

Die Rolle von Aromatasehemmern bei Patientinnen mit einer somatischen PIK3CA Genmutation beim frühen Mammakarzinom

Kristin Reinhardt¹, Sandy Kaufhold¹, Markus Bauer², Marcus Wallwiener¹, Christoph Thomssen¹, Martina Vetter¹

¹ Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie, ²Institut für Pathologie, alle Medizinische der Fakultät Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

Hintergrund und Fragestellung

- Der PI3K/AKT-Signalweg reguliert Zellprozesse wie Proliferation, Apoptose. Somatische Mutationen im PIK3CA-Gen scheinen diese Prozesse hoch zu regulieren.
- Interaktionen zwischen PIK3CA Signalweg und ER-Signalweg sind bekannt.
- In einer prospektiven Kohorte von Brustkrebspatientinnen (n=208) mit frühem Brustkrebs (HR+, HER2 neg., ohne CTX) beobachteten wir beim Vorliegen einer somatischen PIK3CA Mutation ein schlechteres Therapieansprechen auf eine alleinige Therapie mit einem Aromatasehemmer (AH)¹
- Ziel der vorliegenden Studie ist es, diese Beobachtung zu validieren.

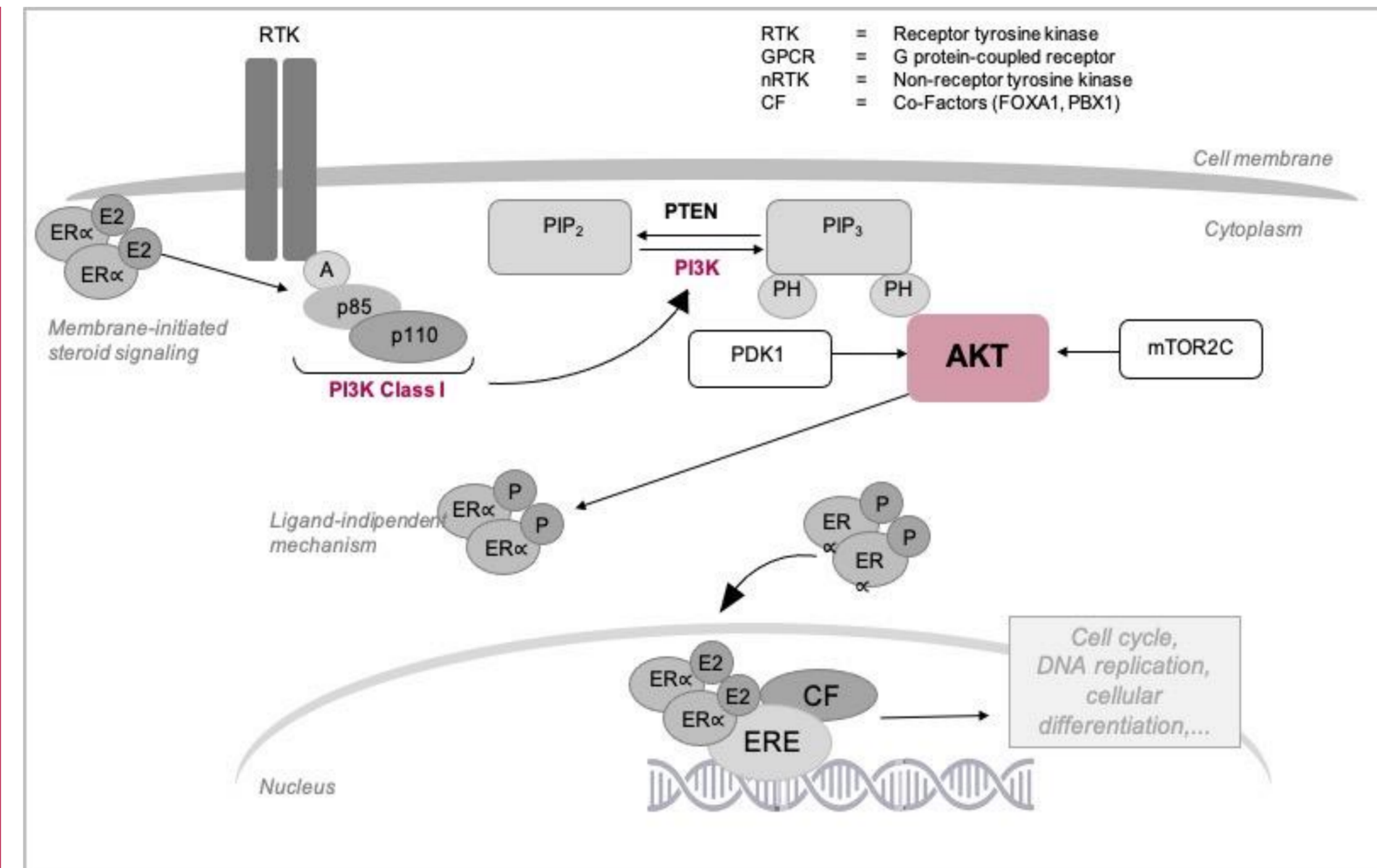


Fig. 1: Interaktionen zwischen dem PI3K/AKT Signalweg und dem ER-Signalweg²

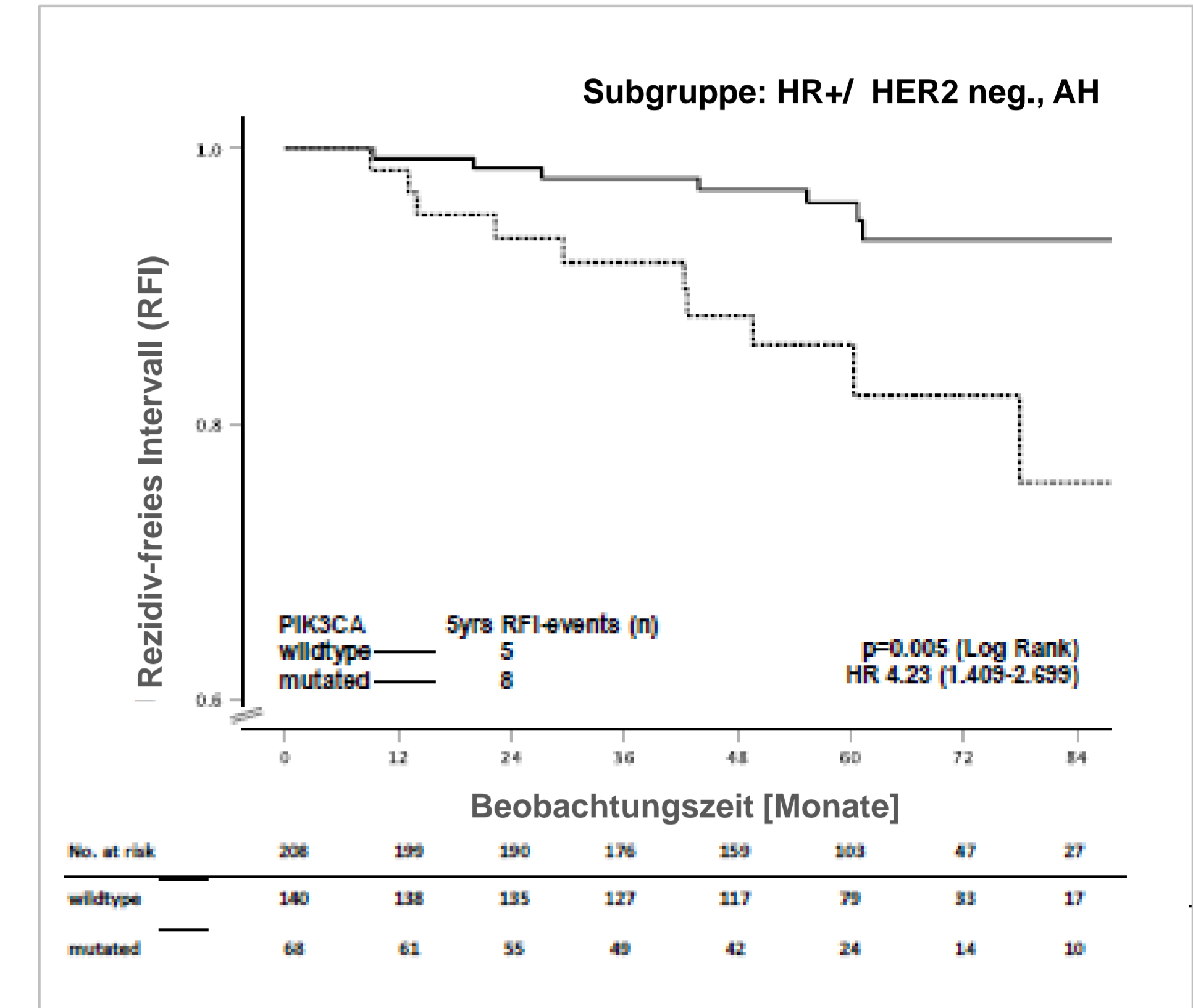


Fig. 2: Überlebenskurven für RFI, stratifiziert nach Mutationsstatus in HR+ / HER2-negativen Tumoren, nach einer Therapie mit einem AH (n = 208).¹

Material und Methodik

Wir untersuchten bislang eine unizentrische Kohorte von 262 Brustkrebspatientinnen mit einem HR+/ HER2-neg. frühem Mammakarzinom, welche ausschließlich systemisch mit einer antihormonellen Therapie behandelt wurden:

mit Aromatasehemmer (AH, n=183) oder Tamoxifen (TAM, n=69), sequenziell mit einem AH und Tamoxifen (n=9) oder Fulvestrant (n=1). Wir untersuchten die drei häufigsten somatischen PIK3CA Genmutationen (H1047R, E545K, E542K) mittels qPCR.

- Primärer Endpunkt war das Rezidiv-freie Überleben (recurrence-free survival, RFS)
- Sekundärer Endpunkt das Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 62 Monate.

Ergebnisse

Tab. 1: Patientencharakteristika und histopath. Eigenschaften in Abhängigkeit vom Mutationsstatus

	n=262	Wildtyp n=152 (%)	Mutiert n=110 (%)	OR	95% KI	p-Wert
Grading						
G1	90	47 (30.9)	43 (39.1)	2.745	0.275 – 27.394	0.39
G2	168	102 (67.1)	66 (60.0)	1.941	0.198 – 19.059	0.57
G3	4	3 (2.0)	1 (0.9)	1		
Tumorgroße						
≤ 2cm	166	94 (61.8)	72 (65.5)	1.169	0.701 – 1.950	0.55
> 2cm	96	58 (38.2)	38 (34.5)	1		
Nodalstatus						
negativ	215	128 (85.9)	87 (79.1)	1.611	0.840 – 3.091	0.15
positiv	44	21 (14.1)	23 (20.9)	1		
Endokrine Therapie						
AH	183	108 (71.1)	75 (68.2)	1.440	0.403 – 5.149	0.58
Tamoxifen	69	39 (25.7)	30 (27.3)	1.108	0.633 – 1.939	0.72
AH + Tamoxifen	10	5 (3.2)	5 (4.5)	1		

Ergebnisse

- Rate an PIK3CA Genmutationen: 42% (110 von 262)
- Patientinnen mit AH-Th. u. somatischer PIK3CA Mutation (n=75), hatten im Vergleich zu den AH-behandelten Patientinnen mit einem Wildtyp-Tumor (n=108) mehr RFS-assoziierte Events: fünf-Jahres RFS 89,5% (95% KI 82,1-97,0) vs. 93,2% (95% KI 87,9-98,5; HR=1,2; 95%KI 0,46-2,96).
- Nach fünf Jahren waren 91,2% (95%KI 84,5-97,9) der mit einem AH behandelten Patientinnen mit einer PIK3CA Mutation am Leben und 94,4% (95%KI 89,7-99,1) der mit einem AH behandelten Patientinnen ohne eine PIK3CA Mutation.
- In der Gruppe der Patientinnen, die ausschließlich mit Tamoxifen behandelt wurden (n=69), waren keine Unterschiede in Abhängigkeit zum PIK3Ca Mutationsstatus in Bezug auf das RFS oder OS zu sehen.

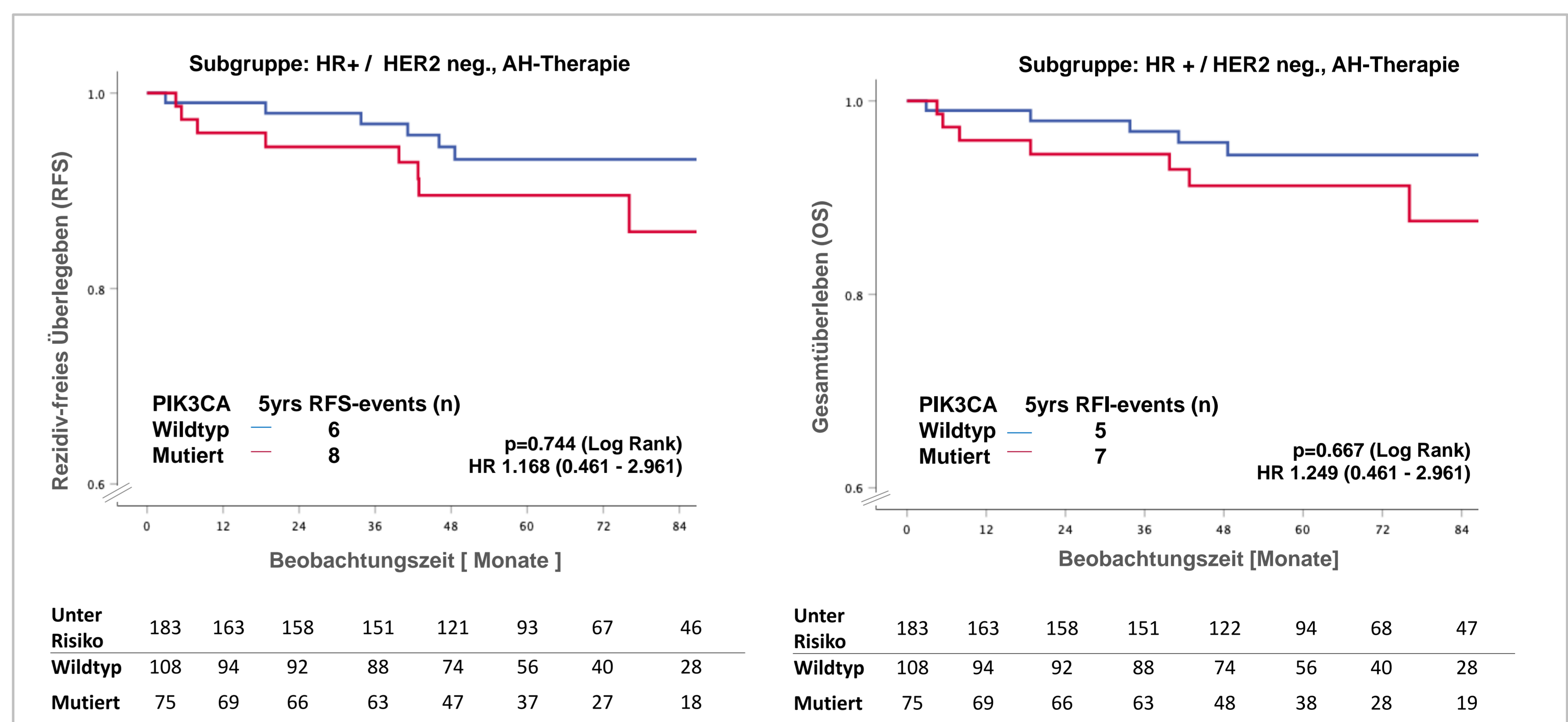


Fig. 3: Überlebenskurven (RFS, OS) für Patientinnen, die mit einem AH behandelt wurden, stratifiziert nach dem PIK3CA-Mutationsstatus in HR+ / HER2-negativen Tumoren (n = 183)

Die vorliegenden Daten weisen auf einen Trend hin, dass Patientinnen mit einer somatischen PIK3CA Mutation im Tumorgewebe und die mit einem AH behandelt wurden, mehr krankheitsbedingte Ereignisse und ein schlechteres OS aufweisen. Für eine konkrete Aussagen bzgl. Therapieeffektivität sind weitere prospektive Untersuchungen nötig.

Referenzen:

- (1) Reinhardt, K. et al. (2022). PIK3CA-mutations in breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment, 196(3), 483–493. <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06637-w>
- (2) Brufsky, A. M., & Dickler, M. N. (2018). Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: Exploiting Signaling Pathways Implicated in Endocrine Resistance. The Oncologist, 23(5), 528–539. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0423>

