI3K (phosphatidylinositol-3'-kinase) сигнального шляху засновано на тому, що більшість випадків цього захворювання містять принаймні один молекулярний механізм, який потенційно активує цей сигнальний шлях. Такі PI3K-активувальні механізми включають мутації гена PIK3CA. Ці мутації мають потенціал, щоб стати клінічно важливими біомаркерами, оскільки вони змінюють функції молекул, що розташовані на важливому PI3K сигнальному шляху, виявляються з високою частотою та легко вимірюються [38].

**Характеристика PI3K.** Фосфатидилінозитол-3'-кінази (PI3Ks) – добре вивчена родина ліпідкіназ, які були ідентифіковані за їхньою здатністю фосфорилувати 3-гідроксигрупу фосфоліпідів інозитулу [16]. Натепер ферменти з PI3-кіназною активністю класифікують у три класи, представники яких різняться за первинною структурою, механізмами регуляції та типом ліпідних субстратів [4]. Клас I PI3K поділяється на підкласи IA та IB. Найбільше значення в розвитку раку має підклас IA PI3K [34,38].

PIK3CA кодує p110- $\alpha$  – каталітичну субодиницю PI3K- $\alpha$ , яка активує сигнальні каскади, що задіяні у проліферації клітин [15,21]. PI3K- $\alpha$  належить до IA класу та є гетеродимерним білком, що складається з каталітичної (p110) та регуляторної адаптерної субодиниці (p85) [4]. I каталітичні, і регуляторні субодиниці гена людини PI3K клоновані Volinia et al (1994), і загальна послідовність виявилася високо гомологічною до бичачих і дріжджових генів PI3K [26,44]. У людини p110- $\alpha$  експресується в усіх типах тканин [34,38,39], найбільша кількість – у серці, печінці, кістковому мозку, кістковій тканині, попереочно-смугастій м'язовій тканині та лімфоцитах [20].

**Біологічна роль PI3K-залежних сигнальних шляхів.** Протеїн-тирозинкінази (protein tyrosine kinases, PTK) – важливі регулятори внутрішньоклітинного шляху передачі сигналу [11,33,35]. Своєю чергою, PI3K є одним із регуляторних білків, що знаходяться на перетині різних сигнальних шляхів і контролюють ключові функції клітини [1,2]. Активація PI3K призводить до генерації вторинного месенджера, фосфатидилінозитол-3,4,5-трифосфату (phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3) з фосфатидилінозитола-4,5-бісфосфату (phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate, PIP2) (основна реакція, яку каталізує PI3K). Активація PI3K за допомогою рецептора тирозинкінази (receptor tyrosine kinase, RTK), що зв'язаний із фактором росту, та дальша продукція PIP3 впливають на нижчі сигнальні шляхи, котрі регулюють низку клітинних функцій, включаючи ті, що беруть участь у розвитку та прогресії пухлини [26]. Так, PI3K- $\alpha$  здійснює регуляцію функцій потенціального онкогена серин/треонінової протеїнкінази Akt (протеїнкіназа B). PI3K/Akt каскад бере участь у регуляції білкового синтезу й забезпеченні клітини енергією, тобто готує клітину до мітозу [3,31]. За великої кількості онкологічних розладів виявлено мутовані форми протеїнкінази Akt, і найчастіше подібні мутації конститутивно активують PI3K- $\alpha$  та

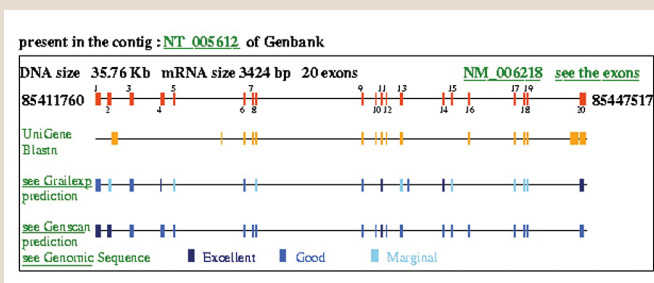


Рис. 1. Довжина гена PIK3CA [20].

можуть запустити онкогенну трансформацію та хронічну активацію ефektorних сигнальних шляхів, зокрема молекул, що причетні до процесів метастазування, розвитку множинної лікарської резистентності, ангиогенезу та клітинного росту. Тому PI3K-α можна розглядати як одну з потенційних мішеней при пошуку шляхів терапії онкологічних розладів [4].

З найбільшою частотою мутації PIK3CA присутні в пацієнтів з ER (estrogen receptor, естрогеновий рецептор) позитивним та HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, рецептор 2 епідермального фактора росту) позитивним раком грудної залози [28,29,40]. Сигналізація за участю ядерного естрогенового рецептора також передбачає активацію PI3K. Загалом дія естрогену опосередкована сукупністю як прямо контрольованої експресії генів, так і регуляцією сигнальних каскадів фосфорилування клітини. Позаядерна сигналізація ER залучає PI3K і може відігравати центральну роль у контролі клітинної проліферації та виживанні. Негеномні ефекти естрогену на PI3K шлях можуть бути спричинені безпосередньою взаємодією ER із PI3K у процесі, який включає зв'язування р85-регуляторної субодиниці з ER і наступну ER-залежну активацію PkB/Акт. Альтернативний ER-опосередкований механізм активації PI3K залежить від ER-індукованої стимуляції рецепторної тирозинової протеїнкінази ErbB2, що надалі запускає активацію PI3K [4].

**Мутації гена PIK3CA.** Ген PIK3CA складається з 20 екзонів, що кодують 1068 амінокислот [26]. Цитогенетичною локалізацією прийнято вважати область 3q26.32 [20]. Більше ніж 80 % мутацій гена згруповані у спіральному домені, кодованому екзоном 9, і кіназному домені, кодованому екзоном 20 [30].

Загальнодоступна база даних COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) включає 20784 зразки пухлин грудної залози, в яких досліджувались мутації гена PIK3CA. Останні виявили у 3951 пухлині, що становить частоту мутацій 19 % [12]. Несинонімічні одонуклеотидні заміни становлять 98 % соматичних мутацій, що знайдені в гені PIK3CA. З них найчастіше виявляють p.E542K c.1624G>A, p.E545K c.1633G>A, p.H1047R c.3140A>G і p.H1047L c.3140A>T [7,22,46]. Вони становлять 80–90 % усіх мутацій PIK3CA в злоякісних пухлинах людини [25,26,29]. Показано, що ці мутації підвищують кіназну активність PI3K, призводять до активації нижчележачої кінази Akt, отже, є онкогенними [7,22,46]. Найпоширенішою амінокислотою мутацією PI3K є заміна гістидину на аргінін: H1047R [21].

**Роль мутацій PIK3CA у розвитку PГЗ.** Із швидким розвитком технології секвенування генома молекулярна характеристика, що заснована на геномній альтерації, широко сприймається як важливе джерело стратифікації раку. Тому особливо важливо забезпечити точну терапію та зрозуміти неоднорідність пухлини на основі молекулярного типування геномних змін [45]. Частота мутації PIK3CA підтверджує значущість PI3K у біології раку грудної залози. Припускають, що соматичні мутації PIK3CA надають багатогранну перевагу росту раковим клітинам, включаючи стійкість до антиестрогенної терапії, стимуляцію ангиогенезу та підвищену інвазивність [25,27], а клінічні прояви мутацій можуть відрізнятися залежно від статусу добре відомих молекулярних маркерів при PГЗ (ERa (estrogen receptor alpha), PGR (progesterone receptor) та HER2) [14,43].

Декілька груп дослідників виявили, що мутації PIK3CA у хворих на PГЗ асоціюються з ER-альфа-, PGR-позитивними та ERBB2-негативними пухлинами, а також з низьким гістопатологічним ступенем. Мутація PIK3CA пов'язана зі значно довшою виживаністю без метастазів у загальній популяції, особливо в пацієнтів із PGR-позитивними та ERBB2-позитивними пухлинами [14,25]. Про сильний зв'язок мутацій PIK3CA з ER-позитивними випадками PГЗ за відсутності гіперекспресії HER2 повідомляли і в іншому дослідженні, але зв'язку між загальною виживаністю та мутаційним статусом PIK3CA не виявили. Учені припускають, що PIK3CA може являти собою молекулярну подію, що характеризує люмінальний тип раку. Такий висновок також підтверджується рідкісною наявністю мутації PIK3CA у спорадичних потрібно негативних випадках PГЗ (ER-/PGR-/HER2-) [37]. Китайські науковці у своєму нещодавньому дослідженні також виявили позитивний кореляційний зв'язок між мутаціями PIK3CA з ER-позитивними, PGR-позитивними пухлинами та низьким індексом Ki67. Але відзначали негативну кореляцію з потрібно негативним підтипом раку молочної залози. Зв'язок із віком, стадією пухлинного процесу, ступенем ураження лімфатичних вузлів, розміром пухлини або статусом HER2 був відсутній. Надалі досліджувався взаємозв'язок між клініко-патологічними ознаками та розподілом мутацій PIK3CA, включаючи мутації екзона 9/20 та мутації гарячих точок (p.542/545 та p.1047). Вірогідна кореляція простежувалась між ER і PGR-позитивними пухлинами та мутаціями в екзоні 9 і в p.542/545. Крім того, низький індекс Ki67 виявлений у пацієнтів із мутаціями екзона 20 та p.1047. Тим часом, у пацієнтів із потрібно-негативним раком грудної залози було істотно менше p.1047 мутацій [23]. Інше дослідження зв'язку мутацій PIK3CA з клініко-морфологічними характеристиками PГЗ продемонструвало збільшення частоти мутацій генів PIK3CA з прогресуванням захворювання та тенденцію до її зростання в пухлинах із несприятливими прогностичними характеристиками (високий ступінь злоякісності, потрібний негативний фенотип). Наявність досліджуваних мутацій генів PIK3CA в пухлинах статистично значущо знижувала виживаність без рецидивів як у загальній групі, так і при III стадії захворювання [19]. Також виявлено, що мутаційний статус PIK3CA може змінюватися під час рецидиву захворювання або прогресування раку молочної залози;

та найголовніше, наявність мутацій PIK3CA може бути пов'язана з гіршою виживаністю в пацієнтів із клінічно підтвердженими метастазами. У цьому контексті оцінювання мутаційного статусу PIK3CA є стратегією з потенційним клінічним застосуванням [9].

Дані численних досліджень, що вивчали зв'язок між наявністю мутацій гена PIK3CA з прогностичними та клінічними особливостями раку грудної залози, включаючи гістологічний підтип, експресію рецепторів естрогену та прогестерону, статус рецептора Her2/neu, ступінь та/або стадію онкологічного процесу [26], доволі суперечливі. Це можна пояснити різноманітністю методів, що застосовуються для виявлення мутацій, популяційними особливостями пацієнтів і часто недостатніми розмірами вибірок. Україй важливо, щоб вплив мутацій гена PIK3CA на патофізіологію пухлини та її відповідь на терапію були ретельніше проаналізовані на різних стадіях прогресії пухлини [6, 42], адже PIK3CA може бути корисним як для діагностичних, так і терапевтичних цілей [41].

**Таргетна терапія PIK3CA-мутованого РГЗ.** Рандомізоване дослідження BELLE-2, що провели José Baselga та його колеги, – це перше дослідження, що підтверджує: PIK3CA може бути цільовим у клінічній практиці [10,13]. Оцінювалась ефективність рап-PI3K інгібітора бупарлісіба плюс фулвестранта в пацієнтів із поширеним раком грудної залози, включаючи оцінювання статусу активації PI3K шляху як біомаркера для визначення клінічної користі [10]. Однак, незважаючи на перспективні результати у виживанні без прогресії в поєднанні з ендокринною терапією, особливо в пацієнтів із пухлинами, що демонструють мутації PIK3CA [10,29,47], дальші дослідження не проводились через токсичність, що пов'язана з цією комбінацією [10]. PI3K має кілька каталітичних субодиниць, і токсичність бупарлісібу частково є наслідком неселективного інгібування всіх чотирьох ізоформ класу 1 PI3K ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  і  $\delta$ ). Більш селективне інгібування мутантної субодиниці PIK3CA- $\alpha$  має потенціал покращити ефективність внаслідок потужнішого інгібування PI3K у пухлинних клітинах [13,24,36]. Це продемонструвало подвійне засліплене, плацебо-контрольоване, рандомізоване дослідження фази 3, SOLAR-1, що включало 572 пацієнти, зокрема 341 пацієнта з підтвердженими мутаціями PIK3CA в пухлинній тканині. Оцінювались виживання без прогресії, а також загальна реакція та безпека. Дослідження показало, що лікування альпелісібом у комбінації з фулвестрантом продовжувало виживаність без прогресування серед пацієнтів із PIK3CA-мутованим, HR (hormone receptor)-позитивним, HER2-негативним поширеним раком молочної залози, які раніше отримували ендокринну терапію [17]. Базуючись на результатах цього дослідження, 24 травня 2019 року Управління з контролю за продуктами та ліками США (Food and Drug Administration, FDA) затвердило таблетований препарат альпелісіб (Piqray) в поєднанні з фулвестрантом для жінок у постменопаузі та чоловіків із гормон-рецептор-позитивним, HER2-негативним, PIK3CA-мутованим, поширеним або метастатичним раком грудної залози (визначали за допомогою тесту, що затверджений FDA) після прогресії, яка наставала під час або після гормональної терапії. FDA також схвалив супутній діагностичний тест, theascreen PIK3CA RGQ PCR Kit

(QIAGEN Manchester, Ltd.), що здатний визначати мутації PIK3CA у зразках пухлинної тканини та/або в циркулюючій пухлинній ДНК (цпДНК), виділеній зі зразків плазми (рідинна біопсія). Пацієнтам із негативним результатом тесту theascreen із використанням методу рідинної біопсії має бути виконана тканинна біопсія з подальшим тестуванням на мутацію PIK3CA [18].

## Висновки

Останнім часом в науковій літературі з'являється все більша кількість досліджень, котрі спрямовані на вивчення молекулярно-генетичних факторів розвитку онкологічних захворювань, зокрема такої гетерогенної патології, як рак грудної залози, що характеризується широким спектром генних мутацій. Одні з найпоширеніших – мутації гена PIK3CA. Частота, з якою виявляються ці мутації у хворих на рак грудної залози, свідчить про важливу роль гена PIK3CA в онкогенезі. За таких обставин зміни, що призводять до онкогенної трансформації, відбуваються з залученням сигнального шляху PI3K/Akt, який регулює численні клітинні процеси, включаючи проліферацію, виживання та ріст клітин. Нині актуальним є вивчення мутацій гена PIK3CA як діагностичного та прогностичного маркера РГЗ.

## Фінансування

Дослідження виконано в рамках дослідницької теми кафедри хірургії та онкології СумДУ № 0118U003570 «Ефективність «liquid biopsy» та тканинної біопсії в діагностиці та лікуванні злоякісних пухлин».

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.12.2019

Після доопрацювання / Revised: 20.01.2020

Прийнято до друку / Accepted: 31.01.2020

## Відомості про авторів:

Привалова А. О., аспірант каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-3445-7303](https://orcid.org/0000-0002-3445-7303)

Винниченко І. О., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2339-6509](https://orcid.org/0000-0002-2339-6509)

Гарбузова В. Ю., д-р біол. наук, професор каф. фізіології та патофізіології з курсом медичної біології, Сумський державний університет, Україна

ORCID ID: [000-0001-7183-6997](https://orcid.org/000-0001-7183-6997)

Винниченко О. І., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5651-0323](https://orcid.org/0000-0001-5651-0323)

Москаленко Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та радіології, Сумський державний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5398-0298](https://orcid.org/0000-0002-5398-0298)

## Information about authors:

Pryvalova A. O., MD, PhD student of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Ukraine.

Vynnychenko I. O., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Ukraine.

Harbuzova V. Yu., PhD, DSc, Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course, Sumy State University, Ukraine.  
 Vynnychenko O. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Ukraine.  
 Moskalenko Yu. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiology, Sumy State University, Sumy, Ukraine.

### Сведения об авторах:

Привалова А. А., аспирант каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.  
 Винниченко И. А., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.  
 Гарбузова В. Ю., д-р биол. наук, проф. каф. физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии, Сумский государственный университет, Украина.  
 Винниченко А. И., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.  
 Москаленко Ю. В., канд. мед. наук, доцент каф. онкологии и радиологии, Сумский государственный университет, Украина.

### Список літератури

- [1] PI3K: общие сведения. *База знаний по биологии человека*. URL : <http://humbio.ru/humbio/01122001/pi3k/0001095c.htm>
- [2] Бондаренко И. Н., Эльхажж М. Х., Прохач А. В., Завизион В. Ф., Чебанов К. О. Рак молочной железы. От молекулярной биологии к персонализированной терапии. *Морфология*. 2016. Т. 10. № 1. С. 18-25.
- [3] Експресія та активація протеїнкінази Akt/PKB в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних пухлинах щитоподібної залози людини / Б. Б. Гуда та ін. *Доповіді НАН України*. 2016. № 7. С. 120-124. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2016.07.120>
- [4] Остапченко Л. І., Синельник Т. Б., Компанець І. В. Біологічні мембрани та основи внутрішньоклітинної сигналізації. Теоретичні аспекти : навч. посіб. Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка. Київ : Київський університет, 2016. 639 с.
- [5] Рак в Україні, 2017 – 2018. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко та ін. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. 2019. № 20. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm)
- [6] Соматические мутации гена PIK3CA в опухолях больных раком молочной железы / М. Л. Филипенко и др. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2016. Т. 19. № 12. С. 28-33.
- [7] Розробка метода виявлення соматических мутацій гена PIK3CA с помощью мультиплексной аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени и его валидация в опухолях больных раком молочной железы / Филипенко М. Л. и др. *Альманах клинической медицины*. 2015. № 41. С. 12-18. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-41-12-18>
- [8] Рак молочной железы: анализ спектра соматических драйверных мутаций с применением высокопроизводительного секвенирования / Цуканов К. Ю. и др. *Вестник РГМУ*. 2017. № 6. С. 52-58.
- [9] PIK3CA mutational status in circulating tumor cells can change during disease recurrence or progression in patients with breast cancer / A. Markou et al. *Clinical Cancer Research*. 2014. Vol. 20. Issue 22. P. 5823-5834. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0149>
- [10] Vaparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / J. Baselga et al. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18. Issue 7. P. 904-916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5)
- [11] Cantley L. C. The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Science*. 2002. Vol. 296. Issue 5573. P. 1655-1657. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>
- [12] COSMIC v91, released 07-APR-20. COSMIC. 5 September 2019. URL : <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- [13] Chopra N., Turner N. C. Targeting PIK3CA-mutant advanced breast cancer in the clinical setting. *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18. Issue 7. P. 842-843. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30430-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30430-8)
- [14] PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERα, PR and ERBB2-based subgroups / M. Cizkova et al. *Breast Cancer Research*. 2012. Vol. 14. Issue 1. P. R28. <https://doi.org/10.1186/bcr3113>
- [15] Courtney K. D., Corcoran R. B., Engelman J. A. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010. Vol. 28. Issue 6. P. 1075-1083. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3641>
- [16] Dumont A. G., Dumont S. N., Trent J. C. The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chinese Journal of Cancer*. 2012. Vol. 31. Issue 7. P. 327-334. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10032>
- [17] Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer / F. André et al. *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380. Issue 20. P. 1929-1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- [18] FDA approves first PI3K inhibitor for breast cancer. *FDA*. 24 May 2019. URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-pi3k-inhibitor-breast-cancer>
- [19] Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients / M. L. Filipenko et al. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. Vol. 163. Issue 2. P. 250-254. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3777-z>
- [20] PIK3CA, phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (3q26.32). *GenAtlas*. URL : <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?n=3220>
- [21] Investigating the structure and dynamics of the PIK3CA wild-type and H1047R oncogenic mutant / P. Gkeka et al. *PLoS Computational Biology*. 2014. Vol. 10. Issue 10. P. e1003895. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003895>
- [22] Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways / J. P. Gustin et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009. Vol. 106. Issue 8. P. 2835-2840. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813351106>
- [23] The distinct clinicopathological and prognostic implications of PIK3CA mutations in breast cancer patients from Central China / H. Wu et al. *Cancer Management and Research*. 2019. Vol. 11. P. 1473-1492. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195351>
- [24] Phase I Dose-Escalation Study of Taselisib, an Oral PI3K Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors / D. Juric et al. *Cancer Discovery*. 2017. Vol. 7. Issue 7. P. 704-715. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1080>
- [25] PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer / K. Kalinsky et al. *Clinical Cancer Research*. 2009. Vol. 15. Issue 16. P. 5049-5059. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0632>
- [26] Karakas B., Bachman K. E., Park B. H. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *British Journal of Cancer*. 2006. Vol. 94. Issue 4. P. 455-459. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602970>
- [27] PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer / S. Kato et al. *International Journal of Cancer*. 2007. Vol. 121. Issue 8. P. 1771-1778. <https://doi.org/10.1002/ijc.22890>
- [28] Comprehensive molecular portraits of human breast tumours / D. C. Koboldt et al. *Nature*. 2012. Vol. 490. Issue 7418. P. 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- [29] Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer / A. R. Kodahl et al. *Molecular Oncology*. 2018. Vol. 12. Issue 6. P. 925-935. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12305>
- [30] PIK3CA mutation is an oncogenic aberration at advanced stages of oral squamous cell carcinoma / K. Kozaki et al. *Cancer Science*. 2006. Vol. 97. Issue 12. P. 1351-1358. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00343.x>
- [31] AKT kinase pathway: a leading target in cancer research / A. Kumar, V. Rajendran, R. Sethumadhavan, R. Purohit. *The Scientific World Journal*. 2013. Vol. 2013. P. 756134. <https://doi.org/10.1155/2013/756134>
- [32] Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. Press release № 263. WHO. 12 September 2018. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
- [33] PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas / J. W. Lee et al. *Oncogene*. 2005. Vol. 24. Issue 8. P. 1477-1480. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208304>
- [34] Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer / P. Liu, H. Cheng, T. M. Roberts, J. J. Zhao. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009. Vol. 8. Issue 8. P. 627-644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>
- [35] Luo J., Manning B. D., Cantley L. C. Targeting the PI3K-Akt pathway in human cancer: rationale and promise. *Cancer Cell*. 2003. Vol. 4. Issue 4. P. 257-262. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00248-4](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00248-4)
- [36] A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3Kα-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer / I. A. Mayer et al. *Clinical Cancer Research*. 2017. Vol. 23. Issue 1. P. 26-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0134>
- [37] PIK3CA in breast carcinoma: a mutational analysis of sporadic and hereditary cases / A. Michelucci et al. *Diagnostic Molecular Pathology*. 2009. Vol. 18. Issue 4. P. 200-205. <https://doi.org/10.1097/PDM.0b013e31818e5fa4>
- [38] Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer: Targets and Therapy*. 2015. Vol. 7. P. 111-123. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S60696>

- [39] Quinn M., Uk Statistics Authority. Cancer atlas of the United Kingdom and Ireland, 1991-2000. Basingstoke : Palgrave Macmillan. 2005. 432 p.
- [40] PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma / L. H. Saal et al. (2005). *Cancer Research*, Vol. 65. Issue 7. P. 2554-2559. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3913>
- [41] High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers / Y. Samuels et al. *Science*. 2004. Vol. 304. Issue 5670. P. 554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>
- [42] Al-Sukhun S., Lataifeh I., Al-Sukhun R. Defining the Prognostic and Predictive Role of PIK3CA Mutations: Sifting Through the Conflicting Data. *Current Breast Cancer Reports*. 2016. Vol. 8. Issue 2. P. 73-79. <https://doi.org/10.1007/s12609-016-0215-6>
- [43] Prognostic role of PIK3CA mutations of cell-free DNA in early-stage triple negative breast cancer / T. Takeshita et al. *Cancer Science*. 2015. Vol. 106. Issue 11. P. 1582-1589. <https://doi.org/10.1111/cas.12813>
- [44] Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene / S. Volinia et al. *Genomics*. 1994. Vol. 24. Issue 3. P. 472-477. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1655>
- [45] Landscape of somatic mutations in different subtypes of advanced breast cancer with circulating tumor DNA analysis / Z. Yi et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 5995. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06327-4>
- [46] Zhao L., Vogt P. K. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*. 2008. Vol. 27. Issue 41. P. 5486-5496. <https://doi.org/10.1038/ncr.2008.244>
- [47] Zhao W., Qiu Y., Kong D. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2017. Vol. 7. Issue 1. P. 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.006>

## References

- [1] (n.d.). *PI3K: obshchie svedeniya [PI3K: general information]*. Baza znaniy po biologii cheloveka. <http://humbio.ru/humbio/01122001/pi3k/0001095c.htm> [in Russian].
- [2] Bondarenko, I. N., Elhajj, M. H., Prokhach, A. V., Zavizion, V. F., & Chebanov, K. O. (2016). Rak molochnoi zhelezy. Ot molekulyarnoi biologii k personifitsirovannoi terapii [Breast cancer. From molecular biology to personalized therapy]. *Morfologiya*, 10(1), 18-25. [in Russian].
- [3] Guda, B. B., Pushkarev, V. M., Zhuravel, O. V., Pushkarev, V. V., Kovalenko, A. Ye., Tarachenko, Y. M., & Tronko, M. D. (2016). Ekspresiya ta aktyvatsiya proteinkinazy Akt/RKV v normalnykh tkanyakh, dobroiakisnykh ta vysokodyferentsiuvanykh zloiakisnykh pukhlynakh shchytopydibnoi zalozy liudyny [The expression and the activation of protein kinase Akt/PKB in normal tissues, benign and highly differentiated malignant human thyroid tumors]. *Dopovidi NAN Ukrainy*, (7), 120-124. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2016.07.120> [in Ukrainian].
- [4] Ostapchenko, L. I., Sinelnik, T. B., & Kompanets, I. V. (2016). *Biologichni membrany ta osnovy vnutrishnoklityynoi syhnalizatsii. Teoretychni aspekty [Biological membranes and bases of intracellular signaling. Theoretical aspects]*. Kyivskyi universytet. [in Ukrainian].
- [5] Fedorenko, Z. P., Hulak, L. O., Mykhailovych, Yu. Y., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2019). Rak v Ukraini, 2017 – 2018. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkolohichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2017 – 2018. Morbidity, mortality, indicators of the oncology service]. *Biuletyn natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, (20). [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_20/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_20/index.htm) [in Ukrainian].
- [6] Filipenko, M. L., Oskina, N. A., Oskorbin, I. P., Mishukova, O. V., Ovchinnikova, L. K., Ermilova, V. D., Gershtein, E. S., & Kushlinskii, N. E. (2016). Somaticheskie mutatsii gena PIK3CA v opukholyakh bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [PIK3CA gene somatic mutations in the tumors of breast cancer patients]. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*, 19(12), 28-33. [in Russian].
- [7] Filipenko, M. L., Shamovskaya, D. V., Oskina, N. A., Oskorbin, I. P., Khrapov, E. A., Ovchinnikova, L. K., & Gershteyn, E. S. (2015). Razrabotka metoda vyyavleniya somaticheskikh mutatsii gena PIK3CA s pomoshch'yu mul'tipleksnoi allel'-spetsifichnoi PtsR v rezhime real'nogo vremeni i ego validatsiya v opukholyakh bol'nykh rakom molochnoi zhelezy [Development of a multiplex allele-specific real-time PCR method for detection of PIK3CA gene somatic mutations and its validation in the tumors of breast cancer patients]. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*, (41), 12-18. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-41-12-18> [in Russian].
- [8] Tsukanov, K. Yu., Krasnenko, A. Yu., Korostin, D. O., Churov, A. V., Stetsenko, I. F., Plotnikov, N. A., Zarubina, S. A., Belova, V. A., Kovyrshina, A. V., Vorotnikov, I. K., Mescheryakov, A. A., & Ilyinsky, V. V. (2017). Rak molochnoi zhelezy: analiz spektra somaticheskikh draivernykh mutatsii s primeneniem vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya [Breast cancer: analysis of driver somatic mutations detected by next-generation sequencing]. *Vestnik RGMU*, (6), 52-58. [in Russian].
- [9] Markou, A., Farkona, S., Schiza, C., Efstathiou, T., Kounelis, S., Malamos, N., Georgoulas, V., & Lianidou, E. (2014). PIK3CA mutational status in circulating tumor cells can change during disease recurrence or progression in patients with breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 20(22), 5823-5834. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0149>
- [10] Baselga, J., Im, S. A., Iwata, H., Cortés, J., De Laurentiis, M., Jiang, Z., Arteaga, C. L., Jonat, W., Clemons, M., Ito, Y., Awada, A., Chia, S., Jagiello-Gruszfeld, A., Pistilli, B., Tseng, L. M., Hurvitz, S., Masuda, N., Takahashi, M., Vuylsteke, P., Hachemi, S., ... Campone, M. (2017). Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(7), 904-916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5)
- [11] Cantley, L. C. (2002). The Phosphoinositide 3-Kinase Pathway. *Science*, 296(5573), 1655-1657. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>
- [12] Cosmic. (2019, September 5). COSMIC v91, released 07-APR-20. COSMIC. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic>
- [13] Chopra, N., & Turner, N. C. (2017). Targeting PIK3CA-mutant advanced breast cancer in the clinical setting. *The Lancet. Oncology*, 18(7), 842-843. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30430-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30430-8)
- [14] Cizkova, M., Susini, A., Vacher, S., Cizeron-Clairac, G., Andrieu, C., Driouch, K., Fourme, E., Lidereau, R., & Bièche, I. (2012). PIK3CA mutation impact on survival in breast cancer patients and in ERα, PR and ERBB2-based subgroups. *Breast Cancer Research*, 14(1), Article R28. <https://doi.org/10.1186/bcr3113>
- [15] Courtney, K. D., Corcoran, R. B., & Engelman, J. A. (2010). The PI3K pathway as drug target in human cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 28(6), 1075-1083. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3641>
- [16] Dumont, A. G., Dumont, S. N., & Trent, J. C. (2012). The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chinese Journal of Cancer*, 31(7), 327-334. <https://doi.org/10.5732/cjc.012.10032>
- [17] André, F., Ciruelos, E., Rubovszky, G., Campone, M., Loibl, S., Rugo, H. S., Iwata, H., Conte, P., Mayer, I. A., Kaufman, B., Yamashita, T., Lu, Y. S., Inoue, K., Takahashi, M., Pápai, Z., Longin, A. S., Mills, D., Wilke, C., Hirawat, S., Juric, D., ... SOLAR-1 Study Group. (2019). Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929-1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>
- [18] FDA. (2019, May 24). FDA approves first PI3K inhibitor for breast cancer. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-pi3k-inhibitor-breast-cancer>
- [19] Filipenko, M. L., Os'kina, N. A., Oskorbin, I. A., Mishukova, O. V., Ovchinnikova, L. K., Gershtein, E. S., & Kushlinskii, N. E. (2017). Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 163(2), 250-254. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3777-z>
- [20] GenAtlas. (n.d.). PIK3CA, phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (3q26.32). GenAtlas. <http://genatlas.medecine.univ-paris5.fr/fiche.php?n=3220>
- [21] Gkeka, P., Evangelidis, T., Pavlaki, M., Lazani, V., Christoforidis, S., Agianian, B., & Cournia, Z. (2014). Investigating the structure and dynamics of the PIK3CA wild-type and H1047R oncogenic mutant. *PLoS Computational Biology*, 10(10), Article e1003895. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003895>
- [22] Gustin, J. P., Karakas, B., Weiss, M. B., Abukhdeir, A. M., Lauring, J., Garay, J. P., Cosgrove, D., Tamaki, A., Konishi, H., Konishi, Y., Mohseni, M., Wang, G., Rosen, D. M., Denmeade, S. R., Higgins, M. J., Vitolo, M. I., Bachman, K. E., & Park, B. H. (2009). Knockin of mutant PIK3CA activates multiple oncogenic pathways. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(8), 2835-2840. <https://doi.org/10.1073/pnas.0813351106>
- [23] Wu, H., Wang, W., Du, J., Li, H., Wang, H., Huang, L., Xiang, H., Xie, J., Liu, X., Li, H., & Lin, W. (2019). The distinct clinicopathological and prognostic implications of PIK3CA mutations in breast cancer patients from Central China. *Cancer Management and Research*, 11, 1473-1492. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S195351>
- [24] Juric, D., Krop, I., Ramanathan, R. K., Wilson, T. R., Ware, J. A., Sanabria Bohorquez, S. M., Savage, H. M., Sampath, D., Salphati, L., Lin, R. S., Jin, H., Parmar, H., Hsu, J. Y., Von Hoff, D. D., & Baselga, J. (2017). Phase I Dose-Escalation Study of Taselisib, an Oral PI3K Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Discovery*, 7(7), 704-715. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1080>
- [25] Kalinsky, K., Jacks, L. M., Heguy, A., Patil, S., Drobnyak, M., Bhanot, U. K., Hedvat, C. V., Traina, T. A., Solit, D., Gerald, W., & Moynahan, M. E. (2009). PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 15(16), 5049-5059. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0632>

- [26] Karakas, B., Bachman, K. E., & Park, B. H. (2006). Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. *British journal of cancer*, 94(4), 455-459. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602970>
- [27] Kato, S., Iida, S., Higuchi, T., Ishikawa, T., Takagi, Y., Yasuno, M., Enomoto, M., Uetake, H., & Sugihara, K. (2007). PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 121(8), 1771-1778. <https://doi.org/10.1002/ijc.22890>
- [28] Koboldt, D. C., Fulton, R. S., McLellan, M. D., Schmidt, H., Kalicki-Veizer, J., McMichael, J. F., Fulton, L. L., Dooling, D. J., Ding, L., Mardis, E. R., Wilson, R. K., Ally, A., Balasundaram, M., Butterfield, Y. S. N., Carlsen, R., Carter, C., Chu, A., Chuah, E., Chun, H.-J. E., ... Palchik, J. D. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 490(7418), 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- [29] Kodahl, A. R., Ehmsen, S., Pallisgaard, N., Jylling, A., Jensen, J. D., Laenkholm, A. V., Knoop, A. S., & Ditzel, H. J. (2018). Correlation between circulating cell-free PIK3CA tumor DNA levels and treatment response in patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Molecular Oncology*, 12(6), 925-935. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12305>
- [30] Kozaki, K., Imoto, I., Pimkhaokham, A., Hasegawa, S., Tsuda, H., Omura, K., & Inazawa, J. (2006). PIK3CA mutation is an oncogenic aberration at advanced stages of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Science*, 97(12), 1351-1358. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00343.x>
- [31] Kumar, A., Rajendran, V., Sethumadhavan, R., & Purohit, R. (2013). AKT kinase pathway: a leading target in cancer research. *The Scientific World Journal*, 2013, Article 756134. <https://doi.org/10.1155/2013/756134>
- [32] WHO. (2018, September 12). *Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018* [Press release]. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf>
- [33] Lee, J. W., Soung, Y. H., Kim, S. Y., Lee, H. W., Park, W. S., Nam, S. W., Kim, S. H., Lee, J. Y., Yoo, N. J., & Lee, S. H. (2005). PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene*, 24(8), 1477-1480. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208304>
- [34] Liu, P., Cheng, H., Roberts, T. M., & Zhao, J. J. (2009). Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(8), 627-644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>
- [35] Luo, J., Manning, B. D., & Cantley, L. C. (2003). Targeting the PI3K-Akt pathway in human cancer: rationale and promise. *Cancer Cell*, 4(4), 257-262. [https://doi.org/10.1016/s1535-6108\(03\)00248-4](https://doi.org/10.1016/s1535-6108(03)00248-4)
- [36] Mayer, I. A., Abramson, V. G., Formisano, L., Balko, J. M., Estrada, M. V., Sanders, M. E., Juric, D., Solit, D., Berger, M. F., Won, H. H., Li, Y., Cantley, L. C., Winer, E., & Arteaga, C. L. (2017). A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3K $\alpha$ -Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 23(1), 26-34. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0134>
- [37] Michelucci, A., Di Cristofano, C., Lami, A., Collecchi, P., Caligo, A., Decarli, N., Leopizzi, M., Aretini, P., Bertacca, G., Porta, R. P., Ricci, S., Della Rocca, C., Stanta, G., Bevilacqua, G., & Cavazzana, A. (2009). PIK3CA in breast carcinoma: a mutational analysis of sporadic and hereditary cases. *Diagnostic Molecular Pathology*, 18(4), 200-205. <https://doi.org/10.1097/PDM.0b013e31818e5fa4>
- [38] Mukohara, T. (2015). PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 7, 111-123. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S60696>
- [39] Quinn, M., & UK Statistics Authority. (2005). *Cancer atlas of the United Kingdom and Ireland, 1991-2000*. Palgrave Macmillan.
- [40] Saal, L. H., Holm, K., Maurer, M., Memeo, L., Su, T., Wang, X., Yu, J. S., Malmström, P. O., Mansukhani, M., Enoksson, J., Hibshoosh, H., Borg, A., & Parsons, R. (2005). PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Research*, 65(7), 2554-2559. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3913>
- [41] Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., Yan, H., Gazdar, A., Powell, S. M., Riggins, G. J., Willson, J. K., Markowitz, S., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., & Velculescu, V. E. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*, 304(5670), 554. <https://doi.org/10.1126/science.1096502>
- [42] Al-Sukhun, S., Lataifeh, I., & Al-Sukhun, R. (2016). Defining the Prognostic and Predictive Role of PIK3CA Mutations: Sifting Through the Conflicting Data. *Current Breast Cancer Reports*, 8(2), 73-79. <https://doi.org/10.1007/s12609-016-0215-6>
- [43] Takeshita, T., Yamamoto, Y., Yamamoto-Ibusuki, M., Inao, T., Sueta, A., Fujiwara, S., Omoto, Y., & Iwase, H. (2015). Prognostic role of PIK3CA mutations of cell-free DNA in early-stage triple negative breast cancer. *Cancer Science*, 106(11), 1582-1589. <https://doi.org/10.1111/cas.12813>
- [44] Volinia, S., Hiles, I., Ormondroyd, E., Nizetic, D., Antonacci, R., Rocchi, M., & Waterfield, M. D. (1994). Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110  $\alpha$  (PIK3CA) gene. *Genomics*, 24(3), 472-477. <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1655>
- [45] Yi, Z., Ma, F., Li, C., Chen, R., Yuan, L., Sun, X., Guan, X., Li, L., Liu, B., Guan, Y., Qian, H., & Xu, B. (2017). Landscape of somatic mutations in different subtypes of advanced breast cancer with circulating tumor DNA analysis. *Scientific Reports*, 7(1), Article 5995. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06327-4>
- [46] Zhao, L., & Vogt, P. K. (2008). Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene*, 27(41), 5486-5496. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.244>
- [47] Zhao, W., Qiu, Y., & Kong, D. (2017). Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7(1), 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.006>