

Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая

Е.И. Коваленко^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4763-7992, eikovalenko@mail.ru

Е.В. Артамонова^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, artamonovae@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Путь PI3K/AKT/mTOR играет одну из ключевых ролей в регулировании пролиферации, роста и выживания клеток. Было обнаружено, что мутация PIK3CA – онкогена, кодирующего каталитическую изоформу p110α киназы PI3K, – является одной из наиболее частых соматических мутаций при раке молочной железы: она обнаруживается примерно в 20–50% всех случаев, наиболее часто – при ЭР+ HER2– подтипе. Как показали исследования, наличие мутации PIK3CA ассоциируется с повышенным риском рецидива, прогрессирования или смерти. Более глубокое понимание роли мутации PIK3CA в росте и выживании раковых клеток привело к разработке таргетных терапевтических агентов, направленных на прямое ингибирование пути PI3K. Алпелисиб – единственный на сегодняшний день ингибитор PI3K, успешно прошедший клинические испытания и одобренный для лечения ЭР+ HER2– метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA, которые ранее получали гормонотерапию. В статье приводится клинический случай лечения алпелисибом, подробно рассматриваются вопросы эффективности препарата, в т. ч. после ингибиторов CDK 4/6, а также переносимости и управления нежелательными явлениями. Алпелисиб не только расширяет возможности лечения у пациентов с наличием мутации PIK3CA, но и является наглядным примером персонализации терапии.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, ингибиторы CDK 4/6, алпелисиб, мутация PIK3CA, переносимость терапии, путь PI3K/AKT/mTOR

Для цитирования: Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая. *Медицинский совет.* 2021;(4S):103–107. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-103-107.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alpelisib as a new treatment option for patients with the PIK3CA mutation. The effectiveness and tolerability of therapy on the example of a clinical case

Elena I. Kovalenko^{1✉}, ORCID: 0000-0003-4763-7992, eikovalenko@mail.ru

Elena V. Artamonova^{1,2}, ORCID: 0000-0001-7728-9533, artamonovae@mail.ru

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The PI3K / AKT / mTOR pathway plays a key role in the regulation of cell proliferation, growth and survival. It was found that the PIK3CA mutation, an oncogene encoding the catalytic isoform of PI3K kinase p110α, is one of the most frequent somatic mutations in breast cancer: it is found in about 20-50% of all cases, most often in the ER + HER2 subtype. Studies have shown that the presence of the PIK3CA mutation is associated with an increased risk of recurrence, progression, or death. A deeper understanding of the role of the PIK3CA mutation in the growth and survival of cancer cells has led to the development of targeted therapeutic agents aimed at directly inhibiting the PI3K pathway. Alpelisib is the only PI3K inhibitor to date that has successfully passed clinical trials and is approved for the treatment of ER + HER2– metastatic breast cancer in patients with the PIK3CA mutation who have previously received hormonal therapy. The article presents a clinical case of treatment with Alpelisib, discusses in detail the issues of drug efficacy, including after CDK 4/6 inhibitors, as well as tolerance and management of adverse events. Alpelisib not only expands the treatment options for patients with the PIK3CA mutation, but is also a clear example of therapy personalization.

Key words: metastatic breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, alpelisib, PIK3CA mutation, therapy tolerance, PI3K / AKT / mTOR pathway

For citation: Kovalenko E.I., Artamonova E.V. Alpelisib as a new treatment option for patients with the PIK3CA mutation. The effectiveness and tolerability of therapy on the example of a clinical case. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S): 103–107. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-103-107.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На долю гормонозависимого эстроген-рецептор-положительного HER2/неу-негативного (ЭР+ HER2-) рака молочной железы (РМЖ) приходится около 70% всех случаев [1, 2]. Метастатический РМЖ (мРМЖ) представляет собой хроническое неизлечимое заболевание, основной целью лечения которого являются продление жизни при сохранении ее удовлетворительного качества, а также контроль над симптомами болезни и предотвращение осложнений [3]. В настоящее время ингибиторы CDK 4/6 в сочетании с гормонотерапией (ГТ) являются золотым стандартом 1–2-й линий лечения ЭР+HER2– мРМЖ, так как они продемонстрировали значимое увеличение выживаемости без прогрессирования (ВБП) как в 1-й, так и во 2-й линии [4–12], общей выживаемости (ОВ) в нескольких исследованиях [4–8] и удовлетворительный профиль токсичности. Согласно рекомендациям, эти препараты можно комбинировать с ингибиторами ароматазы (ИА) или фулвестрантом, они эффективны при *de novo* или рецидивирующем мРМЖ в 1-й или 2-й линии, в случаях первичной или вторичной резистентности, у женщин в пост- и пременопаузе (в комбинации с овариальной супрессией) и у мужчин (желательно с агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона) [13]. Тем не менее рано или поздно возникающая резистентность к ГТ диктует необходимость поиска новых терапевтических опций.

ЗНАЧЕНИЕ ПУТИ PI3K/AKT/MTOR ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. РОЛЬ МУТАЦИИ PIK3CA

Путь PI3K/AKT/mTOR играет одну из ключевых ролей в регулировании пролиферации, роста и выживания клеток. Очевидно, что этот путь является привлекательной мишенью для таргетной противоопухолевой терапии. При мРМЖ разработан и изучается ряд терапевтических стратегий, направленных на три важнейших участка на этом сигнальном пути. Так, в настоящее время одной из доступных опций является ингибитор mTOR эверолимус, который в исследовании BOLERO-2 в комбинации с экзестаном у пациентов после прогрессирования на ИА продемонстрировал улучшение медианы выживаемости без прогрессирования (МВБП) до 10,6 мес. по сравнению с 4,1 мес. на терапии экзестаном и плацебо (ОР 0,36, $p < 0,001$) [14]. Ингибитор АКТ капивасертиб изучен в исследовании II фазы FAKTION в комбинации с фулвестрантом у пациентов, ранее получавших ИА; МВБП составила 10,3 мес. в группе капивасертиба по сравнению с 4,8 мес. в группе плацебо (ОР 0,58, $p = 0,0018$), что является весьма перспективным для инициации исследований III фазы [15].

PI3K (фосфатидил-инозитол-3-киназы) представляют собой семейство липидкиназ. Стимуляция рецепторной тирозинкиназы запускает активацию PI3K [16]. PI3K состоит

из четырех каталитических изоформ: α , β , γ и δ . PIK3CA является онкогеном, кодирующим каталитическую изоформу p110 α . Три наиболее распространенные мутации в гене PIK3CA включают E545K и E542K в экзоне 9 и H1047R – в экзоне 20. Мутация PIK3CA приводит к усилению активации функции каталитической изоформы p110 α , что вызывает активацию внутриклеточного сигнального каскада и в итоге приводит к неконтролируемому росту, пролиферации и выживанию клеток [16]. Было обнаружено, что мутация PIK3CA является одной из наиболее частых соматических мутаций при РМЖ [17]: она выявляется примерно в 20–50% всех случаев, наиболее часто – при ЭР+HER2– и HER2+ подтипах – в 35–40 и 23% соответственно [16, 18].

Крупный метаанализ клинических исследований ($n = 1929$) по изучению роли мутационного статуса PIK3CA при РМЖ как прогностического фактора и предиктора ответа на лечение показал, что наличие мутации PIK3CA ассоциируется с повышенным риском рецидива, прогрессирования или смерти (ОР = 1,67, 95% ДИ: 1,15–2,43; $p = 0,007$) [19].

ИНГИБИТОРЫ PI3K. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АЛПЕЛИСИБА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Более глубокое понимание роли мутации PIK3CA в росте и выживании раковых клеток привело к разработке таргетных терапевтических агентов, направленных на прямое ингибирование пути PI3K. Ранние стратегии ингибирования PI3K включали пан-ингибирование всех четырех изоформ PI3K, что потенциально может быть эффективным при разных опухолях, но также ассоциироваться с большей токсичностью. Исследования с пан-PI3K-ингибиторами бупарлисибом и пиктилисибом не увенчались успехом из-за более чем скромных результатов при высокой токсичности [20–22]. Исследования с таселисибом – ингибитором трех субъединиц PI3K α , γ и δ – также были прекращены из-за ограниченной клинической пользы в сочетании с высоким уровнем побочных явлений [23].

Первым ингибитором PI3K, успешно преодолевшим клинические испытания, стал алпелисиб – пероральный низкомолекулярный α -специфический ингибитор PI3K, который избирательно блокирует только субъединицу p110 α примерно в 50 раз сильнее, чем другие изоформы [24]. Препарат продемонстрировал свою многообещающую эффективность на доклинических моделях и в исследованиях ранних фаз [25], что послужило причиной инициации исследования III фазы SOLAR-1 для оценки эффективности и безопасности алпелисипа в комбинации с фулвестрантом у пациентов с PIK3CA-мутированным ЭР+ HER2– мРМЖ, которые ранее получали ГТ ИА [26]. В исследование были включены 572 пациента, в т. ч. 341 – с подтвержденной мутацией PIK3CA в опухолевой ткани. Пациенты были рандомизирова-

ны на алпелисиб в дозе 300 мг в день плюс фулвестрант или плацебо с фулвестрантом. Первичной конечной точкой являлась ВБП, вторичные конечные точки включали общий ответ и безопасность. В дальнейшем анализировались результаты только в когорте с мутацией PIK3CA. Средний возраст пациентов составлял 63 года, у 49,9% имелись висцеральные метастазы в легких или печени, а у 22,6% – только костные метастазы. Первичная резистентность определялась как рецидив в течение 24 мес. адъювантной ГТ или прогрессирование в течение 6 мес. ГТ по поводу мРМЖ. Вторичная резистентность определялась как рецидив после 24 мес. адъювантной ГТ, рецидив в течение 12 мес. после прекращения адъювантной ГТ или прогрессирование после 6 мес. ГТ по поводу мРМЖ. Пациенты, у которых прогрессирование заболевания наступило минимум через 12 мес. после завершения адъювантной ГТ и которые не получали лечения по поводу мРМЖ, считались эндокриночувствительными. При включении в исследование 292 пациента (85,6%) имели гормонорезистентное заболевание, из них в 71% случаев резистентность была вторичной, в 29% – соответственно первичной. Изначально было включено 39 гормоночувствительных пациентов, но после поправки исследование полностью сосредоточилось на гормонорезистентных. В качестве 1-й линии лечение получали 52% пациентов, 2-й – 48%. При медиане наблюдения 20 мес. мВБП составила 11,0 мес. (95% ДИ: 7,5–14,5) в группе алпелисиба + фулвестранта по сравнению с 5,7 мес. (95% ДИ: 3,7–7,4) в группе плацебо + фулвестранта (ОР 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85; $p < 0,001$). Общий ответ среди всех пациентов в когорте с мутацией PIK3CA был выше в группе алпелисиба + фулвестранта, чем в группе плацебо + фулвестранта: 26,6 против 12,8%; среди пациентов с измеряемыми очагами частота объективного ответа (ЧОО) составила 35,7 и 16,2% соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами 3–4-й степени были гипергликемия (36,6% в группе алпелисиба против 0,7% в группе плацебо + фулвестранта) и сыпь (9,9 против 0,3%). Диарея 3-й степени возникла у 6,7% пациентов в группе алпелисиба + фулвестранта по сравнению с 0,3% в группе плацебо + фулвестранта. Доля пациентов, прекративших прием алпелисиба и плацебо из-за нежелательных явлений (НЯ), составила соответственно 25,0 и 4,2% [26]. При анализе общей выживаемости (ОВ) в когорте пациентов с мутацией PIK3CA достоверных различий между группами лечения не получено: медиана ОВ у пациентов, получавших алпелисиб + фулвестрант, составила 39,3 мес. (95% ДИ: 34,1–44,9), а получивших фулвестрант + плацебо – 31,4 мес. (95% ДИ: 26,8–41,3), ОР 0,86 (95% ДИ: 0,64–1,15; $p = 0,15$) [27]. Медиана ОВ у пациентов с метастазами в легкие и/или печень составила 37,2 (95% ДИ: 28,7–43,6) и 22,8 мес. (95% ДИ: 19,0–26,8) в группах алпелисиба + фулвестранта и плацебо + фулвестранта соответственно, ОР 0,68 (95% ДИ: 0,46–1,00). Хотя статистически значимых различий не получено, наблюдалось улучшение медианы ОВ на 7,9 мес. в группе алпелисиба + фулвестранта. В целом результаты исследования SOLAR-1 подтвердили статистически значимый выигрыш в ВБП при добавлении алпелисиба к фулвестранту у сложной для курации категории больных – гормонорезистентных пациентов с мутацией PIK3CA.

Ниже приводим клинический случай.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка П., 43 года. В 2013 г. установлен диагноз «рак правой молочной железы T1N1M0, гистологически инвазивный рак G2, метастаз в одном лимфоузле». Иммуногистохимическая диагностика (ИГХ): РЭ 7 6, РП 5 6, HER2/neu 0, Ki67 35%. BRCA-мутации не выявлено. Проведено комплексное лечение: радикальная мастэктомия, адъювантная химиотерапия (ХТ) по схеме 4АС + 12 еженедельных введений паклитаксела, лучевая терапия, далее пациентка получала адъювантную ГТ гозерелина + тамоксифена. В феврале 2018 г. (на фоне гозерелина, тамоксифена) выявлено прогрессирование заболевания: метастазы в кости, в легких. Произведено эндопротезирование тазобедренного сустава, биопсия. По данным гистологического исследования обнаружен метастаз РМЖ. ИГХ: РЭ 6 6, РП 6 6, HER2/neu 0, Ki67 40%. В марте 2018 г. выполнена овариэктомия, далее с апреля по декабрь 2018 г. (8 мес.) пациентка получала ГТ 1-й линии летрозол + рибоциклиб. В декабре 2018 г. отмечено прогрессирование заболевания: увеличение размеров и числа метастатических очагов в легких, появление левостороннего плеврита, одышка при физической нагрузке. На материале биопсии выявлена мутация PIK3CA H1047R. С января 2020 г. начата ГТ фулвестрантом, а с 10 февраля 2020 г. пациентка начала получать алпелисиб 300 мг/сут в рамках расширенного доступа. По данным контрольного обследования от 14 апреля 2020 г. отмечены исчезновение плеврита, уменьшение числа и размеров метастазов в легких (частичная регрессия). Одышка перестала беспокоить. При контрольном обследовании 20 августа 2020 г. выявлены прогрессирование заболевания в легких, появление метастазов в печени. Начата ХТ. Время до прогрессирования (ВДП) составило 8 мес. В целом препарат переносился удовлетворительно. Из НЯ с 1-й недели приема отмечена зудящая сыпь на спине, плечах (2-й степени). Начат прием антигистаминных препаратов: цетиризин 10 мг/день, на фоне чего отмечен регресс сыпи в течение 1 нед. Цетиризин пациентка получала около трех нед., затем препарат отменен, сыпь разрешилась и не возобновлялась. Исходно у пациентки был нормальный уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Со 2-й недели приема отмечено повышение уровня глюкозы до 8,9 ммоль/л. Рекомендована диета, начат прием метформина 500 мг/сут на ночь с повышением до 1 000 мг/сут, на фоне которого произошло снижение уровня глюкозы до 5,5 ммоль/л. На фоне диеты и приема метформина гипергликемия больше не регистрировалась. Кроме того, на 5-й неделе приема пациентка отмечала тошноту 2-й степени в течение 1 нед., которая купировалась приемом ондансетрона 8 мг 2 р/день, затем НЯ прекратилось.

ОБСУЖДЕНИЕ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛПЕЛИСИБА ПОСЛЕ ИНГИБИТОРОВ CDK 4/6

В нашем клиническом случае у пациентки на 1-й линии ГТ с ингибитором CDK 4/6 ВДП составило 8 мес., на 2-й линии ГТ алпелисибом + фулвестрантом – также 8 мес. По данным эксплоративных анализов исследований MONALEESA 2 и MONALEESA 7, ВБП в 1-й линии терапии на комбинации рибоциклиба + ГТ при наличии мутации PIK3CA составляет

19,2 и 14,8 мес. против 26,9 и 24,7 при ее отсутствии, т. е. преимущество ингибитора CDK 4/6 реализуется в меньшей степени [28, 29]. В SOLAR-1 в качестве предшествующей терапии только 5,9% пациентов получали ингибиторы CDK 4/6, медиана ВБП у них составила 5,5 мес. на комбинации алпелисиба с фулвестрантом против 1,8 мес. на фулвестранте [26, 27].

Исследование BYLieve посвящено оценке эффективности комбинации алпелисиба с ГТ у пациентов с мутацией PIK3CA, получавших ранее ингибиторы CDK 4/6 [30]. В исследование было включено несколько когорт: когорты А – пациенты, которые получали ингибитор CDK 4/6 + ИА в качестве предшествующей терапии; когорты В – пациенты, ранее получавшие ингибитор CDK 4/6 + фулвестрант; когорты С – пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на ИА и после них и которые получали ХТ или ГТ в качестве предшествующего лечения. Среди 121 пациента в когорте А (алпелисиб + фулвестрант) ЧОО составила 17,4%, стабилизация – 45,5%, прогрессирование – 11,6%. Первичная конечная точка – 6-месячная ВБП – была достигнута: 50,4% (95% ДИ: 41,2–59,6%) пациентов живы без признаков прогрессирования заболевания через 6 мес., а мВБП составила 7,3 мес. Сопоставление с результатами лечения пациентов с мутацией PIK3CA после ингибиторов CDK 4/6 из реальной клинической практики, полученных из базы данных Flatiron, показало, что мВБП у этих пациентов составляет всего 3,5 мес. [30]. Результаты исследования BYLieve свидетельствуют о необходимости проведения таргетной терапии алпелисибом + ГТ после ингибиторов CDK 4/6.

ОСОБЕННОСТИ МОНИТОРИНГА ПАЦИЕНТОВ И УПРАВЛЕНИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМИ ЯВЛЕНИЯМИ ПРИ ПРИЕМЕ АЛПЕЛИСИБА

Ключевым моментом проведения терапии алпелисибом является управление токсичностью с целью сохранения качества жизни пациентов и предотвращения преждевременной отмены препарата. Наиболее частые побочные явления – сыпь, гипергликемия и диарея [26, 27, 30], о которых должны быть предупреждены все пациенты. Перед назначением препарата крайне важны тщательный отбор больных с оценкой исходного уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы у всех пациентов, индекса массы тела, далее мони-

торинг уровня глюкозы в зависимости от факторов риска, а при повышении уровня глюкозы – назначение метформина, являющегося патогенетическим препаратом для купирования гипергликемии, связанной с блокадой пути PI3K/AKT/mTOR, при необходимости – консультация эндокринолога [31]. Все пациенты с целью профилактики должны получать антигистаминные препараты для предупреждения сыпи [13]. В случае диареи им должен быть назначен лоперамид при более чем 1–2 эпизодах жидкого стула в день. При развитии НЯ высоких степеней тяжести необходимы остановка приема препарата до их разрешения, редукция дозы¹. Расширение опыта применения препарата, отбор больных приводят к уменьшению частоты прекращения приема из-за НЯ: так, в исследовании SOLAR-1 препарат был отменен у 25% пациентов, а в BYLieve, которое проходило позже, – у 20,5%, реже случались отмены из-за гипергликемии: в 6,3 и 1,6% случаев соответственно [26, 27, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, понимание роли пути PI3K/AKT/mTOR в онкогенезе привело к появлению нового таргетного препарата для довольно обширной популяции – пациентов с мутацией PIK3CA, на долю которых приходится около 40% всех пациентов с ЭР+ HER2– мПМЖ. Алпелисиб является первым ингибитором PI3K, одобренным для лечения ЭР+ HER2– мПМЖ у пациентов с мутацией PIK3CA, которые ранее получали ГТ². Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли алпелисиба у пациентов, ранее получавших ингибиторы CDK 4/6, а также для поиска оптимальной последовательности терапии у этой категории больных. Появление алпелисиба не только расширяет возможности нехимиотерапевтических вариантов лечения для прогностически неблагоприятной категории пациентов, но и является еще одной демонстрацией сдвига в лечении онкологических заболеваний в сторону персонализированной медицины и таргетной терапии. 

Поступила / Received 17.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 13.04.2021

Принята в печать / Accepted 18.04.2021

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй ЛП-006279 от 19 июня 2020 г. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4e327c87-6240-4bad-b552-73d3a271fe99&t.
² Там же.

Список литературы / References

- Setiawan V.W., Monroe K.R., Wilkens L.R., Kolonel L.N., Pike M.C., Henderson B.E. Breast Cancer Risk Factors Defined by Estrogen and Progesterone Receptor Status: the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169(10):1251–1259. doi: 10.1093/aje/kwp036.
- Howlander N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US Incidence of Breast Cancer Subtypes Defined by Joint Hormone Receptor and HER2 Status. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju055. doi: 10.1093/jnci/dju055.
- Cardoso F., Senkus E., Costa A., Papadopoulos E., Aapro M., André F. et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634–1657. doi: 10.1093/annonc/mdy192.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514–524. doi: 10.1056/NEJMoa1911149.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., Fasching P.A., De Laurentiis M., Im S.A. et al. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465–2472. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9909.
- Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. The Effect of Abemaciclib plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;6(1):116–124. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782.
- Sledge G.W. Jr, Toi M., Neven P., Sohn J., Inoue K., Pivot X. et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination with Fulvestrant in Women With HR+/HER2– Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875–2884. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7585.

8. Tripathy D., Im S.A., Colleoni M., Franke F., Bardia A., Harbeck N. et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy for Premenopausal Women with Hormone-Receptor-Positive, Advanced Breast Cancer (MONALEESA-7): A Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904–915. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
9. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K. et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20): 1925–1936. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
10. Rugo H.S., Finn R.S., Diéras V., Ettl J., Lipatov O., Joy A.A. et al. Palbociclib plus Letrozole as First-Line Therapy in Estrogen Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer with Extended Follow-Up. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719–729. doi: 10.1007/s10549-018-05125-4.
11. Johnston S., Martin M., Di Leo A., Im S.A., Awada A., Forrester T. et al. MONARCH 3 Final PFS: A Randomized Study of Abemaciclib as Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *NPI Breast Cancer.* 2019;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z.
12. Cristofanilli M., Turner N.C., Bondarenko I., Ro J., Im S.A., Masuda N. et al. Fulvestrant plus Palbociclib versus Fulvestrant plus Placebo for Treatment of Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Previous Endocrine Therapy (PALOMA-3): Final Analysis of the Multicentre, Double-Blind, Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425–439. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00613-0.
13. Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M.S., André F. et al. 5th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–1649. doi: 10.1016/jannonc.2020.09.010.
14. Baselga J., Campone M., Piccart M., Burris H.A. 3rd, Rugo H.S., Sahmoud T. et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520–529. doi: 10.1056/NEJMoa1109653.
15. Jones R.H., Casbard A., Carucci M., Cox C., Butler R., Alchami F. et al. Fulvestrant plus Capivasertib versus Placebo after Relapse or Progression on an Aromatase Inhibitor in Metastatic, Oestrogen Receptor-Positive Breast Cancer (FAKTION): A Multicentre, Randomised, Controlled, Phase 2 Trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345–357. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30817-4.
16. LoRusso P.M. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2016;34(31):3803–3815. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0018.
17. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. doi: 10.1038/nature11412.
18. Stemke-Hale K., Gonzalez-Angulo A.M., Luch A., Neve R.M., Kuo W.L., Davies M. et al. An Integrative Genomic and Proteomic Analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT Mutations in Breast Cancer. *Cancer Res.* 2008;68(15): 6084–6091. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6854.
19. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., Scaltriti M., Ianza A., Bortul M. et al. The Prognostic Value of PI3K Mutational Status in Breast Cancer: A Meta-Analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287–4292. doi: 10.1002/jcb.26687.
20. Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. 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. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904–916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
21. Di Leo A., Johnston S., Lee K.S., Ciruelos E., Lønning P.E., Janni W. et al. Buparlisib plus Fulvestrant in Postmenopausal Women with Hormone-Receptor-Positive, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer Progressing on or after mTOR Inhibition (BELLE-3): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):87–100. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30688-5.
22. Vuylsteke P., Huizing M., Petrakova K., Roylance R., Laing R., Chan S. et al. Pictilisib PI3Kinase Inhibitor (A Phosphatidylinositol 3-Kinase [PI3K] Inhibitor) plus Paclitaxel for the Treatment of Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative, Locally Recurrent, or Metastatic Breast Cancer: Interim Analysis of the Multicentre, Placebo-Controlled, Phase II Randomised PEGGY Study. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2059–2066. doi: 10.1093/annonc/mdw320.
23. Dent S., Cortés J., Im Y.H., Diéras V., Harbeck N., Krop I.E. et al. Phase III Randomized Study of Taselisib or Placebo with Fulvestrant in Estrogen Receptor-Positive, PIK3CA-Mutant, HER2-Negative, Advanced Breast Cancer: the SANDPIPER Trial. *Ann Oncol.* 2021;32(2):197–207. doi: 10.1016/jannonc.2020.10.596.
24. Fritsch C., Huang A., Chatenay-Rivauday C., Schnell C., Reddy A., Liu M. et al. Characterization of the Novel and Specific PI3Kα Inhibitor NVP-BYL719 and Development of the Patient Stratification Strategy for Clinical Trials. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(5):1117–1129. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0865.
25. Juric D., Rodon J., Tabernero J., Janku F., Burris H.A., Schellens J.H.M. et al. Phosphatidylinositol 3-Kinase α-Selective Inhibition with Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1291–1299. doi: 10.1200/JCO.2017.72.7107.
26. André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 May 16;380(20):1929–1940. doi: 10.1016/jannonc.2020.10.596.
27. André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A. et al. Alpelisib plus Fulvestrant for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor-2-Negative Advanced Breast Cancer: Final Overall Survival Results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–217. doi: 10.1016/jannonc.2020.11.011.
28. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A., Yap Y.S., Sonke G.S., Paluch-Shimon S. et al. Updated Results from MONALEESA-2, A Phase III Trial of First-Line Ribociclib plus Letrozole versus Placebo plus Letrozole in Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(7):1541–1547. doi: 10.1093/annonc/mdy155.
29. Bardia A., Su F., Solovieff N., Im S., Sohn J., Lee K.S. et al. Abstract CT141: Genetic Landscape of Premenopausal HR+/HER2- Advanced Breast Cancer (ABC) Based on Comprehensive Circulating Tumor DNA Analysis and Association with Clinical Outcomes in the Phase III MONALEESA-7 Trial. *Cancer Res.* 2019;79(13 Suppl): CT141. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT141.
30. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib plus Fulvestrant in PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer after a CDK4/6 Inhibitor (BYLieve): One Cohort of a Phase 2, Multicentre, Open-Label, Non-Comparative Study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00034-6.
31. Мазурин Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2020;22(4):56–59. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200566. Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F., Volkova E.I., Ganshina I.P., Troshina E.A. et al. Consensus on the Prevention and Correction of Hyperglycemia in Patients Receiving Therapy with Alpelisib. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology.* 2020;22(4):56–59. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200566.

Информация об авторах:

Коваленко Елена Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; eikovalenko@mail.ru

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии № 1, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; artamonovae@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kovalenko, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Chemotherapy No. 1, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; eikovalenko@mail.ru

Elena V. Artamonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chemotherapy No. 1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; artamonovae@mail.ru