



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА”
КАТЕДРА ПО ОНКОЛОГИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

на

д-р Радостина Божидарова Генчева

**ЧЕСТОТА НА R1K3CA-МУТАЦИИТЕ И ОТГОВОРЪТ КЪМ
ПЪРВА ЛИНИЯ ЕНДОКРИННА ТЕРАПИЯ В
ПОПУЛАЦИЯТА ОТ БЪЛГАРСКИ ПАЦИЕНТКИ С HR(+)
HER2(-) МЕТАСТАЗИРАЛ КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА**

Научен ръководител:

доц. д-р Елеонора Георгиева Димитрова-Господинова, д.м.

Рецензенти:

Проф. Д-р Иглика Спасова Михайлова, д.м.
Проф. Д-р Савина Петрова Хаджидекова, д.м.

Варна 2026г.

Дисертационният труд е представен в обем от 115 страници, съдържащи 6 таблици и 29 фигури. Литературната справка съдържа 266 заглавия, всички на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за защита на заседание на Катедрен съвет на Катедра по Онкология към Факултет Медицина на 08.01.2026г. Медицински Университет – Варна и съгласно Заповед на Ректора на МУ Варна е избрано научно жури в състав:

Председател:

Проф. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м.

Външни членове:

Проф. д-р Иглика Спасова Михайлова, д.м.

Проф. д-р Савина Петрова Хаджидекова, д.м.

Проф. д-р Здравка Гърдева Василева-Валерианова, д.м.

Вътрешни членове:

Проф. д-р Николай Владимиров Цонев, д.м.

Доц. д-р Александър Каменов Златаров, д.м.

Резервен вътрешен член:

Доц. д-р Калин Петров Калчев, д.м.

Резервен външен член:

Проф. д-р Иван Щерев Донев, д.м.

С благодарности към:

Доц. д-р Елеонора Димитрова, д.м., научен ръководител,

Проф. д-р Иван Донев, д.м.,

Проф. д-р Савина Хаджидекова, д.м., генетик

Доц. д-р Свитлана Бачурска, патолог

Д-р Мила Петрова, д.м., колегите от МБАЛ”Надежда и от Клиниката по Онкология от УМБАЛ”Св. Марина” и на семейството ми.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.05.2026г в електронна среда на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Библиотеката на Медицински университет – Варна и на интернет страницата на МУ (mu-varna.bg)

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения / 4

I. УВОД / 5

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ / 7

1. Цел / 7
2. Задачи / 7

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ / 8

1. Материали / 8

- 1.1 Материална база за реализиране на дисертацията / 8
- 1.2 Пациентска популация / 8

2. Методи / 8

- 2.1 Включващи критерии / 8
- 2.2 Изключващи критерии / 9
- 2.3 Демографски и клинични данни на пациентите включени в медицинската история / 9
 - 2.3.1 Демографски данни / 9
 - 2.3.2 Клинични данни / 9
 - 2.3.3 Данни за онкологичното заболяване / 9
- 2.4 Стадиране на заболяването-TNM / 10
- 2.5 Образна диагностика и оценка на терапевтичен отговор / 13
- 2.6 Генетични и патоморфологични изследвания / 13
- 2.7 Статистически методи / 14

IV. РЕЗУЛТАТИ / 16

1. Характеристика на включените в проучването пациенти / 16
2. Честота на PIK3CA мутацията в изследваната популация и сравнението ѝ спрямо тази, докладвана от The Cancer Genome Atlas-USA / 20
3. Зависимост между наличие на PIK3CA мутация и някои клинично-патологични характеристики на пациентите / 21
4. Връзката между PIK3CA - мутационния статус и преживяемостта без прогресия и общата преживяемост / 25

V. ДИСКУСИЯ / 29

VI. ИЗВОДИ / 31

VII. ПРИНОСИ / 32

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД / 33

Използваани съкращения

На латиница:

AKT1 - protein kinase B
AJCC - American Joint Committee on Cancer
ATM - Ataxia-telangiectasia mutated
BRCA1/2 - Breast Cancer gene 1/2
CDH1 - Cadherin-1
CDK4/6 - Cyclin-dependent Kinase 4/6
CHEK - checkpoint kinase
DCIS - Ductal carcinoma in-situ
DFS - Disease Free Survival
ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ESR1 - Estrogen Receptor 1
FFPE - Formalin-fixed paraffin-embedded
GLOBOCAN - Global Cancer Statistics
HER2 - Human Epidermal Receptor
HR - Hormone Receptor
HR - Hazard ratios
mTOR - Mammalian target of rapamycin
NGS - Next generation sequencing
NF1- Neurofibromin
OS - Overall Survival
PALB2 - Partner and localizer of the BRCA2 gene
PARP - Poly (ADP-ribose) Polymerase
PIK3CA - Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PFS - progression free survival
PTEN - Phosphatase and Tensin Homolog
RB1 - retinoblastoma protein
RECIST – response evaluation criteria in solid tumours
RT-PCR - reverse transcription polymerase chain reaction
STK11 - Serine/Threonine Kinase 11
TCGA -The Cancer Genome Atlas-USA
TNM - Tumor, Node, Metastasis
TP53 - Tumor protein p53

На кирилица

ДНК - Дезоксирибонуклеинова киселина
ЕТ- ендокринна терапия
КТ – компютърна томография
ЛТ – лъчетерапия
ОП- обща преживяемост
ПЕТ/КТ - Позитрон-емисионна томография с компютър-томография.
ПБП – преживяемост без прогресия
РГ – рак на гърдата
РМЖ – рак на млечната жлеза
ХТ – химиотерапия
ЦКС-целотелесна костна сцинтиграфия

I. УВОД

Ракът на млечната жлеза е едно от най-честите онкологични заболявания сред жените в световен мащаб (24.5% от всички онкологични заболявания по данни на GLOBOCAN за 2020г), което го прави и социално значимо заболяване. Той се диагностицира по-често в ранен стадий, поради подобрената диагностика и организираниите скринингови програми сред рисковите групи от населението. В тези програми в някои държави се включват цели семейства, членовете на които са носители на патологични мутации, за които се знае, че риска от развитие на неоплазии е много по-висок от индивидите в общатата популация. Най-често срещаните мутации в тази група са BRCA1/2, CHEK, PALB2, PTEN, TP53, STK11, NF1, ATM, CDH1.

Карциномът на млечната жлеза е хетерогенно заболяване, което към момента може да се подраздели в няколко основни групи според статуса на хормоналните рецептори и експресията на HER2 рецептора. Допълнително за определяне биологията на тумора, неговата агресивност и отговор към прилаганите терапии, важна роля играят хистологичния вариант, степента на диференциация, наличието на патогенни мутации (*BRCA1/2, PIK3CA, ESR, RB1*).

Въпреки подобрената диагностика и лечение на това социално значимо заболяване, все още има случаи, при които заболяването се диагностицира в метастазирал стадий. Целта при тези пациенти е удължаване на живота при запазване добро качество на живот. Съвременното лечение на рака на млечната жлеза в метастазирал стадий цели прилагане на лекарствени молекули, които да таргетират определени активирани пътища или нарушени механизми на регулация в злокачествено трансформираниите клетки и по този начин прилаганото лечение да има максимално добър терапевтичен ефект съчетан с минимални странични действия. Такива таргети са наличие на позитивни хормонални рецептори и приложение на ендокринна терапия +/- CDK4/6 инхибитори, при доказан HER2 позитивен статус- анти HER2 терапия, наличието на BRCA 1/2 мутации и съответно прилагането на PARP-инхибитори, активиране на mTOR-пътя и приложение на mTOR инхибитори, при активация на PI3K/AKT/mTOR пътя –AKT инхибитори, които са все още са в процес на развитие.

PI3K-инхибиторите навлязоха от скоро в нашата рутинна практика. Наличието на *PIK3CA* мутация се смята, че е не само предиктивен, но и прогностичен фактор при пациентите с HR(+),HER2(-) метастазирал рак на млечната жлеза. Установяването ѝ сред тази популация от пациенти би ни насочило катъв терапевтичен подход да имаме, както и би могло да прогнозира отговора към провежданата терапия. Често тези пациенти развиват резистентност към прилаганата ендокринна терапия. Ето защо *PIK3CA* мутационният статус трябва да се изследва рутинно възможно най-рано след диагностицирането на HR(+),HER2(-) рак на гърдата в метастазирал стадий.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. ЦЕЛ

Целта на дисертационния труд е да се определи честотата на *PIK3CA* мутацията в популацията от български пациенти с хормонпозитивен HER2 негативен метастазирал карцином на гърдата и да се сравни с честотата на разпространението ѝ в световен мащаб, както и да се изследва и сравни PFS и OS според *PIK3CA* мутационния статус на пациентите лекувани с първа линия ЕТ, като монотерапия или в комбинация със CDK4/6-инхибитор. Допълнителна цел е установяването на връзка между основните клиничко-патологични характеристики и *PIK3CA*-статуса

2. ЗАДАЧИ

2.1 Селектиране на пациенти в метастазирал стадий с хормонпозитивен HER2 негативен РМЖ.

2.2 Да се установи честотата на *PIK3CA* мутацията сред селектираните пациенти чрез изследване на туморна тъкан от първичния тумор или метастаза. Сравнение на резултатите с тези от базата данни на The Cancer Genome Atlas-USA.

2.3 Да се изследва корелацията между мутационния статус и клиничко-патологични характеристики като възраст, менопаузален статус, вид на метастазите, вид на адювантната ЕТ и вид на изследвания материал.

2.4 Да се анализира връзката между наличието на *PIK3CA*- мутация и дигностицирането на пациентите в по-напреднал стадий при диагнозата.

2.5 Да се определи, дали има връзка между наличието на *PIK3CA* –мутация и развитието на първична ендокринна резистентност по отношение на приложената ЕТ като първа линия за метастазирало заболяване.

2.6 Да се анализира, дали наличието на *PIK3CA* –мутация повлиява ефективността на ендокринната терапия, приложена като 1-ва линия и дали има отношение към общата преживяемост.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. МАТЕРИАЛИ

1.1 Материална база за реализиране на дисертацията

Подборът на пациенти за дисертационният труд беше реализиран в три Клиники по Онкология в България:

- МБАЛ"Надежда" София,
- УМБАЛ „Св.Марина” Варна,
- Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда София.

Подготовката на хистологичните препарати за анализ беше извършен в Отделението по обща и клинична Патология в УСБАЛО София и в Отделението по Клинична Патология към Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда София.

Генетичният анализ беше проведен в Лабораторията по Генетика към МБАЛ"Надежда".

1.2 Пациентска популация

Беше проведено ретроспективно, мултицентрично проуване в периода м.01.2016г. – м.11.2022г. Бяха включени 250 пациенти с de novo метастазирал хормонпозитивен, HER2 негативен карцином на гърдата или такива, прогресирали след като са били първоначално диагностицирани в раннен стадий на заболяването. Всички са били лекувани с първа линия ендокринна терапия. Разпределението по центрове е както следва – 141 пациенти от МБАЛ"Надежда" София, 51 пациенти от УМБАЛ „Св.Марина” Варна и 58 пациенти от Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда София. При всички пациенти е проведено инициално стадиране с образно изследване – КТ +/- ЦҚС или ПЕТ/КТ.

2. МЕТОДИ

2.1 Включващи критерии

- Възраст > 18 години
- ECOG PS ≤ 2 според AJCC, като над 90% от пациентите бяха в перформънс статус 0 и 1.
- Хистологично доказан HR(+), HRE2(-) метастазирал или локално авансирал неоперабилен РГ.
- Подписали информирано съгласие
- Наличие на хистологичен препарат с достатъчно туморна тъкан за провеждане на генетичен анализ с RT-PCR
- Стартирали терапия за метастазирало заболяване – химиотерапия или ЕТ

- Може да са провели терапия в адювантен или неoadювантен аспект – ХТ,ЛТ и ЕТ

2.2 Изключващи критерии

- Възраст < 18 години
- ECOG PS >2 според AJCC
- Неподписали информирано съгласие
- Непровеждащи лечение за метастазирало заболяване

2.3 Демографски и клинични данни на пациентите включени в медицинската история

2.3.1 Демографски данни:

- Имена
- Дата на раждане
- Пол
- Възраст
- Възраст при диагнозата
- Дата на смърт, ако пациентът е починал

2.3.2 Клинични данни

- Анамнеза
- Менопаузален статус
- Придружаващи заболявания
- ECOG PS

2.3.3 Данни за онкологичното заболяване:

- Стадий на заболяването при диагнозата – TNM
- Степен на диференциация на тумора (G), стойност на Ki-67
- Имунохистохимично изследване на тумора
- Използвана образна диагностика при стадирането и рестадирането- КТ, Целотелесна костна сцинтиграфия, ПЕТ/КТ - оценка по RECIST 1.1
- Продължителност и вид на адювантното ендокринно лечение
- Период между приключване на адювантната ЕТ и прогресията на заболяването
- Приложение на адювантна/неoadювантна ХТ
- Вид метастази
- Дата на включване на първа линия на терапия за метастазирало заболяване

- Вид, брой и продължителност на терапиите проведени за метастазирало заболяване
- Свободна от заболяване преживяемост (DFS)
- Свободна от прогресия приживяемост (PFS)
- Обща преживяемост (OS)

2.4 Стадиране на заболяването – TNM

Стадирането на онкологичното заболяване на пациентите беше проведено спрямо TNM – класификацията. Класификацията е разработена и се поддържа от Union for International Cancer Control (UICC) и American Joint Committee on Cancer (AJCC). Актуалната версия, която използваме за стадиране на солидните тумори е осмата ревизия от 2017г. (Таб.1, 2, 3 и 4)

Таблица 1 - TNM класификация, 8-мо издание, 2017 г.

T – първичен тумор	
TX	Първичният тумор не може да бъде установен
T0	Липсва първичен тумор
Tis - DCIS	Дуктален карцином in situ
Tis - Paget	Болест на Paget, НЕ свързана с инвазивен карцином и/или карцином in situ (DCIS) в подлежащия паренхим на гърдата. Карциноми в паренхима на гърдата свързани с болестта на Паджет се категоризират въз основа на размера и характеристиките на паренхимната болест, въпреки че наличието на болест на Паджет все пак трябва да се отбележи.
T1	Тумор ≤ 20 мм в най-големия си диаметър
T1mi	Тумор ≤ 1 мм в най-големия си диаметър
T1a	Тумор >1 мм , но ≤ 5 мм в най-големия си диаметър (измерване между >1мм до 1.9мм се закръгля на 2мм)
T1b	Тумор >5 мм , но ≤ 10 мм в най-големия си диаметър
T1c	Тумор >10 мм , но ≤ 20 мм в най-големия си диаметър
T2	Тумор >20 мм , но ≤ 50 мм в най-големия си диаметър
T3	Тумор >50мм в най-големия си диаметър
T4	Тумор от всякакъв размер с директно разпространение към гърдната стена и/или към кожата (разязвяване или наличие на макроскопски нодули)

T4a	Ангажиране на гръдната стена. Ангажирането на пекторалния мускул без ангажиране на гръдна стена не се класифицира като T4.
T4b	Язва и/или ипсилатерални макроскопични сателитни възли и/или оток (включително peau d'orange) на кожата, който не отговарят на критериите за инфламаторен карцином
T4c	Едновременно се срещат T4a и T4b
T4d	Инфламаторен карцином

Таблица 2 – TNM класификация, 8-мо издание, 2017 г.

N – регионални лимфни възли	
NX	Регионалните лимфни възли не могат да бъдат определени (напр. Предварително отстранени)
N0	Не са установени ангажирани лимфни възли или са изолирани само туморни клетки (не повече от 0.2мм)
N0(i+)	Изолирани само туморни клетки (не повече от 0.2мм) в регионалните лимфни възли
N0(mol+)	Позитивен резултат при RT-PCR, но без данни за изолирани туморни клетки
N1	Микрометастази или метастази в 1–3 аксиларни лимфни възела и/или при клинично отрицателни интрамамарни лимфни възли има данни за микрометастази или макрометастази от биопсия на сентинелни лимфни възли
N1mi	Микрометастази (приблизително 200 клетки, по-големи от 0,2 мм, но нито една по-голяма от 2,0 мм)
N1a	Метастази в 1–3 аксиларни лимфни възли, най-малко един с метастази по-големи от 2,0 мм
N1b	Метастази в ипсилатерални вътрешни мамарни сентинелни лимфни възли, с изключение, когато има само изолирани туморни клетки
N1c	Комбинация от N1a и N1b
N2	Метастази в 4–9 аксиларни лимфни възли или положителни ипсилатерални интрамамарни лимфни възли установени чрез образно изследване при липса на метастази в аксиларните лимфни възли
N2a	Метастази в 4–9 аксиларни лимфни възли (поне един с туморен депозит по-голям от 2,0 mm)

N2b	Метастази в клинично установени вътрешни мамарни лимфни възли със или без микроскопско потвърждение и патологично отрицателни аксиларни възли
N3	Метастази в 10 или повече аксиларни лимфни възли или в инфраклавикуларни (ниво III аксиларни) лимфни възли или позитивни ипсилатерални интрамамарни лимфни възли доказани чрез образна диагностика при наличие на едно или повече положителни нива I, II на аксиларни лимфни възли или в повече от три аксиларни лимфни възела и микрометастази или макрометастази от сентинелна лимфна биопсия при клинично отрицателни ипсилатерални интрамамарни лимфни възли или в ипсилатерални надклавикуларни лимфни възли
pN3a	Метастази в 10 или повече аксиларни лимфни възли (най-малко един туморен депозит по-голям от 2,0 mm); или метастази в инфраклавикуларни (аксиларно ниво III лимфни) възли
pN3b	pN1a или pN2a при наличие на cN2b (положителен вътрешен мамарен лимфен възел установен чрез образна диагностика) или pN2a при наличие на pN1b
pN3c	Метастази в ипсилатералните супраклавикуларни лимфни възли

Таблица 3 – TNM класификация, 8-мо издание, 2017 г.

M– далечно метастазиране	
M0	Без клинични или рентгенографски данни за далечни метастази
cM0(i+)	Без клинични или рентгенографски данни за далечни метастази в присъствието на туморни клетки или туморни депозити не по-големи от 0,2 mm, установени микроскопски или чрез молекулярни техники в циркулиращата кръв, костния мозък или друга нерегионална нодална тъкан при пациент без симптоми или признаци на метастази
cM1	Установени далечни метастази чрез клинични и рентгенографски методи

pM1	Всякакви хистологично доказани метастази в отдалечени органи или нерегионални възли метастази над 0,2 мм
-----	--

Таблица 4 – TNM класификация, 8-мо издание, 2017 г.

Стадий	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I A	T1	N0	M0
I B	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
II A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
II B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
III A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
III B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
III C	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

2.5 Образна диагностика и оценка на терапевтичен отговор

При всички пациенти е проведено инициално стадиране с компютърна томография на гръден кош и корем ± Костна сцинтиграфия или ПЕТ/КТ, след което е провеждано рестадиране на всеки 4-6 месеца. Терапевтичният отговор е оценяван по RECIST 1.1 критериите, който може да е пълен отговор, частичен отговор, прогресия на заболяването и стабилно заболяване.

- Пълен отговор – изчезване на всички лезии, патологичните лимфни възли трябва са с редуцирани размери < 10 мм в късия диаметър и да няма нови лезии.

- Частичен отговор - Намаляване с поне 30% на сумата от най-дългите диаметри на таргетните лезии спрямо изходното ниво

- Прогресия на заболяването – поява на нова лезия или поне 20% и 5мм абсолютно увеличаване в размера на сумата от най-дългите диаметри на таргетните лезии спрямо най-малката сума измервана някога при пациента.

- Стабилно заболяване – не покрива критериите за частичен отговор или прогресия на заболяването.

2.6 Генетични и патоморфологични изследвания

За целта на проекта бяха изследвани 250 парафинови блокчета, предоставени от пациентите участващи в проекта. Хистологичните препарати бяха от първичния тумор или от метастаза.

Първият етап от обработката на препаратите включваше микродисекция на формалин-фиксираните препарати и подготвяне на срезове с дебелина 5 микрометра, след което беше проведено стандартно оцветяване с хематоксилин и еозин, за да се установят участците с най-висока концентрация на туморни клетки. Вторият етап от изследването включва генетичния анализ. ДНК беше изолирана от микродисекцираните препарати чрез QIAamp® DSP DNA FFPE tissue kit. Китът QIAamp DSP DNA FFPE използва утвърдена технология QIAamp MinElute за пречистване на геномна ДНК от формалин-фиксираните (FFPE) тъкани. Комплектът съчетава селективно свързващи свойства на мембрана на силициева основа с гъвкави обеми на елуиране между 20 и 200 µl. Използват се специални условия на лиза, за да се освободи ДНК от тъканните срезове и да се преодолеят инхибиторните ефекти, причинени от формалиново свързване на нуклеиновите киселини. Процедурата се състои от 6 стъпки - отстраняване на парафина, лиза, нагряване, свързване, измиване и елуиране. Парафинът се разтваря в ксилол и се отстранява. Пробата се лизира при денатуриращи условия с разграждане на протеиназа К. Инкубацията при 90°C обръща свързването с формалина, след което ДНК се свързва с мембраната и замърсителите се отмиват. ДНК се елуира в буферен АТЕ и веднага е готова за употреба в реакции на амплификация, за което беше използван qPCR анализ в реално време, за да се търсят 11 мутации в *PIK3CA* гена, по-специално в екзони 7, 9 и 20. Изследванияте мутации бяха - p.C420R (екзон7), p.E542K, p.E545A, p.E545D [c.1635G > само T], p.E545G, p.E545K, p.Q546E и p.Q546R (екзон 9) и p.H1047L, p.H1047R и p.H1047Y (екзон 20). Роторният ген QMDx 5plex HRM беше използван за автоматизиране на процеса за детекция и амплификация.

2.7 Статистически методи

2.7.1 Демографските данни бяха представени с помощта на описателни статистически методи - честоти, проценти, медиани, средни стойности и стандартни отклонения.

2.7.2 Връзките между наличието на *PIK3CA* мутации и различни клиникопатологични параметри на пациентите са оценени с помощта на Mann–Whitney U –тестът и χ^2 -тестът (Chi-square test). Mann–Whitney U –тестът е непараметричен тест, чрез който се сравняват две независими групи, когато

разпределението не е нормално, а χ^2 -тестът се използва за търсене на връзка между две качествени променливи.

2.7.3 Кривите на преживяемост са конструирани с помощта на Kaplan–Meier метода, а разликите са оценени с помощта на log-rank теста. Това е непараметричен тест, който се използва за сравняване на преживяемостта в две или повече групи.

2.7.4 Propensity matching score анализ беше използван за оеднаквяване на двете сравнявани групи при изчисляване на свободната от прогресия преживяемост. Чрез него се цели да се намали повлияването при селекцията на пациентите.

2.7.5 За изчисляването на HR (Hazard ratios) и 95% CI (confidence intervals) е използван Cox proportional-hazards regression model. Това е регресионен модел, използван за изследване на връзката между времето на преживяемост на пациентите и една или повече предикторни променливи. P- value показва, дали нулевата хипотеза е вярна. Стойността на p- value по-малка от 0,05 се приема за статистически значима. Данните бяха сортирани и анализирани с помощта на SPSS версия 23 и EZR.

IV. РЕЗУЛТАТИ

В проучването бяха изследвани 250 пациенти с метастатичен HR(+)/HER2(-) рак на гърдата, диагностицирани и лекувани в периода между януари 2016 г. и ноември 2022 г. в три болници в България (МБАЛ "Надежда" - София, УМБАЛ "Света Марина" - Варна, МБАЛ "Токуда"- София). Анализът на данните беше ретроспективен. Всички пациенти предоставиха хистологични препарати за изследване, след като подписаха информирано съгласие. Част от пациентите са диагностицирани в метастазирал стадий, а останалите в ранен стадий, но след това са прогресирали. Всички пациенти са получили първа линия на терапия.

1. Характеристика на включените в проучването пациенти -Таб.5

Хактеристика	Брой	Процент
Брой пациенти	250	100%
Пол		
<i>мъже</i>	1	0.4%
<i>жени</i>	249	99.6%
Вид на метастазите		
<i>Висцерални</i>	147	58.8%
<i>Само кости</i>	103	41.2%
Стадий при началната диагноза		
<i>Метастатичен</i>	117	46.8%
<i>Локализиран</i>	133	53.2%
Използван хистологичен препарат		
<i>Архивна тъкан</i>	202	80.8%
<i>Скорошна биопсия</i>	48	19.2%
Получили адювантна/неoadювантна химиотерапия		
<i>Да</i>	108	43.2%
<i>Не</i>	142	56.8%
Вид адювантна ЕТ		
<i>Тамоксифен</i>	42	34.7%
<i>Ароматазен инхибитор</i>	73	60.3%
<i>Тамоксифен+Ароматазен инхибитор</i>	6	5%
Продължителност на адювантната ЕТ		
<i>Прогресия < 2 години след стартирането</i>	42	34.7%
<i>Прогресия > 2 години < 5 години след стартирането</i>	33	27.3%
<i>Прогресия < 1 година след приключването на адювантната ЕТ</i>	11	9.1%
<i>Прогресия > 1 година след приключването на адювантната ЕТ</i>	35	28.9%

Таб.6 Клинико-патологични данни на пациентите.

Разпределението по пол е в полза на жените, като от включените 250 пациенти само един е от мъжки пол, останалите са от женски пол. (Фиг.13)



Фиг.13 Разпределение на пациентите по пол.

Според мястото на метастазиране, преобладават пациентите с висцерални метастази 58.8% (N=147) спрямо тези само с костни метастази - 41.2% (N=103). (Фиг.14)



Таб.14 Разпределение на пациентите според вида на метастазите.

В проекта са включени пациенти само в четвърти стадий, но част от тях са били в локализиран стадий при диагнозата, след което са прогресирали с появата на метастази. От всички пациенти 46.8% (N=117) са били с de novo

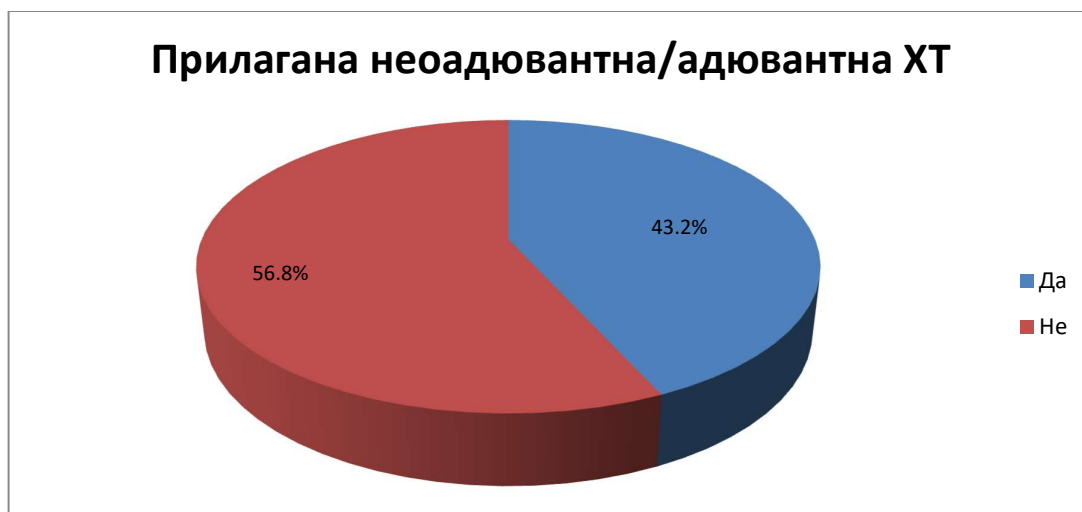
метастазирало заболяване, а 53.2% (N=133) са били инициално диагностицирани в ранен стадий, след което са метастазирали. (Фиг.15)



Фиг. 15 Стадий при диагнозата

Използваните хистологични препарати са изработени при 80.8% (N=202) от архивна тъкан и при 19.2% (N=48) от скорошно взета биопсия. (таб.6)

Според това, дали пациентите са получавали адювантна/неoadювантна химиотерапия преобладава групата, която не е получила химиотерапия съответно 56.8% (N=142), а 43.2% (N=108) са получили. (Фиг.16)



Фиг. 16 Разпределение на пациентите според това, дали са получавали неoadювантна/адювантна химиотерапия.

Според вида на получената адювантна ендокринна терапия, пациентите се разпределят в три групи – съответно лекувани с ароматазен инхибитор 60.3% (N=73), с тамоксифен 34.7% (N=42) и такива получили последователна терапия с ароматазен инхибитор и тамоксифен 5% (N=6). (Фиг.17)



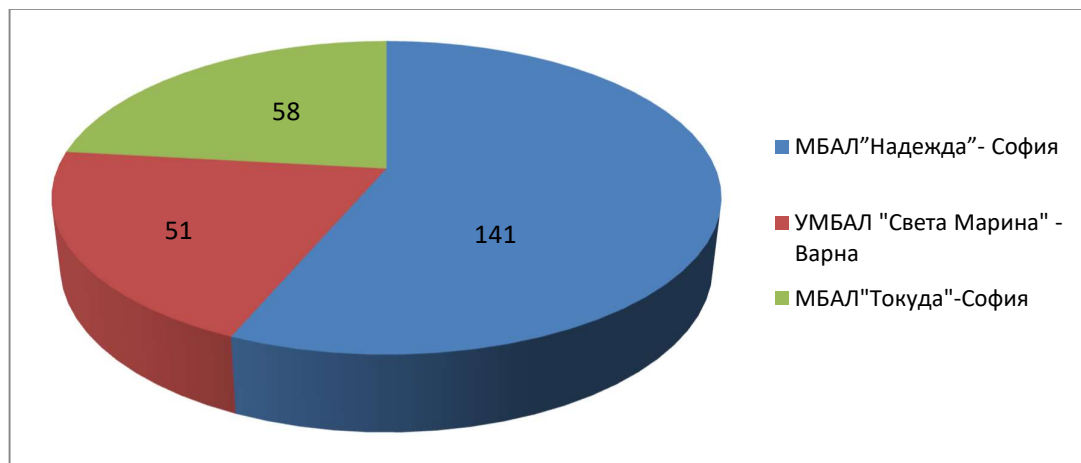
Фиг.17 Разпределение на пациентите спрямо вида на получената адювантна ЕТ.

Пациентите са разпределени в 4 групи в зависимост, кога е настъпила прогресията на заболяването спрямо провежданата адювантна ендокринна терапия. При 34.7% (N=42) е установена прогресия преди втората година от стартирането ѝ, 27.3% (N=33) са прогресирали между втората и петата година, при 9.1% (N=11) е установена прогресия по-малико от година след приключването на ЕТ, а при 28.9% (N=35) прогресията е настъпила повече от година след приключването на адювантната ЕТ. (Фиг.18)



Фиг. 18 Разпределение на пациентите спрямо момента на прогресия по време на адювантна ЕТ.

Разпределението на пациентите според това в коя болница са били лекувани е следното : 141 пациента в МБАЛ"Надежда"- София, 51 пациента в УМБАЛ "Света Марина" - Варна , 58 пациента в МБАЛ "Токуда"- София. (Фиг.19)



Фиг.19 Разпределение на пациентите в зависимост къде са лекувани.

2. Честота на *PIK3CA* мутацията в изследваната популация и сравнението ѝ спрямо тази, докладвана от *The Cancer Genome Atlas-USA*

От включените 250 пациенти наличие на *PIK3CA* мутация беше установено при 29.2% (N=73) и съответно 70.2% (N=177) нямаха мутация. Полученият резултат не се различава от този, докладван по литературни данни в световен мащаб, където честотата на мутацията е в диапазона 30-40%. Разпределението на мутациите според това, в кой екзон се намират е следното – 39.7% в екзон 9, 54.8% в екзон 20 и 5.5% едновременно в два екзона. Най често срещаната муция е H1047R в 20-ти екзон съответно при 46.5% от пациентите, следвана от E545K при 21.9 %, E542K при 15%, H1047L при 6.8%, E545G при 1.4% , H1047Y при 1.4%, Q546R при 1.4%. Наличието на мутации засягащи два екзона се наблюдаваше при четири пациента. (Фиг.20)



Фиг.20 Разпределение на пациентите спрямо това в кой екзон е установена мутацията (А) и спрямо това, дали се открива мутация и какъв е вида мутация (Б).

Резултатите, които получихме бяха сравнени в базата данни на TCGA (The Cancer Genome Atlas-USA) дата 04.01.2023г. TCGA е национална програма стартирана 2006, която има за цел, чрез високо технологични методи за генетичен анализ (NGS), да провежда генетични изследвания на отделни мутации до секвениране на целия човешки геном, събирането на база данни и статистическа обработка с цел подобряване диагностиката и лечението на онкологичните заболявания, както и лесен достъп до информацията. Бяха подбрани 933 пациента със сходна характеристика на пациентите от нашия проект, а именно пациенти с хормонпозитивен, HER2 негативен РМЖ в метастазирал стадий. При сравнението на двете кохорти пациенти се оказва, че няма статистически значима разлика между тях ($p=0.10$). (Таб.7)

	% (BG) N=250	%(TCGA) N=933	P-value (Chi-squared test)
Честота на PIK3CA мутацията	29.2	34.8	0.10

Таб. 7 Chi-squared test за сравнение на пациентите от проекта с тези от TCGA.

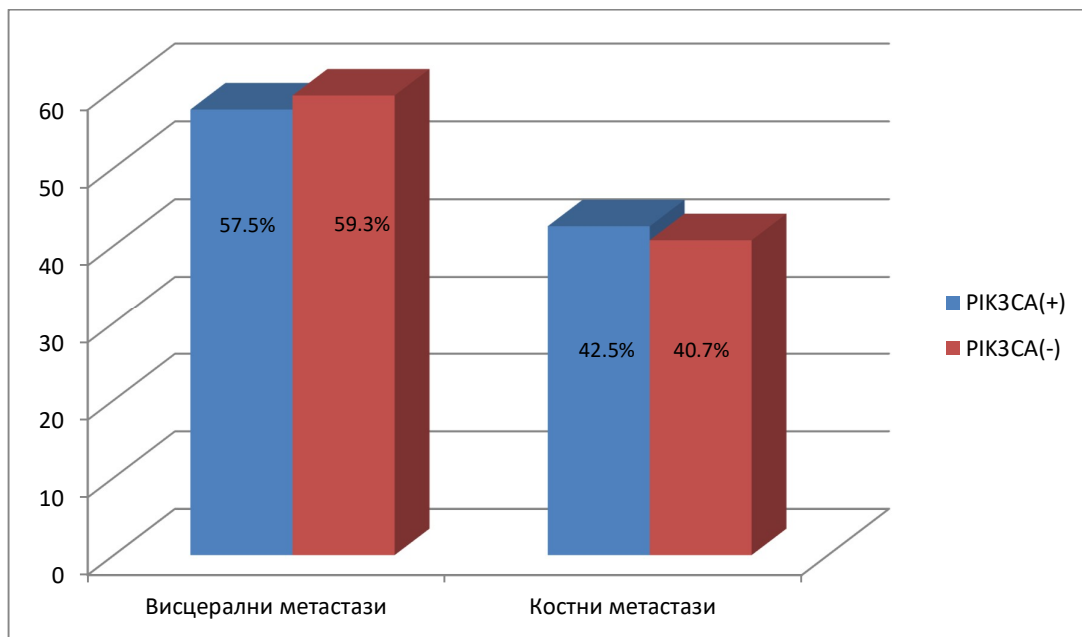
3. Зависимост между наличие на PIK3CA мутация и някои клиничко-патологични характеристики на пациентите. (Таб.8)

	PIK3CA (+) (N=73)	PIK3CA (-) (N=177)	P-value
Възраст (mean \pm SD)	57.6 \pm 11.6	56.5 \pm 12.6	0.522
Менопаузален статус			0.915
Пременопаузални, n (%)	11 (15.3)	28 (15.8)	
Постменопаузални, n (%)	61 (84.7)	149 (84.2)	

Вид на метастазите			0.794
<i>Висцерални, n (%)</i>	42 (57.5)	105 (59.3)	
<i>Само костни, n (%)</i>	31 (42.5)	72 (40.7)	
Стадий при началната диагноза			0.003
<i>Метастатичен, n (%)</i>	45 (61.6)	72 (40.7)	
<i>Локализиран, n (%)</i>	28 (38.4)	105 (59.3)	
Използван хистологичен препарат			0.496
<i>Архивна тъкан, n (%)</i>	57 (78.1)	145 (81.9)	
<i>Скорошна биопсия, n (%)</i>	16 (21.9)	32 (18.1)	
Получили адювантна/неoadювантна химиотерапия			0.034
<i>Да, n (%)</i>	24 (32.9)	84 (47.5)	
<i>Не, n (%)</i>	49 (67.1)	93 (52.5)	
Вид адювантна ЕТ			0.491
<i>Тамоксифен, n (%)</i>	7 (25.9)	35 (37.2)	
<i>Ароматазен инхибитор, n (%)</i>	18 (66.7)	55 (58.5)	
<i>Тамоксифен+Ароматазен инхибитор, n (%)</i>	2 (7.4)	4 (4.3)	
Продължителност на адювантната ЕТ			0.013
<i>Прогресия < 2 години след стартирането, n (%)</i>	8 (12.3)	34 (23.1)	
<i>Прогресия > 2 години < 5 години след стартирането, n (%)</i>	5 (7.7)	28 (19)	
<i>Прогресия < 1 година след приключването на адювантната ЕТ, n (%)</i>	2 (3.1)	9 (6.1)	
<i>Прогресия > 1 година след приключването на адювантната ЕТ, n (%)</i>	12 (18.5)	23 (15.6)	
<i>Отказали адювантна ЕТ n (%)</i>	38 (58.4)	53 (36.2)	

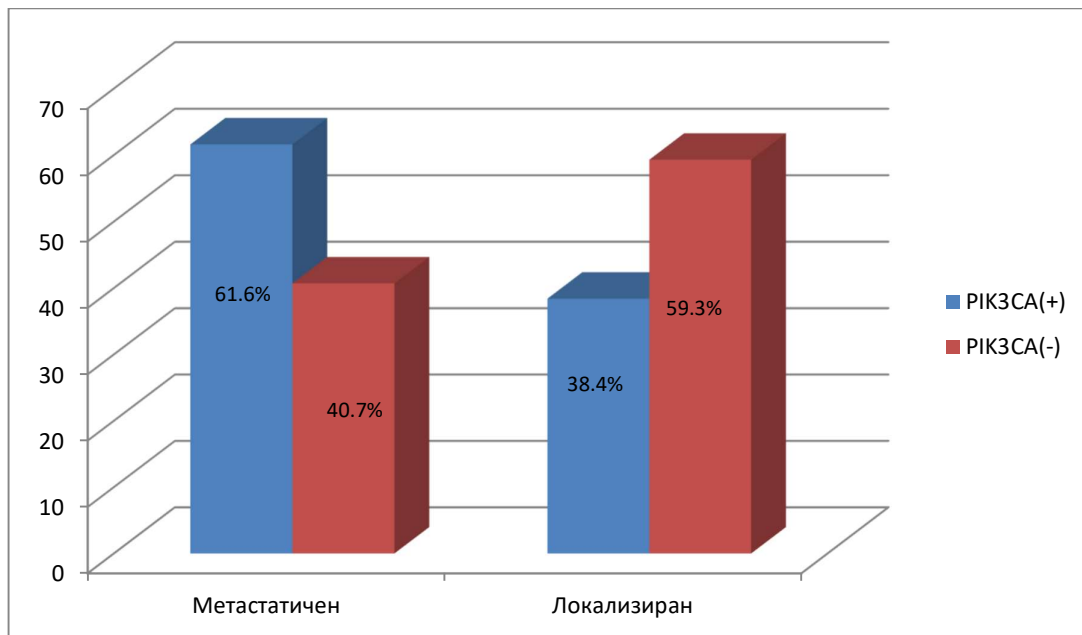
Таб.8 Връзка между клинично-патологичните характеристики на пациентите и PIK3CA статуса

Средната възраст в групата с PIK3CA мутация 57.6 ± 11.6 не се различава статистически от тази в групата без мутация 56.5 ± 12.6 ($p= 0.522$). По отношение на менопаузалния статус, разпределението в двете групи е подобно, съответно пременопаузалните пациентки са 15.3% в групата с мутация и 15.8% в тази без мутация, а постменопаузални са 84.7% в PIK3CA позитивната група и 84.2% в другата група ($p= 0.915$). (Таб.8)



Фиг.21 Разпределение на пациентите по мястото на метастазиране

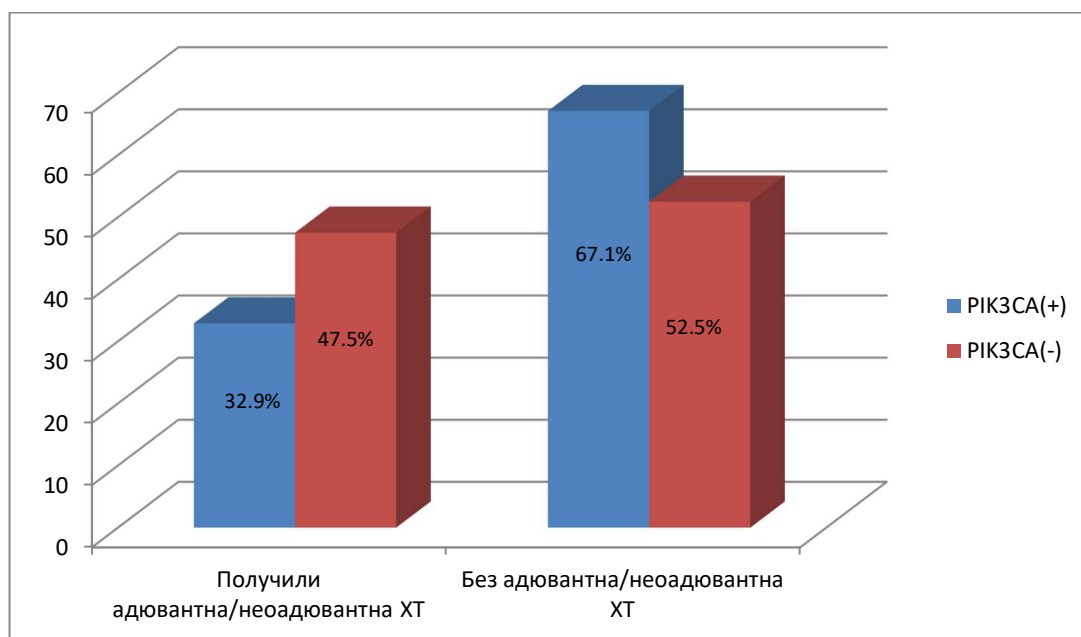
Двете групи не се различават и по това, къде са разпространени метастазите, съответно в кости или висцерални органи ($p= 0.794$). (Фиг.21)



Фиг.22 Процентно разпределение на пациентите спрямо стадия на заболяването при диагнозата.

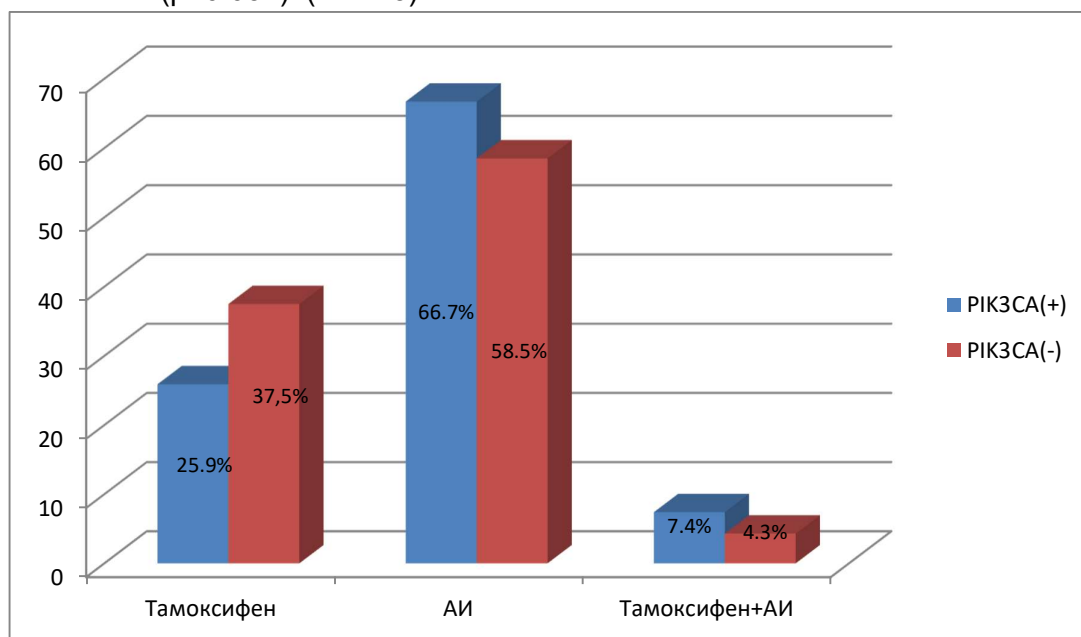
В зависимост в какъв стадий е диагностицирано заболяването беше установена статистически значима разлика в двете групи ($p= 0.003$), съответно повече пациенти са били диагностицирани в метастазирал стадий 61.6% в групата с *PIK3CA* мутация, а 59.3% от пациентите без мутация са били в ранен стадий при диагнозата. (Фиг.22) По отношение на изследвания

хистологичен препарат (архивна тъкан или скорошна бопсия) също не беше установена статистически значима разлика в двете групи ($p=0.496$). (Таб.8)



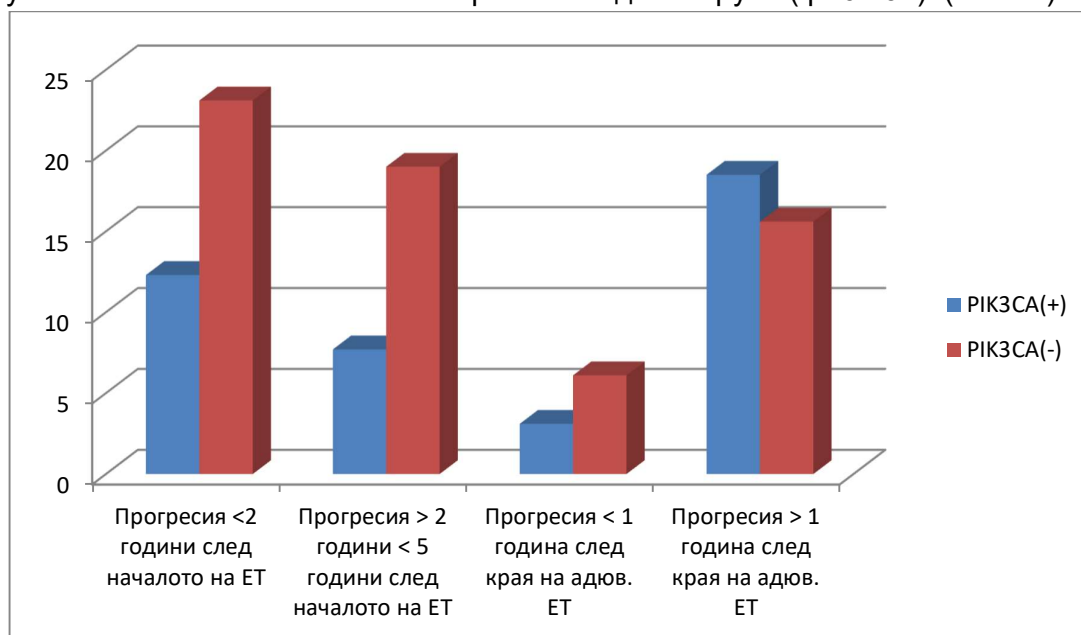
Фиг.23 Разпределение на пациентите според това, дали са получавали адювантна/неoadювантна ХТ, $p=0.034$

В кохортата без мутация повечето пациентите са получили адювантна/неoadювантна химиотерапия, докато в кохортата без мутация по-голям процент от пациентите не са получавали ХТ, като резултатите показаха статистическа значимост ($p=0.034$). (Фиг.23)



Фиг.24 Разпределение спрямо вида на адювантна ендокринна терапия. АИ-ароматазен инхибитор.

По отношение на вида на получаваната ЕТ в адювантен аспект не се установи статистически значима разлика в двете групи ($p=0.491$). (Фиг.24)



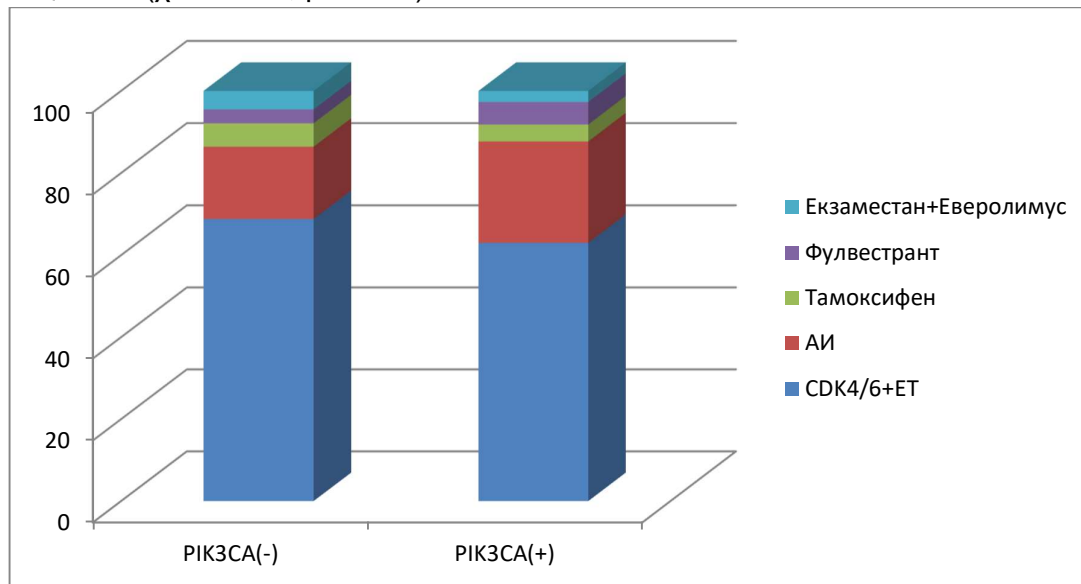
Фиг.25 Разпределение на пациентите спрямо това, кога е настъпила прогресията на адювантната ЕТ

Пациентите, които са диагностицирани в ранен стадий, които е трябвало да получат адювантна ЕТ са 212, от тях 91 пациента са отказали терапия. Останалите бяха разпределени в четири групи в зависимост кога е настъпила прогресията. В първата група са селектирани пациентите с първична ендокринна резистентност т.е тези, при които е установена прогресия преди втората година от стартирането на адювантната ЕТ. Във втората и третата са включени пациенти с вторична ендокринна резистентност, като във втората група са прогресирали между втората и петата година от стартирането на терапията, а в третата са такива прогресирали в рамките на първата година след приключването на адювантната ЕТ. Към четвъртата група принадлежат пациенти прогресирали една година след приключване на адювантната терапия. Резултатите показаха статистически значима връзка между наличието на *PIK3CA* мутация и развитието на първична и вторична резистентност ($p=0.013$). (Фиг.25)

4. Връзката между *PIK3CA* - мутационния статус и преживяемостта без прогресия и общата преживяемост.

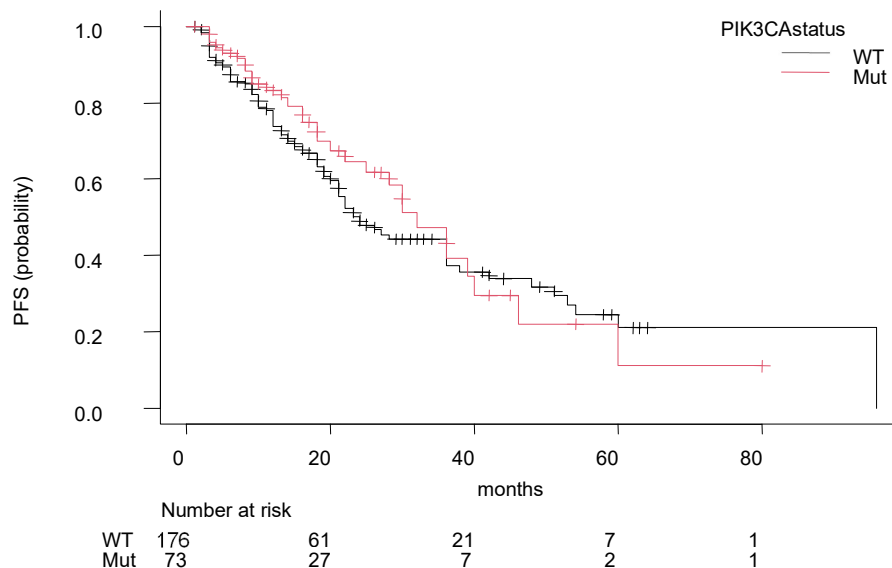
Около 67% от пациентите са получили като първа линия на терапия CDK4/6-инхибитор в комбинация с ендокринна терапия (АИ или фулвестрант), а останалите са били лекувани с тамоксифен, АИ, фулвестран или екзаместан+еверолимус. Резултатите не показаха статистически значима

разлика в между вида ЕТ използвана като първа линия в двете кохорти от пациенти ($\chi^2 = 2.76$, $p = 0.55$). Фиг. 26

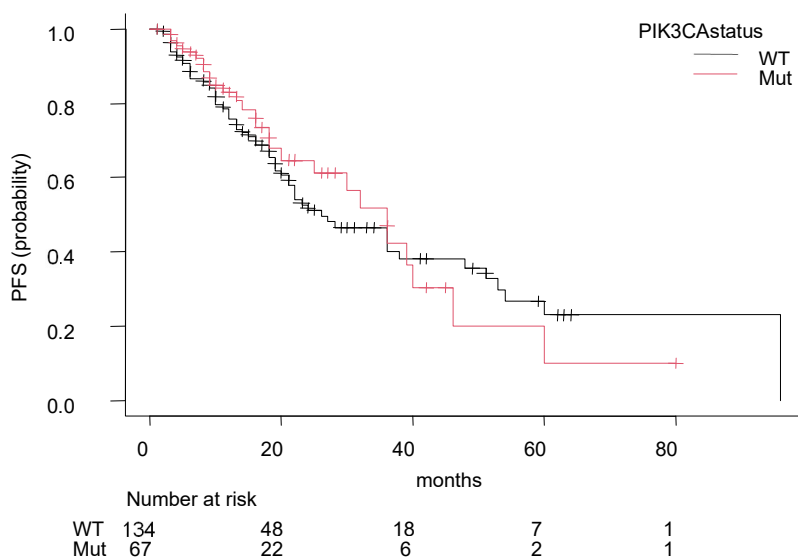


Фиг.26 Вид използвана първа линия на терапия в двете групи. ЕТ-ендокринна терапия; АИ-ароматазен инхибитор;

По отношение на преживяемостта без прогресия (ПБП) се оказа, че няма статистически значима разлика между двете групи. Средната ПБП в кохортата без мутация не беше по-дълга от тази в групата с мутация, съответно 32 месеца (95%, CI: 22–40) в *PIK3CA(+)* група сравнено с 24 месеца в групата без мутация (95%, CI: 21–36, $p = 0.45$; HR = 0.86 (95%, CI: 0.5–1.3, $p = 0.46$). (Фиг.27)

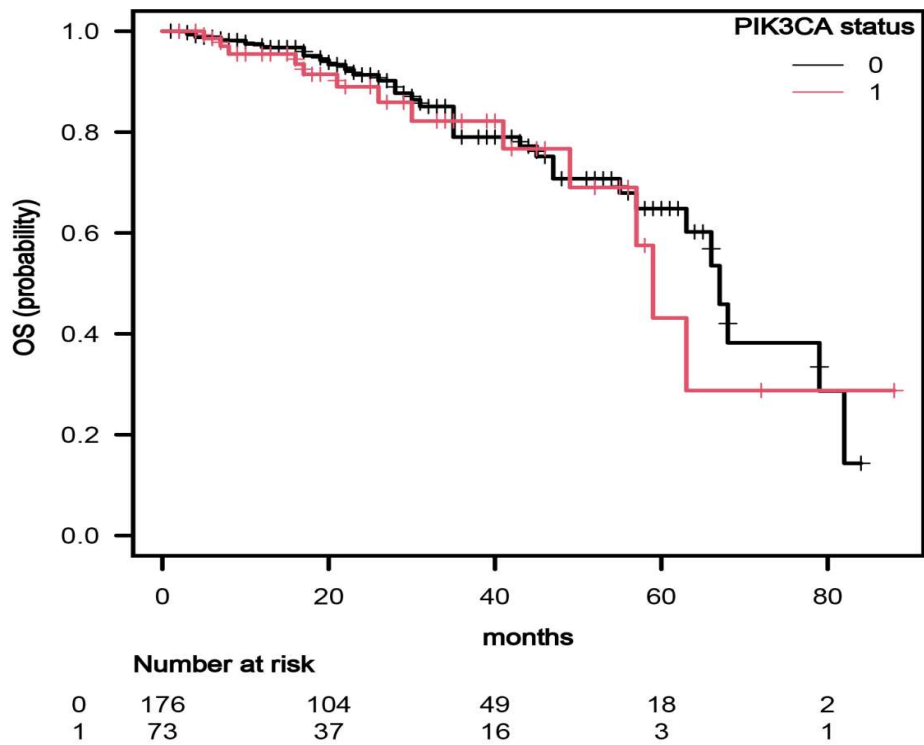


Фиг.27 Kaplan-Maier криви за разпределение на Преживяемостта без прогресия. WT-wild type (без мутация); Mut-mutation (с мутация). 32 месеца (95%, CI: 22–40) в *PIK3CA(+)* група, 24 месеца в групата без мутация (95%, CI: 21–36, $p = 0.45$; HR = 0.86 (95%, CI: 0.5–1.3, $p = 0.46$)



Фиг.28 Propensity matching score analysis за разпределение на Преживяемостта без прогресия (уеднаквяване на кохортите по вида първа линия на терапия, менопаузален статус и вид на метастазите). WT-wild type (без мутация); Mut-mutation (с мутация). 36 месеца (95%,CI: 20-40) срещу 26 месеца (95%,CI: 21-38), $p = 0.69$.

Резултатите за ПБП бяха потвърдени с използването на propensity matching score analysis, чрез който двете кохорти от пациенти бяха уеднаквени по отношение на получавана първа линия на терапия, менопаузален статус и вид на метастазите, съответно 36 месеца [95% CI: 20–40] срещу 26 месеца [95% CI: 21–38], $p = 0.69$). (Фиг.28) Прогресия на заболяването беше установена при 26 пациенти с първична ендокринна резистентност т.е. лекувани по-малко от 6 месеца с първа линия ЕТ. Пациентите с *PIK3CA* мутация с първична ендокринна резистентност бяха шест, 50% от които ($n=3$) са получавали CDK4/6 инхибитор плюс ЕТ. Пациентите без мутация и първичната ендокринна резистентност бяха двадесет, 35% от които ($n=7$) са получавали CDK4/6 инхибитор плюс ЕТ. Не беше установена статистически значима разлика между пациентите с първична ендокринна резистентност и *PIK3CA* мутационния статус, съответно 8.2% и 11.2% ($p=0.47$).



Фиг. 29 Карпан-Мајер криви на общата преживяемост (ОП) в зависимост от наличието на PIK3CA мутация. 59 месеца [95%, CI: 47–69] срещу 61 месеца [95%, CI: 55–67], [p = .60].

От проведения Cox-регресионен анализ не беше установена разлика в риска от смърт в двете кохорти пациенти. (Фиг. 29)

V. ДИСКУСИЯ

Ракът на гърдата (РГ) сред най-честите онкологични заболявания при жените в световен мащаб, както и в България, което го прави и социално значимо заболяване. Въпреки подобрената диагностика и лечение на това социално значимо заболяване, все още има случаи, при които заболяването се диагностицира в метастазирал стадий. Целта при тези пациенти е удължаване на живота при запазване добро качество на живот.

В повече от 70% от случаите РГ е хормонрецептор позитивен и отрицателен за рецептор 2 на човешкия епидермален растежен фактор (HER2). При 30%–40% от пациентите с HR(+), HER2(–) рак на гърдата, активиращи мутации са открити в *PIK3CA* гена, което го прави един от най-често срещаните мутирани гени при този вид тумори. PI3K сигналният път е ключов регулатор на клетъчния растеж, метаболизма, пролиферацията, оцеляването и инвазията. Регулацията на PI3K е от решаващо значение за запазване на геномната стабилност, химиорезистентност и оцеляване на клетките, тъй като участва в многобройната репликация на ДНК и регулирането на процесите на клетъчния цикъл. Установени са няколко генетични промени в различни пътища на туморогенезата, включително делеция на PTEN, амплификация на AKT1 и *PIK3CA* и соматични мутации в *PIK3CA* и AKT1. По-голямата част от точковите мутации в *PIK3CA* гена се намират в p110 клъстера, по-специално около две горещи точки - E542/5 във спиралата (екзон 9) и H1047R близо до каталитичния домейн (екзон 20). Тези мутации водят до промени в аминокиселините (E545K, E542K и H1047R), които повишават активността на холоензима PI3K и в резултат води до постоянното активиране на AKT. Активиращите *PIK3CA* мутации присъстват от началото на онкогенезата при РГ и обикновено не се губят или придобиват по време на клоналното развитие в по-късните фази на болестта, което предполага, че те са драйверни мутации.

От резултатите на настоящото проучване честотата на *PIK3CA* мутацията сред българските пациенти е 29.2%, което се равнява на честотата ѝ докладвана в няколко международни изследвания. Anderson и сътрудници, 2020 г. проведе системно оценяване на 572 статии и абстракти от конференции с цел определяне на разпространението на *PIK3CA* мутацията при HR(+)/HER2(–) метастазирал РГ. Въз основа на включената литература, средната честота на *PIK3CA* мутацията е 36,4%.

В нашето проучване не установихме статистически значителна разлика в средната преживяемост без прогресия (ПБП) на първа линия ET ± CDK4/6-инхибитор между пациенти с доказана *PIK3CA* мутация и тези без мутация. Подобен резултат беше получен и по отношение за общата преживяемост. Според най-новите резултати от проучвания и мета-анализи, пациентите в кохортата без мутация имат по-дълга средна ПБП от пациентите с *PIK3CA* мутация. Разликата между нашите резултати и тези докладвани в други проучвания може да се дължат на малкия брой пациенти включени в нашето

проучване и по-високия процент на пациентите с ендокринна резистентност в групата без мутация. Подобни на нашите резултати бяха докладвани след подгруповия анализ на MONARCH 2 проучването, където беше установено, че популациите с позитивна *PIK3CA* мутация и тези без налична мутация са имали сравними ПБП и ОП, което показва, че наличието на мутацията вероятно не е изиграла роля в развитието на терапевтична резистентност при пациенти, които са получавали CDK4/6-инхибитор плюс ЕТ. Друг анализ проведен от Ortega и сътр., 2020 г., наличието на *PIK3CA* мутация не е свързано с резистентността към CDK4/6 инхибиторите по отношение на ПБП. От друга страна в анализа е установено, че при пациентите, прогресирали на първа линия на терапия преди шестия месец, е по-висока честота на *PIK3CA* мутацията (46.67%), т.е. това са пациентите с първична ендокринна резистентност. В нашето проучване 26 пациента са прогресирали в рамките на шест месеца от стартирането на първа линия ендокринна терапия и не беше установена статистически значима разлика по отношение на първичната ендокринна резистентност между двете кохорти пациенти. Нашите резултати показаха и, че наличието на *PIK3CA* мутация има връзка с по-напреднал стадий при диагнозата, което предполага по-агресивен ход на заболяването при наличие на мутацията.

Въпреки установените зависимости в нашето проучване, не може да се заключи, че наличието на *PIK3CA* няма отношение към прогнозата и отговора към първа линия на ендокринна терапия, тъй като това е ретроспективно проучване с относително малък брой пациенти. Възможно е и да е имало повлияване в подбора на пациентите, тъй като не е рандомизирано проучване. По отношение на причината за смърт, при починалите пациенти, нямаме информация, дали тя е в следствие на прогресия на заболяването или без връзка с него.

Независимо от по-горе изброените ограничения, нашето проучване за пръв път изследва честотата на *PIK3CA* мутацията сред българските пациенти, както и връзката ѝ с отговора на първа линия на терапия и общата преживяемост.

В заключение, нашето изследване предлага важно разбиране на темата, обаче, поради ограничения като ретроспективния му характер и ограничения брой участници, резултатите трябва да бъдат потвърдени от проспективни проучвания с по-големи размери на извадката, преди да могат да се направят по-убедителни изводи.

VI. ИЗВОДИ

1. Не беше установена разлика в честотата на *PIK3CA* – мутацията при българските пациенти с HR(+), HER2(-) мРМЖ в сравнение с разпространението ѝ в световен мащаб
2. Не беше установена връзка между мутационния статус и клиничко-патологични характеристики като възраст, менопаузален статус, вид на метастазите, вид на адювантната ЕТ и вид на изследвания материал.
3. Беше установена статистически значима връзка между наличието на *PIK3CA* - мутация и дигностицирането на пациентите в по-напреднал стадий при диагнозата.
4. Не беше установена връзка между наличието на *PIK3CA* – мутация и развитието на първична ендокринна резистентност по отношение на приложената ЕТ като първа линия за метастазирало заболяване.
5. Резултатите показаха, че наличието на *PIK3CA* – мутация не намалява ефективността на ендокринната терапия, приложена като 1-ва линия
6. Не беше установена разлика в ОП между групата с налична *PIK3CA* – мутация и групата без мутация, т.е. наличието на мутация не води до по-кратка ОП.
7. Беше установено, че болшинството от български пациентки включени в проучването са лекувани според европейските и световни гайдлайни т.е. няма разлика между лечението на пациентите с HR(+), HER2(-), метастазирал РГ в България спрямо терапията, която получават пациентите във водещите държави в лечението на този вид тумор в световен мащаб.

VIII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. За пръв път в България се изследва честотата на *PIK3CA* мутацията сред пациентките с метастазирал хормонпозитивен, HER2(-) рак на млечната жлеза.
2. За пръв път в България се изследва връзката между *PIK3CA* мутацията и преживяемостта без прогресия по отношение на приложената първа линия ендокринна терапия.
3. За пръв път в България се анализира корелацията между наличието на *PIK3CA* мутацията и общата преживяемост.
4. За пръв път се изследва връзката между наличие на *PIK3CA* мутация и развитието на ендокринна резистентност към първа линия на терапия.

VIII. НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- 1 Иванова, А., **Генчева, Р.** : Abemaciclib – съвременно лечение за метастазирал хормонопозитивен HER2 негативен карцином на млечната жлеза. MedicPlus стр.14-18, брой 09/2021
- 2 **Радостина Генчева**, доц. Елеонора Димитрова: *Ендокринна резистентност при метастазирал хормонпозитивен her2 негативен рак на млечната жлеза- механизми на развитие, MedicPlus, VII, 5-9 стр, октомври 2025*
- 3 **R. Gencheva**, M. Petrova, P. Krалеva, S. Hadjidekova, M. Radanova, N. Conev, D. Stoyanov, J. Arabadjiev, E. Tazimova, S. Bachurska, M. Eneva, M. Tsvetkova, G. Zhbantov, T. Karanikolova, D. Manov, A. Ivanova, M. Taushanova-Hadjieva, R. Staneva, E. Dimitrova, I. Donev: *Prevalence and prognosis of PIK3CA mutations in Bulgarian patients with metastatic breast cancer receiving endocrine therapy in first-line setting.*, *Cancer Reports*. 2024;7:e1966.
- 4 **Радостина Генчева**, Елеонора Димитрова, Мила Петрова, Соня Драганова, Росалина Пехливанова, Иван Донеv: *PIK3CA мутацията при рака на гърдата като прогностичен и предиктивен фактор MedicPlus стр.28-30, брой 03/2025*
- 5 **Radostina Gencheva**, Savina Hadjidekova, Mila Petrova, Dimo Krustev, Petya Krалеva, Georgi Zhbantov, Nikolay Conev, Jeliazko Arabadjiev, Eliz Tazimova, Svitlana Bachurska, Ivan Galev, Mariyana Eneva, Mariela Tsvetkova, Rada Staneva, Eleonora Dimitrova, Rosen Hadjiev and Ivan Donev, Abstract 2023 ASCO Annual Meeting: *PI3KCA mutation prevalence and outcome among patients with metastatic breast cancer in Bulgaria treated with first-line endocrine therapy*.e13005
- 6 IX Научна годишна конференция на БАМО, 17-19.06.2022г: *Честотата на PIK3CA-мутацията сред популацията от българските пациентки с HR(+) HER2(-) метастазирал карцином на гърдата. Д-р Радостина Генчева, МБАЛ „Надежда“*

- 7 X Научна годишна конференция на БАМО, 12-14.05.2023г: *Какво трябва да знаем при лечението на пациенти със солидни тумори и възраст над 75 години? Д-р Георги Жбантов, Д-р Радостина Генчева, Д-р Мохамед Алхалаби, МБАЛ „Надежда“*