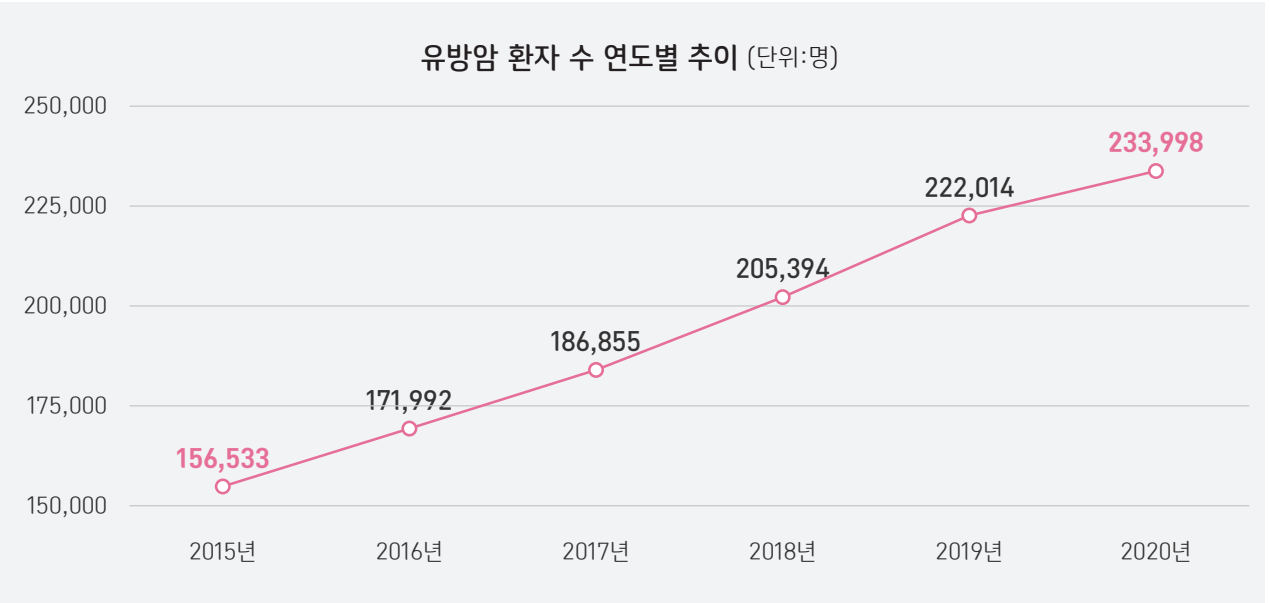


# 전 세계 암 발생률 1위, 유방암

2021년 ‘A Cancer Journal For Clinicians’에 따르면 2020년 기준 전 세계적으로 약 1,930만 명의 암 환자가 발생하였으며, 이 중 유방암이 폐암(11.4%)보다 높은 11.7%를 차지하였습니다. 국내에서도 유방암 환자 수는 꾸준히 증가하고 있으며, 건강보험심사평가원의 통계에 따르면, 2015년 156,533명에서 2020년 233,998명으로 약 50% 증가하였습니다.



# 동반 진단(Companion Diagnostics, CDx)이란?

동반 진단이란 표적 치료제 처방 전, 환자의 약물 반응성을 예측함으로써, 해당 약제에 적합한 환자를 선별하기 위한 목적으로 수행되는 진단 검사/방법을 의미합니다.

HR+ /HER2- 진행성 유방암 환자에서 PIK3CA 유전자 변이가 확인된 환자에 한하여, 표적치료제(항암제)인 ‘피크레이(PIQRAY)’를 처방할 수 있습니다.

- 항암제 처방 전에 환자의 약물 반응성(효과) 선별 가능
- 약효의 효율성 증대 및 부작용 감소
- 불필요한 치료 절차 및 의료비 지출 감소
- 적기에 유전자 맞춤형 치료제를 통한 치료효과 기대 가능



### 신의료기술 고시

▶ 840. PIK3CA 동반진단검사[실시간중합효소연쇄반응법] (2021.7.14)

가. 기술명

- 한글명 : PIK3CA 동반진단검사[실시간중합효소연쇄반응법]
- 영문명 : PIK3CA Companion Diagnostic test [Real-Time PCR]

나. 사용목적

- 치료약제(Alpelisib) 투여를 위한 환자선별

다. 사용대상

- 진행성 유방암 환자(폐경 후 여성 및 남성) 중 호르몬 수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성인 환자

라. 검사방법

- 포르말린 고정 파라핀 포매 유방 종양 조직 또는 혈장에서 추출한 DNA를 사용하여, 포스파티딜이노시톨3-키나아제 유전자 내 11개의 돌연변이(엑손 7: C420R; 엑손 9: E542K, E545A, 545D[1635G>T 만], E545G, E545K, Q546E, Q546R; 엑손 20: H1047L, H1047R, H1047Y)를 실시간중합효소연쇄반응 원리로 정성 검출함
- ※ 유방 종양 조직검체를 알차적으로 사용하되, 조직검체를 얻기 어려운 경우 혈장검체를 사용함

마. 안전성, 유효성 평가결과

- PIK3CA 동반진단 검사 [실시간중합효소연쇄반응법]은 환자의 검체를 채취하여 체외에서 이루어지므로 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 안전한 기술임
- PIK3CA 동반진단 검사 [실시간중합효소연쇄반응법]은 PIK3CA 돌연변이군에서 치료 약제(Alpelisib)투여에 따른 반응정도 및 무진행 생존기간이 높게 보고되어 치료결과와 관련성이 있으며, 검체(조직 및 혈장)간 일치도는 수용 가능한 수준으로 유효한 기술임
- 따라서, PIK3CA 동반진단 검사 [실시간중합효소연쇄반응법]은 진행성 유방암 환자(폐경 후 여성 및 남성)중 호르몬 수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성인 환자를 대상으로 치료약제(Alpelisib) 투여를 위한 환자를 선별하는데 있어 안전하고 유효한 기술임



**GC** **녹십자의료재단** **GC** **셀**  
경기도 용인시 기흥구 이현로 30번길 107  
대표번호 Tel. 1566-0131 Fax. 031-8061-6302 www.gclabs.co.kr



사용 가능한 검체	▶ Tissue : 포르말린 고정 파라핀 포매 유방 종양 조직(FPPE) 1. 파라핀 block & H&E slide 1장 2. Unstained slide 10µm 두께 5장 & H&E slide 1장 ※주의사항 1. 슬라이드에 병변 부위 표시 2. Tumor proportion 표기(30% 이상의 경우 의뢰 가능)
	▶ Plasma : 전용용기에 채취된 Whole blood 8.5mL ※주의사항 : <b>전용용기 채취 요망</b> (cell-free DNA collection tube 사용, 타용기 검사불가)
검사방법	Real-time PCR
검출 가능한 Mutation (총 11개)	- Exon 7 : C420R - Exon 9 : E542K, E545A, E545D [1635G>T only], E545G, E545K, Q546E, Q546R * therascreen® PIK3CA RQ PCR Kit 가 Q546R 반응 내에서 비특이적 분자 상호작용으로 인한 위양성 Q546R 돌연변이 결과를 생성할 수 있어, Q546R 양성 결과는 보고되지 않음(to be resolved by Qiagen). - Exon 20 : H1047L, H1047R, H1047Y
▶ Cell-free DNA collection tube	
보관	채취 전 : 실온 / 채취 후 : 실온
채취량	혈액 8.5ml
첨가제	K <sub>3</sub> EDTA, cell preservative
취급 방법	- 실온보관 7일 이내에 본원 도착 - 채혈 후 첨가제와 잘 혼합될 수 있도록 8~10회 전도 혼합



**GC** **녹십자의료재단** **GC** **셀**

GCDB-001-0036-ver0 (2021.9.6)

## PIK3CA 유전자 변이란?

### PIK3CA gene

- PIK3CA 유전자는 PI3K 효소의 p110 $\alpha$  단백질 생성에 관여
- PI3K는 특정 신호 분자를 인산화 → 세포 내 화학적 신호 전달

### PI3K signaling

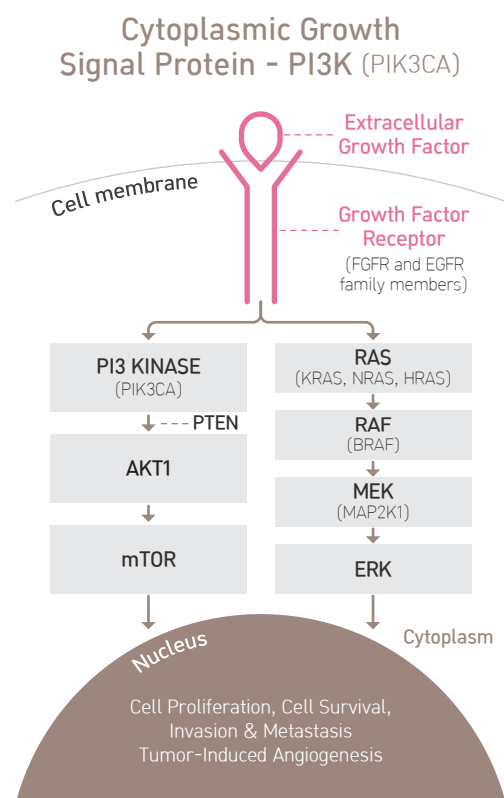
- 세포 증식, 생존, 단백질 합성의 번역 조절, 포도당 대사, 세포 이동, 혈관 신생 등을 포함한 다양한 세포 기능을 조절

### PIK3CA Mutation

- PIK3CA Mutation은 나쁜 예후를 보여주는 흔한 지표
- p110 $\alpha$  단백질의 비정상적인 활성을 유도함 → 암 유발

- HR + 유방암의 약 40%
- HER2+ 유방암의 약 10%
- HR+/HER2- 유방암의 약 40%**

[Ref. 1] <https://targetedcancer.mssgen.org/My-Trial-Guide/Diseases/Breast-Cancer/PIK3CA.aspx> [Ref. 2] <https://www.hcp.novartis.com/products/piqray/metastatic-breast-cancer/pik3ca-mutation> [Ref. 3] <https://medlineplus.gov/genetics/gene/pik3ca/#conditions>



## PIK3CA 유전자 변이 검사의 필요성

PIK3CA 유전자 변이는 **HR+/HER2- 진행성 유방암 환자의 약 40%가 보유한** 가장 흔하게 확인 되는 유전자 변이입니다. PIK3CA 유전자 변이를 동반한 유방암 환자는 질병 예후가 불량하며, PIK3CA 유전자변이로 인한 PI3K 신호전달경로의 과도한 활성은 유방암 표준치료의 중심축을 이루는 **내분비 요법에 대한 후천적인 내성을 일으키고 종양의 성장을 촉진합니다.**

이에 PIK3CA 유전자 변이 여부는 유방암 치료 전략을 세우는 데 중요하게 고려해야 할 요소입니다. PIK3CA 유전자 변이 확인을 통하여, PIK3CA 변이가 확인된 환자들은 맞춤형 치료제를 통한 치료 효과를 기대할 수 있습니다.

Breast cancer and hormone status Hormone responsiveness(either estrogen or progesterone)			
HER2 Expression	Hormone Receptor-Positive(HR+)		Hormone Receptor-Negative(HR-)
	HER2+	HER2-	
	27,500 (10%)	202,000 (73%) <b>HR+/HER2-</b>	14,000 (5%) 33,000 (12%) (aka Triple Negative)
<b>HR+/HER2- is the most common form of breast cancer</b>			

- 전체 유방암 환자의 약 73%는 호르몬수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성
- PIK3CA 유전자 변이는 HR+/HER2- 진행성 유방암 환자의 약 40%가 보유한 가장 흔하게 확인되는 유전자 변이

## PIK3CA 검사정보

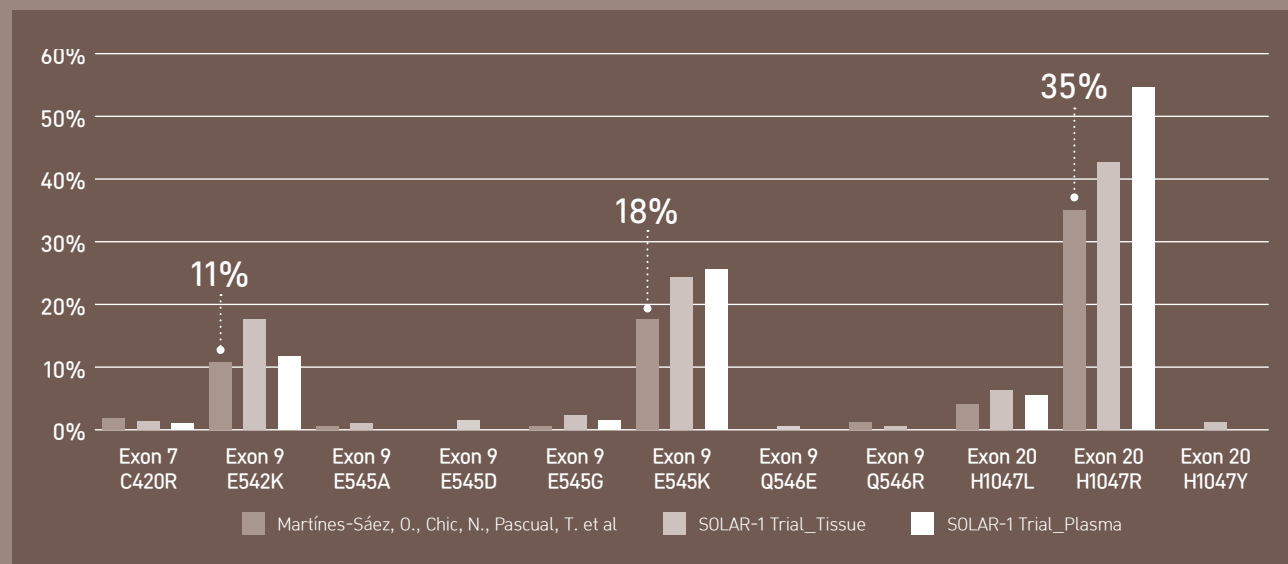
### HR+ / HER2-

HR+/HER2- 진행성 유방암 환자 중, PIK3CA 유전자 변이가 있는 경우

[Ref.] Mart nez-S ez, O., Chic, N., Pascual, T. et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Res. 2020 May 13;22(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>

### 전체 유방암에서 PIK3CA Mutation 분포

유방암에서 가장 많이 발견되는 Mutation 검출이 가능 : Exon7, Exon9 & Exon20에서 총 11개 mutation 검출



[Ref. 1] theascreen® PIK3CA RQq PCR Kit Instructions for Use [Ref. 2] André, Fabrice, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>. [Ref. 3] Mart nez-S ez, O., Chic, N., Pascual, T. et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Res. 2020 May 13;22(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>.

### 분석적 성능 자료

- Accuracy

검사 방법	therascreen PIK3CA RQq PCR Kit vs NGS assay
검체	SOLAR-1 trial 검체 (Tissue / Plasma)

- Tissue specimens

Measure	Percent agreement(N)	Two-sided 95% CI
Positive percent agreement	99.0 (197/199)	96.4, 99.9
Negative percent agreement	90.0 (162/180)	84.7, 94.0
Overall percent agreement	94.7 (359/379)	92.0, 96.7

- Plasma specimens

Measure	Percent agreement(N)	Lower 95% CI
Positive percent agreement	97.39 (149/153)	93.44
Negative percent agreement	91.26 (355/389)	88.00
Overall percent agreement	92.99 (504/542)	90.50

## 처방약 : 피크레이(PIQRAY, 성분명 Alpelisib)

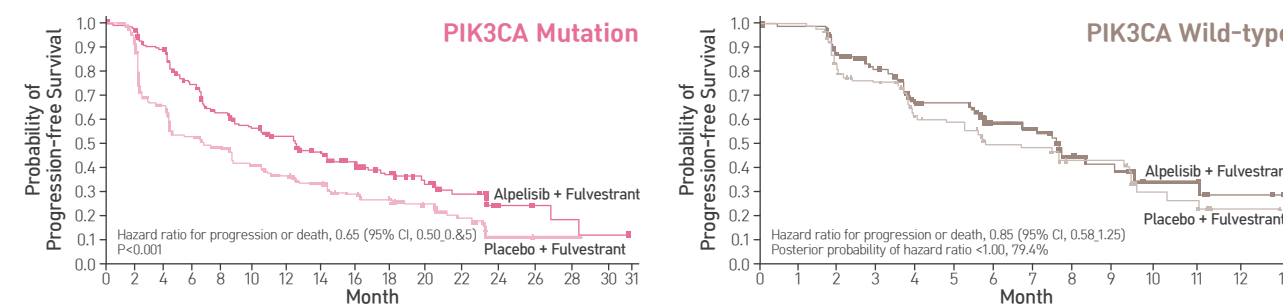
PIK3CA 유전자 변이 양성 진행성 전이성 유방암 치료제 피크레이(Alpelisib)는 PI3K(Phosphatidylinositol-3-Kinase) $\alpha$  특이적 억제제로, PIK3CA 유전자 변이로 인한 PI3K- $\alpha$ 의 과활성화를 억제하여 PI3K 경로의 과도한 활성을 차단하는 역할을 합니다.

**호르몬 수용체(HR) 양성, 사람상피세포성장인자수용체2(HER2) 음성이면서 PIK3CA 변이가 양성인** 폐경 후 여성 및 남성의 **진행성 또는 전이성 유방암에** 내분비 요법 후 질환이 진행된 경우 **풀베스트란트(Fulvestrant)**와 병용투여합니다.

### 임상적 성능 자료 : SOLAR-1 Clinical Trial

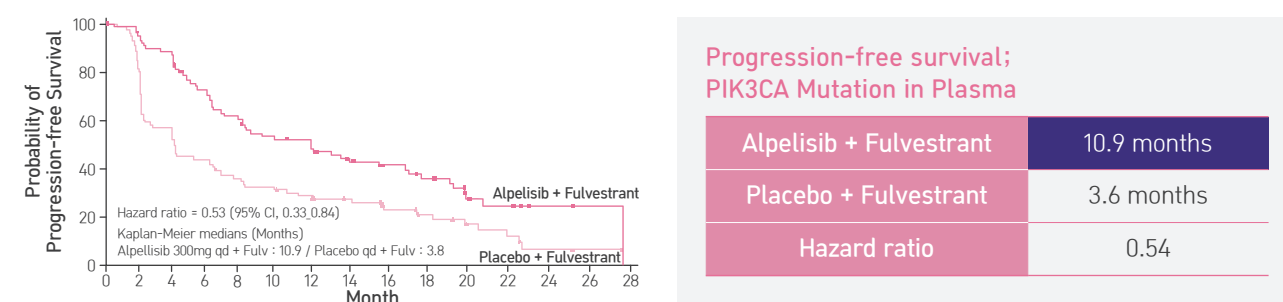


### Tissue Specimen



	PIK3CA Mutation		PIK3CA Wild-type	
	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
Progression-free Survival	<b>11.0 months</b>	5.7 months	7.4 months	5.6 months
Hazard Ratio	0.65		< 1.00	

### Plasma Specimen



Progression-free survival; PIK3CA Mutation in Plasma	
Alpelisib + Fulvestrant	<b>10.9 months</b>
Placebo + Fulvestrant	3.6 months
Hazard ratio	0.54

[Ref. 1] theascreen® PIK3CA RQq PCR Kit Instructions for Use [Ref. 2] André, Fabrice, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1929-1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.