

# Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией *PIK3CA*: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике

Д.А. Филоненко✉, shubina\_d@mail.ru, Т.М. Ибрагимова, Н.И. Польшина, А.В. Белогурова, Е.И. Хатькова, Э.А. Арутюнян, Е.И. Волкова, Л.Г. Жукова

Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

## Резюме

**Введение.** Комбинация алпелисиба с фулвестрантом одобрена к применению у пациенток с гормоночувствительным (ГР+) HER2-негативным (HER2-) метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) с мутацией *PIK3CA* после прогрессирования на фоне гормонотерапии. Данные об эффективности алпелисиба у предлеченных пациенток, получавших и химио-, и гормонотерапию, ограничены только результатами, полученными в исследовании I фазы. Нами представлен собственный опыт применения алпелисиба у 19 пациенток после предшествующей гормоно- и химиотерапии.

**Цель.** Оценить эффективность и переносимость алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток ГР+ HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA* в реальной клинической практике в ранних и поздних линиях лечения.

**Материалы и методы.** У пациенток с ГР+ HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA* изучалась комбинация алпелисиба 300 мг/сут *per os* и фулвестранта 500 мг внутримышечно в 1-й, 15-й и 28-й день, далее каждые 28 дней. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**Результаты.** С февраля по октябрь 2021 г. в Московском клиническом научном центре имени А.С. Логинова 19 пациенток с ГР+ HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA* получили терапию в режиме «алпелисиб + фулвестрант». Медиана предшествующих линий лечения составила 5, в т. ч. все 19 (100%) пациенток получили терапию ингибиторами CDK4/6, 14 (74%) – фулвестрантом и (или) эверолимусом и 15 (79%) – химиотерапию. У 4 (21%) пациенток алпелисиб применялся в качестве 2-й линии, у остальных 15 (79%) – в более поздних линиях лечения. Медиана времени без прогрессирования составила 7 мес. Эффект лечения оценен у 18 из 19 пациенток, частичная регрессия достигнута у 5 (28%) пациенток, стабилизация болезни – у 9 (50%), прогрессирование болезни – у 4 (22%). Наиболее частыми нежелательными явлениями были: гипергликемия – у 74%, в т. ч. 3-й степени у 4 (22%) пациенток, повышение креатинина – у 42% (1-й и 2-й степени) и сыпь – у 37%, в т. ч. 3-й степени у 4 (22%). Только одна пациентка прекратила терапию в связи с отеком Квинке.

**Выводы.** Алпелисиб в комбинации с фулвестрантом эффективен как в ранних, так и в поздних линиях лечения при ГР+ HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, в т. ч. после применения фулвестранта, ингибиторов CDK4/6 и (или) эверолимуса.

**Ключевые слова:** алпелисиб, фулвестрант, люминальный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, эндокринорезистентность

**Для цитирования:** Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белогурова А.В., Хатькова Е.И., Арутюнян Э.А., Волкова Е.И., Жукова Л.Г. Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией *PIK3CA*: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(20):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with *PIK3CA* mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice

Daria A. Filonenko✉, shubina\_d@mail.ru, Tansylu M. Ibragimova, Natalya I. Polshina, Alexandra V. Belogurova, Evgeniya I. Khatkova, Ermine A. Arutiunian, Ekaterina I. Volkova, Liudmila G. Zhukova

Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

## Abstract

**Introduction.** Combination of alpelisib plus fulvestrant is approved in patients with hormone receptor positive, HER2-negative, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer (ABC) after progression on hormonotherapy. Efficacy data of alpelisib in heavily pretreated patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer are limited, only results from phase I trial are available. Here we report our results of alpelisib efficacy in 19 heavily pretreated patients.

**Object:** to evaluate efficacy and safety of combination alpelisib plus fulvestrant in patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer in initial and later lines of therapy in real clinical practice.

**Materials and methods.** Combination of alpelisib plus fulvestrant was investigated in 19 patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated ABC, alpelisib at a dose of 300 mg per day plus fulvestrant at a dose of 500 mg i.m. every 28 days and once on day 15. Treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity.

**Results.** From February 2021 19 patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer were treated with alpelisib plus fulvestrant. The data cut off is October 2021. Median lines of treatment in advanced disease was five, including 19 (100%) patients received CDK4/6, 14 (74%) – fulvestrant and/or everolimus and 15 (79%) – chemotherapy. 4 (21%) received alpelisib in a second line, 15 (79%) – in subsequent lines. Median progression-free survival was 7 months. The response was evaluated in 18 patients: partial response was achieved in 5 (28%) patients, stable disease – in 9 (50%), disease progression – 4 (22%). The most frequent adverse events were hyperglycemia – 74% (grade 3 – 22%), creatinine increased – 42% and rash – 37% (grade 3 – 22%). Only one patient has discontinued the treatment due to Quincke's edema.

**Conclusions.** Combination of alpelisib with fulvestrant is an effective option both in initial and later lines of therapy in patients with HR+/HER2-, *PIK3CA*-mutated advanced breast cancer including fulvestrant, CDK4/6 inhibitors and/or everolimus – pretreated patients.

**Keywords:** alpelisib, fulvestrant, luminal breast cancer, *PIK3CA* mutation, endocrine resistance

**For citation:** Filonenko D.A., Ibragimova T.M., Polshina N.I., Belogurova A.V., Khatkova E.I., Arutiunian E.A., Volkova E.I., Zhukova L.G. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with *PIK3CA* mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Люминальный HER2-отрицательный рак молочной железы (ГР+ HER2– РМЖ) – наиболее часто встречаемый подтип РМЖ, который составляет более 70% среди всех подтипов [1, 2]. Следует отметить, что примерно 50% пациентов с ГР+ HER2– метастатическим РМЖ (МРМЖ) не отвечают на эндокринотерапию [3, 4]. Механизмы резистентности включают в себя снижение уровня экспрессии рецепторов эстрогена, мутации рецептора эстрогена, активацию ферментов, метаболизирующих тамоксифен, и активацию сигнальных каскадов, стимулирующих деление клеток независимо от рецептора эстрогена (циклин D/CDK4/6, PI3K/AKT/mTOR) [5–9] (рис. 1). Мутация *PIK3CA* приводит к эндокринорезистентности вследствие активации пути PI3K/AKT/mTOR и встречается у 40% пациентов с ГР+ HER2– РМЖ [10–12].

В 2020 г. в Российской Федерации одобрен новый препарат алпелисиб – селективный ингибитор *PIK3CA*, эффективность и переносимость которого изучена в исследованиях I, II и III фазы X2101, SOLAR-1 и BYLieve [13–15].

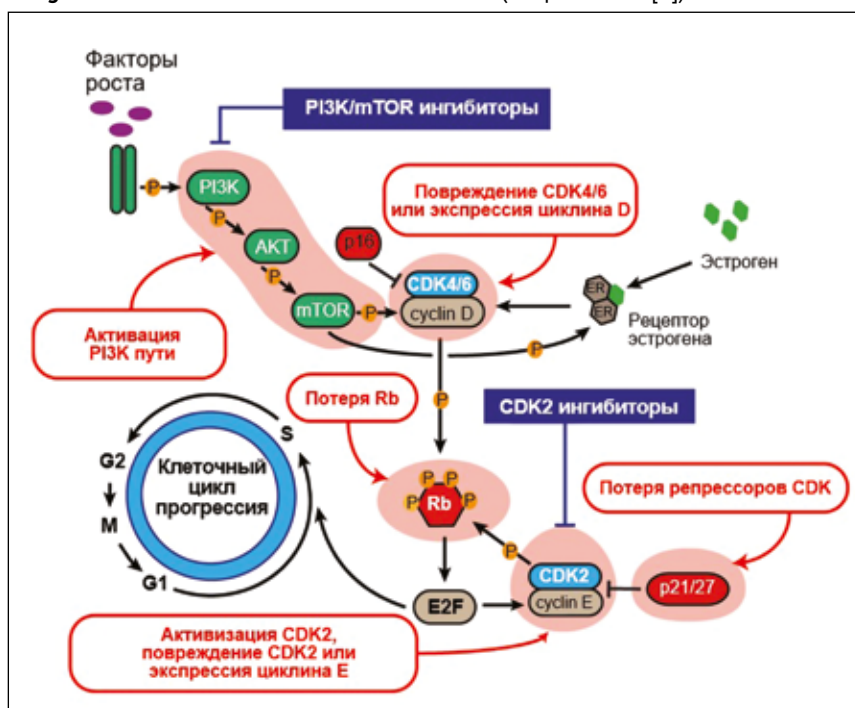
## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ АЛПЕЛИСИБА

### Исследование I фазы

В исследование I фазы включено 87 пациенток с ГР+ HER2– МРМЖ [13]. Все пациентки в среднем получили 5 линий (1–16) химио- и гормонотерапии по поводу метастатической болезни. Задачей исследования было изучить спектр токсичности, установить рекомендуемую к применению дозу.

Изучалась различная доза алпелисиба, эскалация дозы выполнялась с 300 до 450 мг/сут. Дозолимитирующей токсичностью (отмечена у одной пациентки при применении дозы 400 мг/сут) были диарея 2-й степени, тошнота, слабость, снижение аппетита 3-й степени. Максимально переносимая доза составила 400 мг/сут, рекомендуемая доза для проведения II фазы – 300 мг/сут. Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) всех степеней были диарея (60% случаев), тошнота (53%) и гипергликемия (51%). НЯ 3–4-й степени: гипергликемия (22%) и сыпь (13%). 9 пациенток прекратили терапию в связи с НЯ. Медиана времени без прогрессирования (ВБП) в общей группе составила 5,4 мес. При анализе

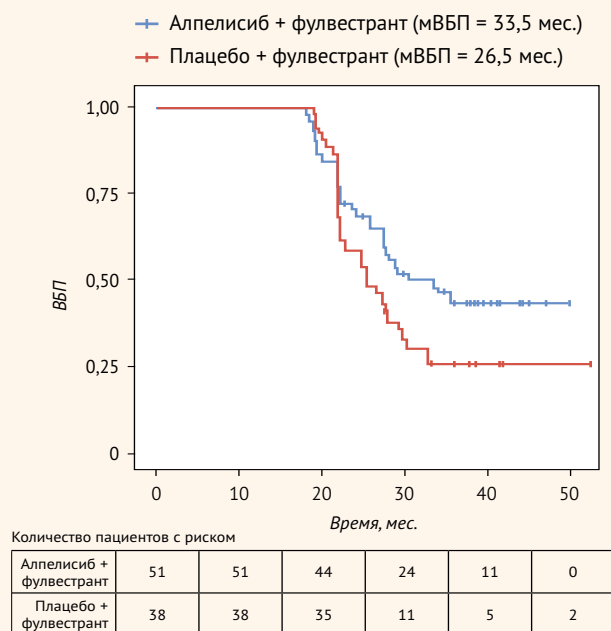
- **Рисунок 1.** Механизмы эндокринорезистентности (адаптировано из [3])
- **Figure 1.** Mechanisms of endocrine resistance (adapted from [3])





● **Рисунок 4.** Время без прогрессирования в подгруппе пациентов с длительным контролем заболевания (прогрессирование болезни после 18 месяцев терапии) (адаптировано из [18])

● **Figure 4.** Progression-free survival in patients with long-term disease control (PFS over 18 months) (adapted from [18])



Анализ ОВ показал, что добавление алпелисиба к фулвестранту у пациентов с мутацией *PIK3CA* увеличивает ОВ на 7,9 мес. (с 31,4 до 39,3), а в подгруппе пациентов с наиболее неблагоприятным прогнозом – с висцеральными метастазами в печени и легких – на 14,4 мес. (с 22,8 до 37,2), однако полученные различия статистически недостоверны [17].

На 2021 ASCO Annual Meeting (ASCO – American Society of Clinical Oncology) D. Juric et al. представили анализ post hoc по исследованию SOLAR-1, в котором были проанализированы 37 пациентов с длительным ответом на терапию (ВБП более 18 мес.): медиана ВБП составила 33,5 мес. в группе алпелисиба и 26,5 мес. в группе плацебо (рис. 4) [18]. Целью данного анализа было выявление факторов, которые влияют на получения максимальной пользы от терапии алпелисибом. Такими факторами оказались низкая опухолевая нагрузка, только костные метастазы, отсутствие метастазов в печени, низкий ECOG-статус, чувствительность к гормонотерапии в исходный период.

На основании результатов исследования SOLAR-1 комбинация алпелисиба и фулвестранта разрешена к применению после предшествующей гормонотерапии у пациенток с ГР+ HER2– мПМЖ с мутацией *PIK3CA*.

Учитывая, что набор пациентов в исследование SOLAR-1 проводился с 2015 г., в подгруппе алпелисиба с мутацией *PIK3CA* было всего 20 пациенток, которые получили предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6. В настоящее время ингибиторы CDK4/6 – стандарт I–II линий терапии при ГР+ HER2– мПМЖ [19]. В связи с этим для ответа на вопрос, возможно ли достижение эффекта на фоне терапии алпелисибом после применения CDK4/6, было проведено исследование BYLieve.

## ИССЛЕДОВАНИЕ BYLIEVE

BYLieve – исследование II фазы по изучению эффективности комбинации гормонотерапии и алпелисиба у пациентов с мутацией *PIK3CA* после применения CDK4/6. В исследовании запланировано три рукава в зависимости от предшествующей терапии: рукав А – применение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования на фоне терапии комбинацией ингибиторов CDK4/6 с ингибиторами ароматазы, рукав В – применение алпелисиба в комбинации с ингибиторами ароматазы после прогрессирования на фоне терапии комбинации CDK4/6 с фулвестрантом и рукав С – применение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования на фоне гормонотерапии. Первичной конечной точкой исследования было отсутствие прогрессирования в течение 6 мес. терапии. В настоящее время получены подробные данные для когорты А, которые опубликованы Н. Rugo et al. в 2021 г. в журнале The Lancet [15]. В когорту А включена 121 пациентка, в течение 6 мес. у 61 (50,4%) пациентки прогрессирования болезни не выявлено. Медиана ВБП составила 7,3 мес. Наиболее частыми НЯ 3–4-й степени были гипергликемия (28%) и сыпь (9% пациентов).

S. Chia et al. на 2021 ASCO Annual Meeting доложили результаты анализа post hoc по исследованию BYLieve, который выявил, что длительность терапии CDK4/6 не влияет на эффективность лечения алпелисибом: в группе с длительностью терапии  $\geq 380$  дней медиана ВБП составила 8 мес., в группе  $< 380$  дней – 7 мес. ( $p = 0,9$ ) [20]. В крупном анализе данных США Flatiron Health по сравнению эффективности терапии у 855 пациентов после прогрессирования на ингибиторах CDK4/6 у пациентов с мутацией *PIK3CA* медиана ВБП составила всего 3,4 мес., что практически в два раза меньше, чем при применении алпелисиба [21].

Таким образом, исследование BYLieve подтвердило целесообразность применения алпелисиба после терапии ингибиторами CDK4/6 вне зависимости от длительности этой терапии, и данная опция является наиболее эффективной у подгруппы пациентов с ГР+ HER2– мПМЖ с мутацией *PIK3CA*.

## ОПЫТ МОСКОВСКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА ИМЕНИ А.С. ЛОГИНОВА

В Московском клиническом научном центре имени А.С. Логинова проведено исследование, целью которого было оценить эффективность и переносимость алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациенток с ГР+ HER2– мПМЖ с мутацией *PIK3CA*. Применялся следующий режим лечения: алпелисиб 300 мг/сут *per os* и фулвестрант 500 мг внутримышечно в 1-й, 15-й и 28-й день, далее каждые 28 дней. Все пациентки получили предшествующую гормонотерапию по поводу метастатической болезни. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С февраля 2021 г. 19 пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ с мутациями *PIK3CA* начали получать терапию алпелисибом 300 мг/сут ежедневно в комбинации с фулвестрантом 500 мг в 1-й, 15-й, 28-й день и далее каждые 28 дней. Характеристика пациенток суммирована в *табл. 1*.

Все пациентки получали гормоно- и химиотерапию по поводу метастатической болезни, от 1 до 9 линий (медиана – 5 линий). Во второй линии лечения алпелисиб был назначен только 4 (21%) пациенткам, остальные 15 (79%) получали исследуемую нами терапию в третьей и последующих линиях лечения. Все 19 пациенток получали терапию ингибиторами CDK4/6: 12 (63%) из них – палбоциклиб, 5 (27%) – рибоциклиб, 1 (5%) – абемациклиб и 1 (5%) – и рибоциклиб, и абемациклиб. Медиана времени до прогрессирования на фоне применения ингибиторов CDK4/6 составила 7 мес. Следует отметить, что 14 (74%) пациенток получали терапию фулвестрантом, 5 (26%) пациенток – эверолимусом, 4 (21%) – и фулвестрантом, и эверолимусом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

К октябрю 2021 г. у 10 (53%) пациенток отмечено прогрессирование болезни, 9 (47%) продолжают терапию без прогрессирования. Медиана времени до прогрессирования на фоне терапии алпелисибом + фулвестрантом составила 7 мес. (*рис. 5*).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Patient characteristics

Характеристика (n = 19)	Значение
Медиана возраста, годы	60 (46–84)
ECOG:	
• 0;	11 (58%)
• 1;	5 (26%)
• 2	3 (11%)
Локализация метастазов:	
• печень;	14 (74%)
• легкие;	7 (37%)
• кости;	12 (63%)
• только кости;	2 (11%)
• головной мозг	2 (11%)
Количество зон метастазирования:	
• 1;	1 (5%)
• 2 и более;	6 (32%)
• 3 и более	13 (68%)
Медиана количества линий предшествующей терапии	5 (1–9)
CDK4/6	19 (100%)
Медиана времени без прогрессирования на CDK4/6, мес.	7
Химиотерапия:	
• да;	15 (79%)
• нет	4 (21%)
Линия применения алпелисиба (2–10):	
• вторая;	4 (21%)
• третья;	2 (11%)
• четвертая и последующие	13 (68%)

Эффект лечения оценен у 18 из 19 пациенток согласно критериям RECIST 1.1 (*табл. 2*). Частичная регрессия проявлений болезни зарегистрирована у 5 (28%) больных, стабилизация болезни – еще у 9 (50%) из 18 оцененных пациенток. При этом у 7 (50%) из этих 14 пациентов ВБП болезни на момент анализа составляет 6 мес. и более. Заслуживает внимания факт, что у всех 4 пациенток, у которых прогрессирование болезни было зарегистрировано уже при первом обследовании, имелась значимая предлеченность и гормонотерапией, и химиотерапией: 5 и более линий (*рис. 6*).

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

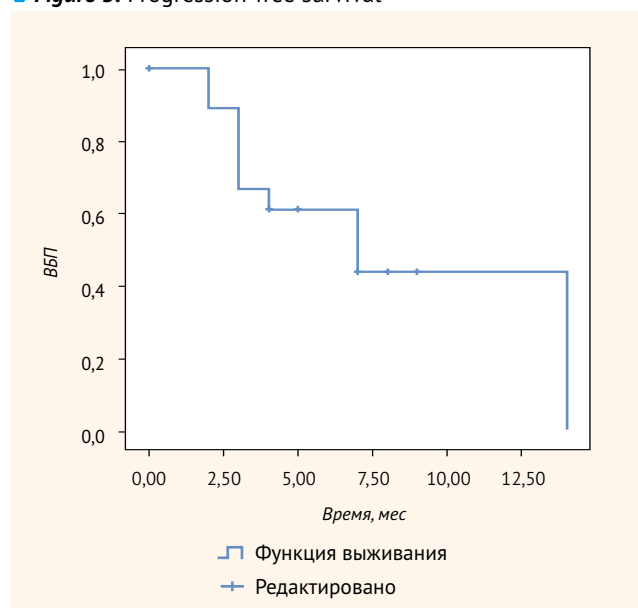
Наиболее частыми НЯ на фоне терапии алпелисибом были гипергликемия (74%), повышение креатинина (42%) и сыпь (37%). Одна пациентка прекратила терапию в связи с отеком Квинке. НЯ оценены по международной шкале токсичности NCI-CTCAE v.5.0 (NCI-CTCAE – National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events).

### Гипергликемия

До начала терапии все пациентки были стратифицированы на группы риска развития гипергликемии: низкий, промежуточный и высокий согласно консенсусу по гипергликемии [22]. Деление на группы учитывало три параметра: индекс массы тела, гликированный гемоглобин и глюкозу плазмы натощак. Пациентки низкого риска (n = 7) начинали терапию алпелисибом без профилактического применения

● **Рисунок 5.** Время до прогрессирования

● **Figure 5.** Progression-free survival



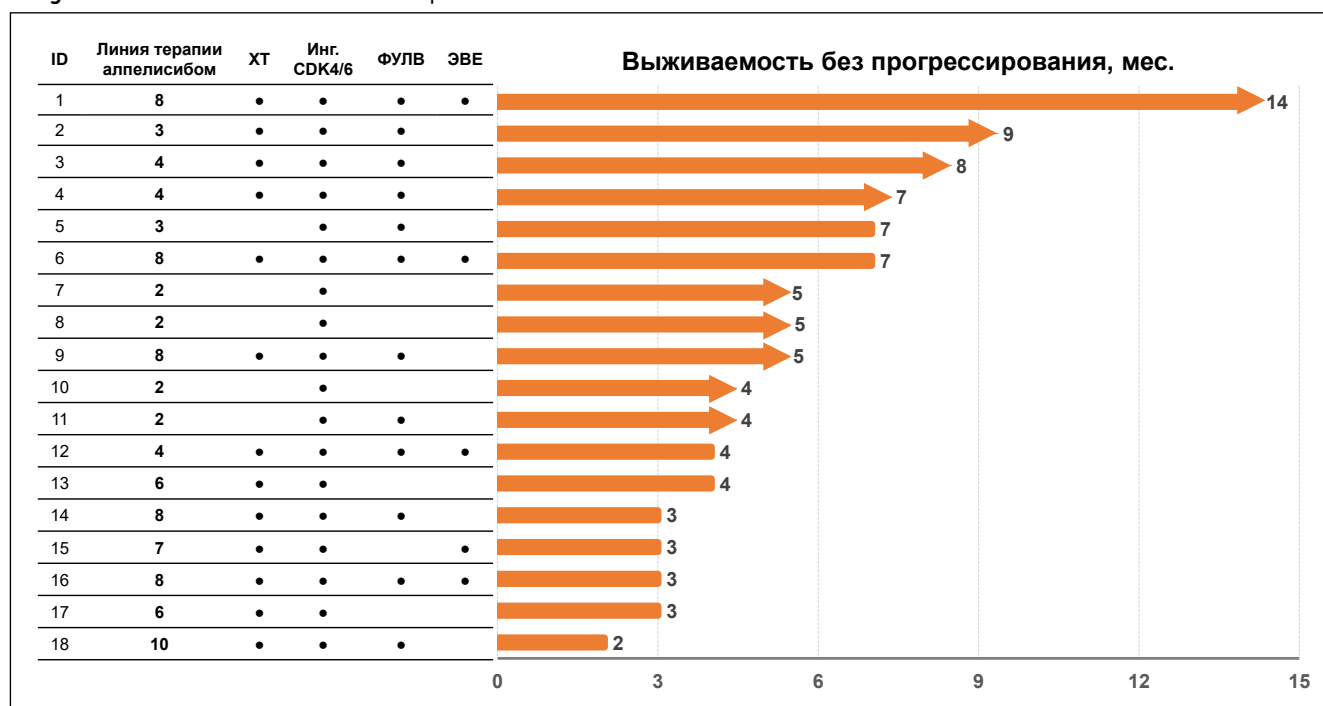
● **Таблица 2.** Эффект от лечения

● **Table 2.** Treatment effect

Оценка эффекта (n = 18)	n (%)
Частичная регрессия	5 (28%)
Стабилизация болезни	9 (50%)
Прогрессирование болезни	4 (22%)



● **Рисунок 6.** Эффективность алпелисиба в условиях реальной практики  
 ● **Figure 6.** Real-world effectiveness of alpelisib



метформина, промежуточного ( $n = 2$ ) и высокого ( $n = 9$ ) – на фоне приема метформина. Гипергликемия различной степени отмечена у 14 из 19 пациенток (74%): 3-й – у 4 (29%), 2-й – у 1 (7%), 1-й степени – у 9 (64%). Дополнительно применялись эмпаглифлозин и линаглиптин для купирования гипергликемии. Только 1 пациентке потребовалась редукция дозы на один дозовый уровень в связи с повторным эпизодом развития гипергликемии 3-й степени.

### Сыпь

С целью профилактики сыпи все пациентки в течение первых 4 нед. терапии получали цетиризин в дозе 10 мг/сут. Несмотря на профилактический прием антигистаминного препарата, сыпь всех степеней отмечена у 7 (37%) пациенток: 3-й степени – у 4 (22%), 1–2-й – у 3 (15%). В случае возникновения сыпи 3-й степени терапия алпелисибом была временно прекращена, цетиризин был заменен на антигистаминный препарат с седативным эффектом: клематин, хлоропирамин или лоратадин, и применялись топические стероиды – мази на основе гидрокортизона (эффект достигнут у 5 пациенток), в случае отсутствия эффекта назначался преднизолон в дозе 20–30 мг/сут (потребовался двум пациенткам). В связи с сыпью ни одной пациентке не потребовались отмена терапии и снижение дозы.

### Повышение креатинина

У 8 (42%) пациенток отмечено повышение креатинина: у 6 (75%) 1-й степени, у 2 (25%) – 2-й. Повышение креатинина отмечено через неделю приема алпелисиба (медиана времени до развития НЯ составила 7 дней), которое, как правило, не требовало отмены или коррекции дозы препарата и самостоятельно разрешалось.

Генез развития данного НЯ неясен, так как всего лишь 2% препарата выводится с мочой и основным органом метаболизма алпелисиба – печень. Однако в исследовании SOLAR-1 повышение креатинина 1–2-й степени отмечено у 67%, что сопоставимо с нашими результатами. Необходимо помнить об этом НЯ, так как 90% пациентов, получавших терапию в нашем отделении, принимали метформин с целью профилактики или лечения гипергликемии. Как известно, у метформина есть строгие ограничения для применения при снижении клиренса креатинина. В связи с повышением креатинина двум пациенткам была изменена гипокликемическая терапия, а метформин был заменен на линаглиптин. Данное лабораторное отклонение требует дальнейшего изучения.

Полученные нами данные о НЯ на фоне терапии алпелисибом сопоставимы с данными исследований X2101, SOLAR-1 и BYLieve. Никаких новых, неожиданных НЯ при применении комбинации «алпелисиб + фулвестрант» и у сильно предлеченных пациенток нами не было отмечено.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Нами продемонстрирована возможность достижения эффекта на фоне терапии алпелисибом + фулвестрантом у пациенток с ГР+ HER2– мРМЖ в поздних линиях лечения. Следует отметить, что алпелисиб в комбинации с фулвестрантом обладает противоопухолевой активностью после применения фулвестранта, ингибиторов CDK4/6 и эверолимуса аналогично данным, полученным в исследовании I фазы.

В настоящее время в РФ алпелисиб разрешен в комбинации с фулвестрантом для лечения пациентов

с GR+ HER2– мPMЖ с мутацией *PIK3CA*, у которых отмечено прогрессирование на фоне эндокринотерапии, без уточнений количества предшествующих линий лечения. Однако в исследовании SOLAR-1 критерием включения была предшествующая терапия ингибиторами ароматазы, т. е. пациенты могли получать лишь одну линию терапии по поводу метастатической болезни, в связи с чем результаты лечения, полученные нами по ВБП, хуже, чем в исследовании SOLAR-1, но при этом сопоставимы с данными исследований X2101 и BYElieve.

Наиболее часто встречаемыми НЯ в нашем исследовании были гипергликемия, повышение креатинина и сыпь, что сопоставимо с данными, полученными в исследованиях X2101, BYElieve и SOLAR-1. Отдельно следует отметить необходимость мониторингирования уровня креатинина в сыворотке крови, что требует коррекции сахароснижающей терапии.

## ВЫВОДЫ

Полученные нами данные у 19 пациенток демонстрируют эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом не только в ранних, но и в поздних линиях лечения при GR+ HER2– мPMЖ с мутацией *PIK3CA*, в т. ч. после примене-

ния фулвестранта, ингибиторов CDK4/6 и эверолимуса. Частичная регрессия проявлений болезни как наилучший ответ зарегистрирована у 5 (28%) больных, стабилизация болезни – еще у 9 (50%) из 18 оцененных пациентов. При этом у 7 (50%) из этих 14 пациентов ВБП болезни на момент анализа составляет 6 и более мес. Заслуживает внимания факт, что у всех 4 пациенток, у которых прогрессирование болезни было зарегистрировано уже при первом обследовании, имелась значимая предлеченность и гормоно- и химиотерапией – 5 и более линий.

Комбинация обладает известным, предсказуемым и, что важно, управляемым профилем токсичности. Ни одной пациентке не потребовалась отмена терапии либо снижение дозы алпелисиба в связи с сыпью или повышением креатинина. Своевременное, в зависимости от группы риска развития гипергликемии назначение сахароснижающих препаратов позволило избежать высокой частоты и выраженности гипергликемии, требующей изменения режима терапии либо ее отмены: редукция дозы потребовалась только 1 пациентке в связи с гипергликемией 3-й степени.



Поступила / Received 06.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 25.10.2021

Принята в печать / Accepted 02.11.2021

## 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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju055>.
- Portman N., Alexandrou S., Carson E., Wang S., Lim E., Caldon C.E. Overcoming CDK4/6 inhibitor resistance in ER-positive breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(1):R15–R30. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0317>.
- Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E., Barton D.L., Connolly H.K., Dickler M.N. et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3069–3103. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487>.
- Miller T.W., Hennessey B.T., González-Angulo A.M., Fox E.M., Mills G.B., Chen H. et al. Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2406–2413. <https://doi.org/10.1172/JCI41680>.
- Bosch A., Li Z., Bergamaschi A., Ellis H., Toska E., Prat A. et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7(283):283ra51. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4442>.
- Burkhardt D.L., Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(9):671–682. <https://doi.org/10.1038/nrc2399>.
- Calton C.E., Sergio C.M., Schütte J., Boersma M.N., Sutherland R.L., Carroll J.S., Musgrove E.A. Estrogen regulation of cyclin E2 requires cyclin D1 but not c-Myc. *Mol Cell Biol.* 2009;29(17):4623–4639. <https://doi.org/10.1128/MCB.00269-09>.
- Calton C.E., Sergio C.M., Kang J., Muthukaruppan A., Boersma M.N., Stone A. et al. Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(7):1488–1499. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0963>.
- Mollon L., Aguilar A., Anderson E., Dean J., Warholak T. Abstract 1207: A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2– metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2018;78(13 Suppl.):1207. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2018-1207>.
- Goncalves M.D., Hopkins B.D., Cantley L.C. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(21):2052–2062. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1704560>.
- Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61–70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>.
- Juric D., Janku F., Rodón J., Burris H.A., Mayer I.A., Schuler M. et al. Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):e184475. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4475>.
- 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;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
- 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 (BYElieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00034-6).
- Rugo H.S., André F., Yamashita T., Cerda H., Toledano I., Stemmer S.M. et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001–1010. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>.
- Juric D., André F., Panwar U., Janku F., Lu Y.S., Burris H. et al. Long-Term Disease Control in Patients With Hormone Receptor-Positive (HR+), PIK3CA-Altered Advanced Breast Cancer (ABC) Treated with Alpelisib + Fulvestrant. Poster 1054. 2021 ASCO Annual Meeting: Conference Proceedings. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/198300/poster>.
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
20. Chia S.K., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P., Juric D., Bachelot T., Rugo H.S. et al. Impact of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy on alpelisib (ALP) benefit in patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. Poster 1060. *2021 ASCO Annual Meeting: Conference Proceedings*. Available at: <https://meetinglibrary.asco.org/record/198200/poster>.
  21. Turner S., Chia S.K.L., Kanakamedala H., Hsu W.C., Park J., Chandiwana D. et al. 309P Real-world effectiveness of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) compared with standard treatment among patients (Pts) with hormone-receptor positive (HR+) human epidermal growth factor receptor-2 negative (HER2-) PIK3CA-mutated (Mut) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2020;31(4 Suppl.):S366. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.411>.
  22. Мазурина 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*. 2021;22(4):56–59. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>.

### Информация об авторах:

**Филоненко Дарья Александровна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>; shubina\_d@mail.ru

**Ибрагимова Тансылу Максумовна**, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-2745-9765>; tansylu.ibragim@gmail.com

**Польшина Наталья Ивановна**, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-5417-0425>; dr.polshina@yandex.ru

**Белогурова Александра Владимировна**, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0001-7299-8744>; belogurova.avl@yandex.ru

**Хатькова Евгения Игоревна**, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0002-0259-117X>; khatkova@gmail.com

**Арутюнян Эрмине Андраниковна**, врач-онколог дневного стационара по онкологическому профилю, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-0551-7810>; a.arutynyan@mknc.ru

**Волкова Екатерина Игоревна**, врач-эндокринолог клинко-диагностического отделения, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-3717-1148>; volkova\_endocrinology@mail.ru

**Жукова Людмила Григорьевна**, д.м.н., заместитель директора по онкологии, Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>; zhukova.lyudmila008@gmail.com

### Information about the authors:

**Daria A. Filonenko**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7224-3111>; shubina\_d@mail.ru

**Tansylu M. Ibragimova**, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2745-9765>; tansylu.ibragim@gmail.com

**Natalya I. Polshina**, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5417-0425>; dr.polshina@yandex.ru

**Alexandra V. Belogurova**, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7299-8744>; belogurova.avl@yandex.ru

**Evgeniya I. Khatkova**, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0259-117X>; khatkova@gmail.com

**Ermine A. Arutunian**, Oncologist, Day Hospital for Oncological Profile, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0551-7810>; a.arutynyan@mknc.ru

**Ekaterina I. Volkova**, Endocrinologist, Clinical Diagnostic Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3717-1148>; volkova\_endocrinology@mail.ru

**Liudmila G. Zhukova**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Oncology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4848-6938>; zhukova.lyudmila008@gmail.com