

BESTIMMUNG DES PIK3CA-MUTATIONS-STATUS

WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND

Das *PIK3CA*-Gen kodiert für die katalytische Untereinheit der PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase), einem Schlüsselenzym des PI3K/AKT/mTOR-Signalweges, der Zellwachstum und Proliferation fördert. PI3K-Inhibitoren sind eine Gruppe von Arzneistoffen, die zur Therapie verschiedener maligner Tumoren eingesetzt werden. Dabei kann der PI3K-Signalweg für die Tumorentität bedeutend sein (bestimmte Lymphome und Leukämien) oder charakteristische, aktivierende *PIK3CA*-Mutationen aufweisen. Tatsächlich sind aktivierende Mutationen im *PIK3CA*-Gen eine der häufigsten Alterationen in Proto-Onkogenen bei soliden Tumoren.

INDIKATION

Die Bestimmung des *PIK3CA*-Mutations-Status ist u. a. wichtig bei der Behandlung von Patientinnen mit einem fortgeschrittenen hormonrezeptorpositivem, HER2-negativen Mammakarzinom. In dieser Patientinnen-Gruppe hat der PI3K-Inhibitor Alpelisib in Kombination mit dem Anti-Östrogen Fulvestrant das progressionsfreie Überleben beim Vorliegen einer *PIK3CA*-Mutation (was in ca. 40% der Fälle gegeben ist) fast verdoppelt. Dabei gibt es im *PIK3CA*-Gen zwei häufig betroffene „Hotspot“-Bereiche für Mutationen in Exon 20 (kodiert die katalytische Domäne) und Exon 9 (kodiert die helikale Domäne), sowie sehr selten Mutationen in Exon 7. Im Vergleich dazu beträgt die Mutationsfrequenz von *PIK3CA* beim kolorektalem Karzinom ca. 10% und beim Lungenkarzinom 1-3%.

UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Die *PIK3CA*-Mutationsanalyse kann an Tumormaterial durchgeführt werden, das im Rahmen der pathologischen Diagnostik sowieso entstanden und verfügbar ist, sogenanntes Paraffinmaterial. Diese gewebe-basierte Diagnostik ist einer Analytik am Blut („Liquid Biopsy“) wegen der höheren Nachweis-Wahrscheinlichkeit vorzuziehen.

NACHWEISMETHODE

Ausgehend von Schnittpräparaten dieses Materials auf Glasobjektträgern kann der Pathologe Bereiche mit einem hohen Anteil an Tumorzellen anzeichnen, die für die Isolation der DNA in ein Gefäß überführt werden. Mit Hilfe der sogenannten PCR-Technik lassen sich dann aus der genomischen DNA die relevanten Bereiche des *PIK3CA*-Gens vermehren und durch die DNA-Sequenzierung analysieren. In unserem Institut werden alle für die Alpelisib-Therapie zulassungsrelevanten *PIK3CA*-Mutationen untersucht. Das Analyseergebnis liegt üblicherweise wenige Tage nach Probeneingang vor und wird dem behandelnden Arzt übermittelt.

LITERATUR

André F et al. (2019): N Engl J Med. 380: 1929-1940. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer.

Jin et al. (2020): Acta Oncologica 59: 66-74. *PIK3CA* mutation and clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and Meta-Analysis

Martorell PM et al. (2017): Clinical Lung Cancer 18: e395-e402. Coexistence of EGFR, KRAS, BRAF, and *PIK3CA* mutations and ALK rearrangement in a comprehensive cohort of 326 consecutive Spanish nonsquamous NSCLC patients.