

<https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200568>

Материалы конференций

Виртуальный форум по вопросам диагностики и лечения метастатического рака молочной железы с мутацией PIK3CA

16 октября 2020 г.

Обзор мероприятия

Эксперты

Поддубная Ирина Владимировна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, засл. деят. образования РФ, председатель Российского общества онкогематологов, Москва, Россия

Джозеф Глигоров (Joseph Gligorov) – проф. медицинской онкологии в Университете Сорбонны, врач отд-ния медицинской онкологии больницы Тенон (АРНР), исполнительный директор Университетского института онкологии (АРНР.6), Университет Сорбонны, Париж, Франция

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зам. директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Коваленко Елена Игоревна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Фролова Мона Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

16 октября 2020 г. состоялся виртуальный форум по вопросам диагностики и лечения метастатического рака молочной железы с мутацией PIK3CA. Эксперты-онкологи из Франции и России обменялись информацией и опытом применения первого ингибитора PI3K – препарата алпелисиб.

Ключевые слова: рак молочной железы, мутация PIK3CA, ингибитор PI3K, алпелисиб.

Для цитирования: Виртуальный форум по вопросам диагностики и лечения метастатического рака молочной железы с мутацией PIK3CA. Обзор мероприятия. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 47–55. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200568

Conference Proceedings

The virtual forum on the diagnosis and treatment of PIK3CA-mutated metastatic breast cancer

October 16th, 2020

Event review

Experts

Irina V. Poddubnaya, Joseph Gligorov, Lyudmila G. Zhukova, Elena I. Kovalenko, Mona A. Frolova

Abstract

The virtual forum on the diagnosis and treatment of PIK3CA-mutated metastatic breast cancer was held on 16th October 2020. The French and Russian oncology experts shared information and exchanged experience concerning the application of the first PI3K inhibitor – alpelisib.

Key words: breast cancer, PIK3CA mutation, PI3K inhibitor, alpelisib.

For citation: The virtual forum on the diagnosis and treatment of PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. Event review. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 47–55. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200568

Формат онлайн-мероприятия предполагал как выступление спикеров, так и ответы на практические вопросы, присылаемые слушателями. Предлагаем вниманию читателей обзоры выступлений и ответы экспертов на вопросы, затрагивающие наиболее сложные и актуальные темы.

Новые возможности персонализированного лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы сегодня Обзор выступления академика РАН И.В. Поддубной

Проблема рака молочной железы (РМЖ) очень актуальна для нашей страны. По данным на 2019 г. РМЖ занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости, составляя 18,3% всех случаев рака, зарегистрированных в Российской Федерации. Среди 100 тыс. населения на долю РМЖ приходилось 489,6 случая, на учете в 2019 г. состояли 718 803 пациента, зарегистрированы 66 990 новых случаев РМЖ (I стадия – 27,8%, II – 43,9%, III – 20,2%, IV – 7,5%). Было отмечено снижение одногодичной летальности, в 2009 г. составляющей 9,5%, а в 2018 г. – 5,5% [1]. Общая выживаемость (ОВ) при метастатическом РМЖ (мРМЖ) зависит от молекулярно-биологического подтипа: в настоящее время более благоприятно протекают люминальный подтип А и благодаря таргетной терапии (ТТ) – HER2+ подтип.

Эндокринная терапия (ЭТ) больных HR+ HER2- РМЖ может затрудняться из-за развития первичной или вторичной резистентности, вызванной разными причинами, включающими снижение уровня экспрессии или мутации эстрогенового рецептора; активацию ферментов, метаболизирующих тамоксифен; активацию сигнальных каскадов, стимулирующих деление клеток независимо от эстрогенового рецептора (циклин D/CDK4/6, PI3K/AKT/mTOR).

С введением в клиническую практику ингибиторов CDK4/6 (иCDK4/6) удалось достоверно увеличить продолжительность жизни пациенток с HR+ HER2- распространенным РМЖ (рРМЖ). Достоверное увеличение ОВ продемонстрировано в двух исследованиях рибоциклиба и в одном исследовании абемациклиба [2–4].

В настоящее время иCDK4/6 рекомендуются для терапии метастатического HR+, HER2- РМЖ (мРМЖ) в комбинации с гормонотерапией фулвестрантом или ингибитором ароматазы (ИА) [5]. Также есть возможность использования абемациклиба в монорежиме. В клинических рекомендациях подчеркнуто, что комбинация иCDK4/6 с ИА или с фулвестрантом является предпочтительной опцией 1 и 2-й линий терапии, поскольку для этой категории пациенток доказан значимый выигрыш в выживаемости без прогрессирования (ВБП) при приемлемом профиле токсичности.

Профессор И.В. Поддубная подчеркнула, что переход от универсальных подходов к персонализированному выбору терапии – тенденция настоящего времени. Определение молекулярного профиля позволяет выявить прогностические маркеры лекарственной чувствительности и маркеры нежелательных явлений (НЯ). Подобрать препарат для конкретной пациентки с РМЖ бывает непросто, в том числе по причине появления с течением времени новых мутаций в гетерогенной популяции опухолевых клеток, что приводит

к активации деления клеток и развитию резистентности к терапии.

Феномен изменения генетического профиля опухоли при РМЖ приводит к тому, что общая популяция опухолевых клеток меняет свои свойства. Со временем генетические изменения обуславливают резистентность к терапии, если нет возможности применить на новом этапе развития болезни препарат, имеющий соответствующую биологическую мишень.

Мутации гена *PIK3CA*, кодирующего фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), становятся причиной гиперактивации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR и развития резистентности к ЭТ (рис. 1) [6–10].

Около 40% пациентов с HR+ HER2- рРМЖ имеют мутацию гена *PIK3CA* в опухоли [8–11]. Наличие мутации *PIK3CA* является фактором неблагоприятного прогноза [6, 7]. В настоящее время в руках онкологов появился ингибитор PI3K (ипиPI3K) апелелисиб, действующий на данную молекулярную мишень. В настоящее время апелелисиб (Пикрэй), селективный ингибитор альфа-субъединицы белка PI3K, является единственным таргетным препаратом для данной клинической ситуации с доказанной клинически и статистически значимой эффективностью и контролируемым профилем переносимости.

Препарат Пикрэй зарегистрирован в России в июне 2020 г. для применения в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2) рРМЖ или мРМЖ с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов ЭТ.

Рис. 1. Механизмы развития резистентности к ЭТ: гиперактивация пути PI3K/AKT/mTOR в результате мутации гена PIK3CA [6–10].
Fig. 1. Mechanisms of development of resistance to endocrine therapy: hyperactivation of the PI3K/AKT/mTOR pathway as a result of mutation of the PIK3CA gene [6–10].



Особенности течения мРМЖ с мутацией *PIK3CA* Обзор выступления профессора Дж. Глигорова

В начале своего выступления профессор Дж. Глигоров напомнил некоторые положения Международного консенсуса по рРМЖ Европейской школы онкологов (ESO) – Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) – 2020 [12].

- Определение эндокринорезистентности в соответствии с данным документом:
 - Первичная эндокринорезистентность: рецидив в течение первых 2 лет адъювантной терапии или прогрессирование заболевания в течение первых 6 мес 1-й линии ЭТ мРМЖ.
 - Вторичная (приобретенная) эндокринорезистентность: рецидив более чем через 2 года после начала адъювантной терапии, или рецидив в течение первых 12 мес после завершения адъювантной терапии, или прогрессирование заболевания через 6 мес после начала ЭТ мРМЖ.
- Лечение HR-положительного HER2-отрицательного рРМЖ (HR+ HER2- рРМЖ):

- Для женщин в пременопаузе, для которых выбрана ЭТ, овариальная супрессия/абляция в сочетании с дополнительной ЭТ является предпочтительным выбором [12].
- В случае развития метастатического сценария для женщин в пременопаузе ЭТ не отличается от ЭТ для женщин в постменопаузе, если они гормоночувствительны. Начальной целью терапии является достижение менопаузального статуса с помощью агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона или хирургической кастрации.
- Предпочтительный препарат ЭТ 1-й линии зависит от типа и продолжительности адъювантной ЭТ, а также от времени, прошедшего с окончания адъювантной ЭТ; это может быть ИА, тамоксифен или фулвестрант [12].
- Оптимальная последовательность ЭТ не определена и зависит от того, какие агенты использовались ранее [в (нео)адъювантной терапии], от продолжительности эффекта этих препаратов, тяжести заболевания, предпочтений пациентки и доступности лекарственных средств.

- Рекомендованные варианты 1 и 2-й линии включают ИА/фулвестрант + иCDK4/6, ИА/тамоксифен/фулвестрант + эверолимус, фулвестрант + алпелисиб (при наличии мутации гена *PIK3CA*), ИА, тамоксифен, фулвестрант [12].
- иCDK4/6 являются стандартом лечения. Большинство членов экспертной панели предпочитают назначать иCDK4/6 в 1-й линии терапии большинству своих пациентов (уровни достоверности доказательств/уровни убедительности рекомендаций: экспертное мнение – 100%) [12].

Завершая эту часть своего выступления, профессор Дж. Глигоров отметил следующее:

- До появления иCDK4/6: в 1-й линии лечения HR+ HER2-мРМЖ применялась моноэндокринная терапия; наилучшие значения ВБП составляли 18 мес; чувствительность и резистентность к ЭТ определялись на основании клинических признаков.
 - В последнее время стандартом лечения стали иCDK4/6; введены в практику новые предиктивные биологические маркеры для ТТ – HER2, мутации *PIK3CA*, мутации BRCA.
- Далее профессор Дж. Глигоров сфокусировался на роли мутации гена *PIK3CA*.

Мутация гена *PIK3CA*, кодирующего PI3K, является одной из причин патологической активации сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (рис. 2) [13]. Данный сигнальный путь универсален и крайне значим для всех пролиферирующих клеток организма, как здоровых, так и опухолевых. Он отвечает не только за деление, но и рост, метаболизм, блокаду апоптоза.

При стимуляции рецепторов факторов роста, например, HER2, FGFR1 и IGF1R, происходит активация PI3K, что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию белка AKT. Далее протеинкиназа AKT активирует комплекс mTOR. Эта последовательность взаимодействий обеспечивает рост и пролиферацию клеток. С помощью таргетных препаратов возможно осуществлять специфический контроль сигнального пути PI3K/AKT/mTOR в верхней его точке – на уровне киназы PI3K.

В клетках человека экспрессируется несколько изоформ PI3K (рис. 3) [14]. Мутаций гена *PIK3CA* приводят к гиперактивации лишь одной из них – PI3K- α . Селективность алпелисиба в отношении альфа-изоформы позволяет эффективно контролировать деление опухолевых клеток и в то же время демонстрирует благоприятный профиль переносимости.

Мутации в гене *PIK3CA* могут происходить в разных положениях, в основном клинически значимые мутации затрагивают экзоны 9 и 20 (рис. 4).

Нарушения в PI3K-зависимом каскаде характерны для всех типов РМЖ [11]. Около 40% пациенток с распростра-

ненным HR+ HER2- рРМЖ имеют мутацию *PIK3CA* в опухолевых клетках, приводящую к гиперактивации PI3K-зависимого молекулярного каскада [16–18].

Нарушения в сигнальном пути PI3K/AKT/mTOR при РМЖ ассоциированы с резистентностью к ЭТ [19, 20]. В этом случае добавление алпелисиба к ЭТ значительно повышает эффективность терапии и возможности контроля заболевания [21–23].

PIK3CA – это одна из первых и, вероятно, одна из наиболее консервативных мутаций. Она обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях [24]. Наличие мутаций можно определить с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на основании материала тканевой биопсии.

Мутация *PIK3CA* представляет собой биологический маркер негативного прогноза. Так, в работе F. Mosele и соавт. (2020 г.), опубликованной в «Annals of Oncology», показана достоверная корреляция между наличием мутации *PIK3CA* и плохим прогнозом: наличие мутации снижает ОВ у пациенток с HR+ HER2- мРМЖ [25]. В исследовании Volero-2 изменения гена *PIK3CA* снизили ВБП на терапии препаратами эверолимус/экземестан [26]. В исследовании Monaleesa-3 рибоциклиб улучшил ВБП при мРМЖ: +5,3 мес при наличии мутации *PIK3CA*mut, +5,6 мес – при ее отсутствии [27].

Высокая частота встречаемости мутаций *PIK3CA*, их стабильность и связь с неблагоприятным прогнозом даже при применении ингибиторов mTOR или CDK4/6 делают PI3K важной терапевтической мишенью у пациенток с HR+ HER2- рРМЖ.

Подходы к терапии. Для проведения эффективной ТТ необходимо применять высокоспецифичный и PI3K. К настоящему времени были исследованы следующие препараты: бупарлисиб, пиктилисиб, таселесиб и алпелисиб. Из них первые три – бупарлисиб, пиктилисиб, таселесиб, – блокирующие несколько изоформ PI3K, продемонстрировали неблагоприятный профиль переносимости [28–32]. Алпелисиб представляет собой первый селективный ингибитор, блокирующий только альфа-изоформу PI3K, доказавший свою эффективность в клинических исследованиях.

Профессор Дж. Глигоров напомнил о положительном решении Европейского медицинского агентства (ЕМА) о регистрации алпелисиба в Европе. ЕМА рекомендовало одобрить Пикрэй (алпелисиб) в сочетании с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин со статусом HR+ HER2- при местно-распространенном РМЖ или рРМЖ с мутацией *PIK3CA* после прогрессирования заболевания на фоне эндокринной монотерапии.

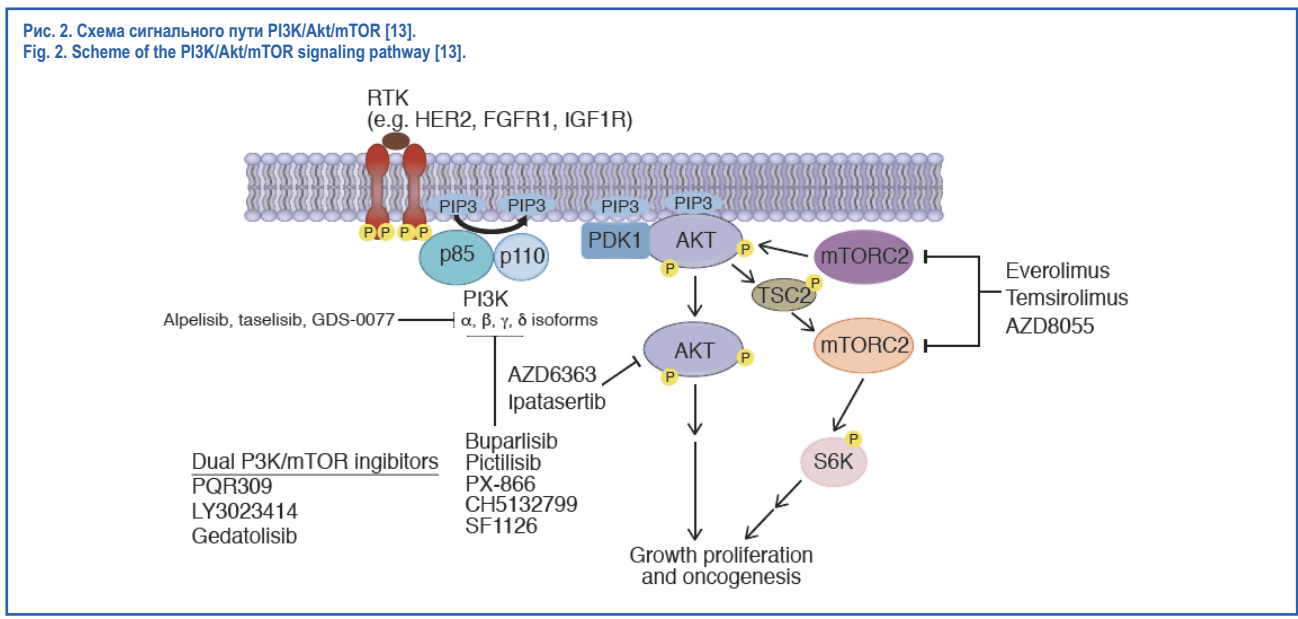
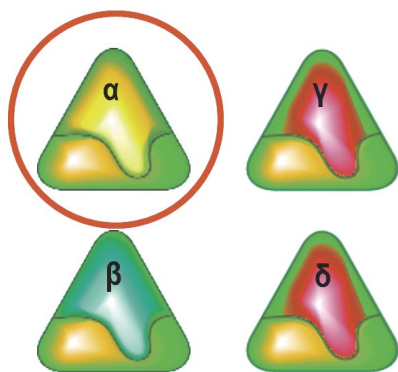
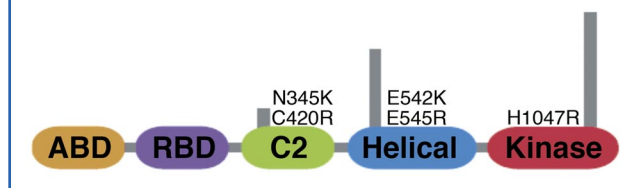


Рис. 3. Изоформы PI3K [14].
Fig. 3. PI3K isoforms [14].



В заключение выступления Дж. Глигоров поделился собственным опытом применения алпелисиба в Парижском университете Сорбонны. Алпелисиб получили 19 пациентов. Все пациенты ранее получали иCDK4/6, 2/3 пациентов ранее получали фулвестрант. Клинический ответ: 50% (оценены 14 пациентов со сроком наблюдения >6 мес; 5 из 7 продолжают терапию), у 3 пациентов произошло прогрессирование через 2 мес, 2 продолжают терапию (срок

Рис. 4. «Горячие точки» мутации гена PIK3CA [15].
Fig. 4. "Hotspots" of the PIK3CA gene mutation [15].



менее 6 мес). Основные НЯ (3-я степень): сыпь (16%), гипергликемия (32%), диарея (16%). Сыпь и гипергликемия требуют особого контроля.

Основные выводы выступления, касающиеся мутации гена *PIK3CA* в лечении HR+ HER2- рРМЖ:

- Мутация гена *PIK3CA* ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и со сниженным ответом на противоопухолевую терапию.
- Мутация *PIK3CA* появляется на ранних этапах онкогенеза и является стабильным биомаркером.
- Определение мутации *PIK3CA* проводят по образцам первичной опухоли и/или метастазов (тканевая биопсия) или по циркулирующей опухолевой ДНК (жидкостная биопсия) с помощью ПЦР в реальном времени или секвенирования нового поколения.
- Выявление мутации *PIK3CA* влияет на выбор стратегии лечения рРМЖ.

ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

Что вы назначите пациентке в 1-й линии терапии с de novo рРМЖ, метастазы в печень, с мутацией PIK3CA?

Ответ профессора Дж. Глигорова. Безусловно, мы должны знать статус мутации *PIK3CA*, поскольку тогда появляется возможность применения алпелисиба, возможно, достаточно рано. В данном случае оптимальным может быть назначение комбинации иCDK4/6 + ИА в 1-й линии, затем комбинации алпелисиб + фулвестрант во 2-й линии. Поскольку пациентка имеет мутацию *PIK3CA*, фулвестрант не должен назначаться вне комбинации с алпелисибом.

Профессор Л.Г. Жукова согласилась с такой тактикой. Медиана ВБП (мВБП) даже на комбинаторном режиме химиотерапии в 1-й линии составляет максимум 5–8 мес, по данным некоторых исследований II фазы. Ожидаемая мВБП комбинации иCDK4/6 с ИА при наличии мутации *PIK3CA*, в частности, составляет 12–16 мес, возможно, большие. В соответствии с

результатами исследований при отсутствии висцерального криза рекомендуется использовать комбинацию иCDK4/6 с ИА; если же установлен положительный статус мутации *PIK3CA*, появляется возможность использовать в дальнейшем алпелисиб с фулвестрантом в качестве одной из возможных лекарственных опций.

М.А. Фролова отметила позитивную роль возможности выбора различных вариантов комбинированной ЭТ 1 и 2-й линий. Исследование PARSIFAL не показало преимуществ назначения фулвестранта по сравнению с ИА. Все зависит от конкретных клинических ситуаций, однако более предпочтительной в 1-й линии видится комбинация ИА с иCDK4/6 и фулвестрант во 2-й линии, в том числе в комбинации с алпелисибом при наличии мутации *PIK3CA*.

Насколько легко поддается контролю гипергликемия на фоне терапии алпелисибом?

Ответ профессора Дж. Глигорова. Гипергликемия не относится к обычным проявлениям токсичности, в случае применения алпелисиба она становится последствием блокады пути PIK3/AKT/mTOR. Важен исходный отбор пациентов для терапии. Следует проявлять осторожность с пациентами, у которых исходно имели

место предиабет или диабет, необходимо рано подключать к терапии метформин, регулярно мониторировать уровень глюкозы, особенно на 15–28-й дни терапии алпелисибом. Применение метформина может быть достаточным для коррекции гипергликемии у подавляющего большинства пациентов.

Нужна ли вам консультация эндокринолога для назначения метформина?

Профессор Дж. Глигоров рассказал о применяемой тактике. Если после назначения метформина в течение 1 нед гликемия нормализуется, пациента продолжает наблюдать онколог. Если через 1 нед – 10 дней положительной динамики нет, привлекается диabetолог.

По мнению **профессора Л.Г. Жуковой**, при развитии гипергликемии 1–2-й степени у пациентки без диабета в исходный период назначить метформин следует лечащему врачу-онкологу. Больному с исходным предиабетом или диабетом при повышении уровня глюкозы рекомендуется консультация эндокринолога.

Возможности таргетной терапии мРМЖ с мутацией PIK3CA Обзор выступления профессора Л.Г. Жуковой

Таргетная терапия (ТТ) – это системная терапия, способная воздействовать предпочтительно на опухолевую ткань и имеющая конкретную мишень, минимизируя при этом токсическое повреждение других органов и систем. Мишень при этом должна играть одну из ключевых ролей в активации опухолевой прогрессии, иметь прогностическое значение и обладать предсказательной способностью ожидаемого ответа на ТТ. По мнению профессора Л.Г. Жуковой, среди изученных и используемых в повседневной практике вариантов терапии направленного действия при РМЖ актуальны ЭТ, анти-HER2-терапия, ингибиторы PARP и иммунотерапия. Из этих вариантов лечения критериям ТТ полностью отвечают только два направления – ЭТ и анти-HER2-терапия, поскольку они имеют четко изученную мишень, имеющую принципиальное значение для функционирования опухолевой клетки, ее прогрессии, ее развития и влияющие на прогноз заболевания.

Можно ли отнести иPI3K к варианту ТТ? Мишенью этого препарата является белок PI3K, активированный в результате мутации гена PIK3CA и играющий ключевую роль в нарушении пути активации сигнального каскада PI3K/AKT/mTOR и последующей опухолевой прогрессии. Патологическая активация PI3K/AKT/mTOR – одна из основных причин развития резистентности к ЭТ при РМЖ. Кроме того, по результатам всех имеющихся метаанализов и отдельных исследований, мутация гена PIK3CA имеет негативное прогностическое значение для ОВ, ВВП и безрецидивной выживаемости.

Обладает ли знание о мутации PIK3CA предсказательной способностью ожидаемого ответа на ТТ? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании SOLAR-1 [33, 34].

SOLAR-1 – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, проводимое для оценки эффективности и безопасности иPI3K аллелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациентов с HR+ HER2-рМЖ с мутацией гена PIK3CA, получавших ранее ЭТ. Исследование проводили в 34 странах из Азиатского, Североамериканского, Европейского, Австралийского регионов, что позволяет делать вывод о репрезентативности выборки, частоте встречаемости мутации в гене PIK3CA при РМЖ и возможностях лечения этих пациентов. Набор пациентов шел с 2015 до 2017 г. Включены 572 пациента, из которых у 341 пациента была обнаружена мутация PIK3CA.

Критерии включения: мужчины и женщины в постменопаузе с HR+ HER2- рМЖ; предшествующая терапия ИА (обязательное условие); определенный статус гена PIK3CA (подтвержденное наличие или отсутствие мутации); измеряемые проявления заболевания или >1 литического повреждения костей; ECOG 1. В исследование изначально включали как чувствительных, так и резистентных к ЭТ пациентов, однако после промежуточного анализа набор ограничен только гормонорезистентными пациентами. В исследование включены более 100 пациентов, получивших комбинацию фулвестранта с аллелисибом либо плацебо в качестве 1-й линии терапии, и примерно такое же число пациентов, получивших данный вариант лечения в качестве 2-й линии.

Определение мутационного статуса PIK3CA проводили двумя методами – тканевой и жидкостной биопсией (оба метода продемонстрировали сопоставимые результаты). Поскольку мутация гена PIK3CA – стабильный биомаркер, для тканевой биопсии использовали как свежий, так и архивный материал.

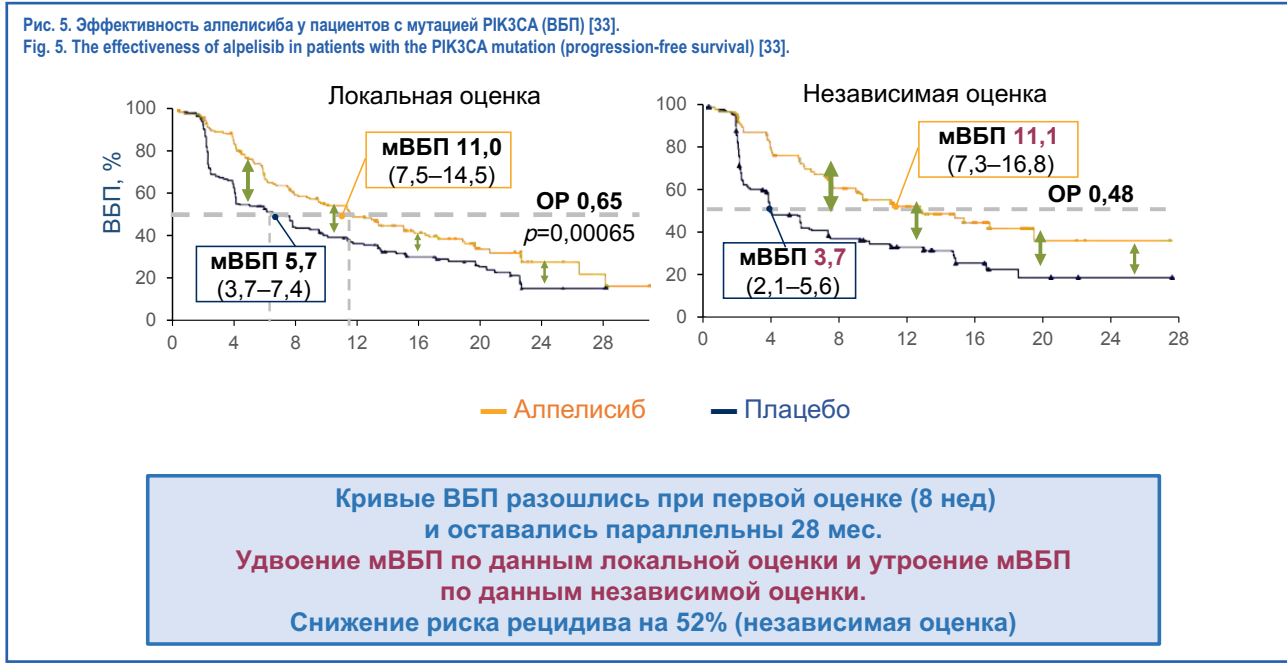
К непитательным критериям исключения отнесены сахарный диабет 1-го типа (СД 1) и неконтролируемый СД 2-го типа (СД 2).

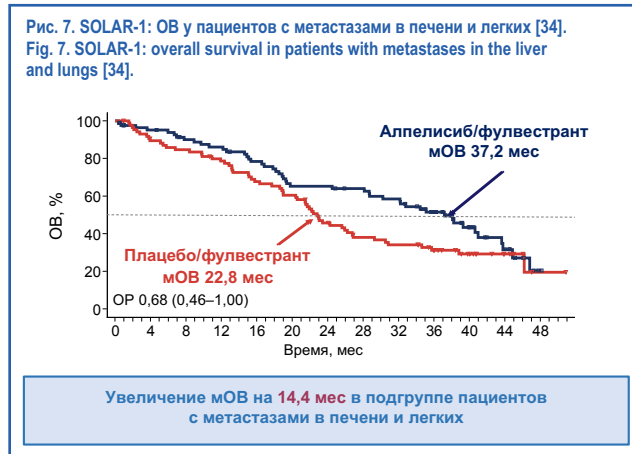
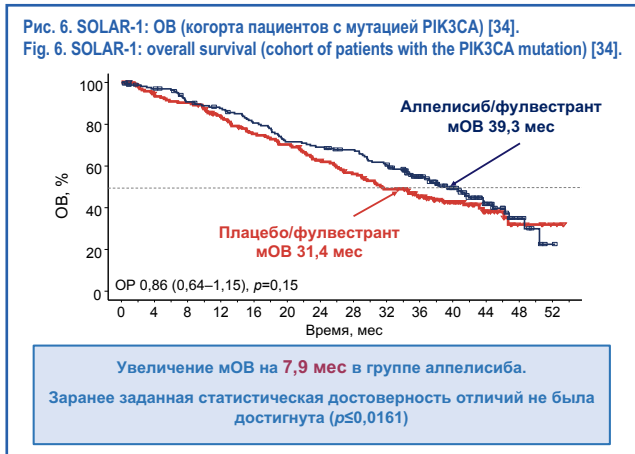
Проведена рандомизация в 4 подгруппы (когорты пациентов с мутацией PIK3CA: 1-я – аллелисиб 300 мг ежедневно/фулвестрант 500 мг и 2-я – плацебо/фулвестрант 500 мг; когорты пациентов без мутации PIK3CA: 3-я – аллелисиб 300 мг ежедневно/фулвестрант 500 мг и 4-я – плацебо/фулвестрант 500 мг).

Основной целью исследования была оценка ВВП у пациентов с мутацией PIK3CA. Вторичными целями данного исследования являлись оценка ОВ в когортах пациентов с мутацией и без нее, ВВП в когортах с мутацией PI3KCA, обнаруженной на материале тканевой биопсии и в циркулирующей опухолевой ДНК, частоты объективного ответа (ОО) и безопасности проводимого лечения.

Результаты исследования. Эффективность аллелисиба у пациентов без мутации PIK3CA (ВВП): у пациентов без мутации PIK3CA статистической значимости отличий ВВП нет, эффективность аллелисиба у пациентов без мутации сопоставима с плацебо.

Эффективность аллелисиба у пациентов с мутацией PIK3CA (ВВП): продемонстрировано статистически значимое увеличение мВВП (удвоение мВВП по данным локальной оценки и утроение мВВП по данным независимой оценки); кривые ВВП разошлись при первой оценке (8 нед) и оставались параллельны в течение 28 мес; наблюдалось снижение относительного риска (ОР) рецидива на 52% (независимая оценка); рис. 5 [33]. Таким образом, у пациентов с





мутацией гена *PIK3CA* в опухоли при использовании комбинации фулвестранта с алпелисибом ОР прогрессирующей болезни снижался более чем в 2 раза.

Эффективность аллелисиба у пациентов с мутацией *PIK3CA* (уменьшение размеров очагов и частота ОО). Скорость наступления ОО – важный параметр, особенно в ситуациях, как отметила профессор Л.Г. Жукова, когда необходимо быстро «вытащить» пациентку из симптомов болезни, что позволит ей в дальнейшем получить тот или иной вариант лечения. В исследовании продемонстрировали, что комбинация алпелисиба с фулвестрантом у 3 из 4 пациентов приводит к существенному уменьшению размера опухоли, а также к двукратному увеличению уровня ОО (35,7% в группе алпелисиб/фулвестрант vs 16,2% в группе плацебо/фулвестрант).

В исследовании SOLAR-1 было продемонстрировано увеличение медианы ОВ (мОВ) на 7,9 мес в группе аллелисиб/фулвестрант, однако заранее заданная статистическая достоверность отличий не достигнута ($p < 0,0161$); рис. 6 [34]. Подгрупповой анализ ОВ демонстрирует, что в подавляющем большинстве случаев пациенты вне зависимости от статуса коэкспрессии рецепторов прогестерона в опухоли, вне зависимости от линии, когда назначалась комбинация фулвестранта с алпелисибом, выигрывали в отношении ОВ за исключением пациентов, имеющих только костные метастазы.

У наиболее тяжелой группы пациентов с метастазами в печени и легких мОВ в группе аллелисиба была на 14,4 мес больше, чем в группе плацебо (37,2 мес vs 22,8 мес соответственно); рис. 7 [34].

Важным показателем эффективности терапии является время до назначения химиотерапии. Применение аллелисиба позволило увеличить медиану времени до назначения химиотерапии на 8,5 мес [34].

В исследовании SOLAR-1 были включены несколько пациентов, получавших ранее иCDK4/6. Впоследствии было организовано отдельное исследование BYLieve II фазы для изучения эффективности аллелисиба у этой субпопуляции пациентов. Оба исследования продемонстрировали эффективность аллелисиба после прогрессирования на фоне терапии иCDK4/6.

В этом году на конгрессе ESMO представлены результаты анализа эффективности терапии пациентов с мутацией *PIK3CA*, прогрессирующих на комбинации иCDK4/6. В анализ включены 120 пациентов из исследования BYLieve и 855 пациентов из общей базы данных, получающих стандартную терапию (химиотерапию, гормонотерапию, эверолimus). Сравнительный анализ показал практически двукратное увеличение мВБП при применении аллелисиба: 7,3 мес vs 3,4 мес соответственно [35].

Анализ мВБП в разных подгруппах пациентов с мутацией *PIK3CA* в исследовании SOLAR-1 показал, что наибольший эффект от назначения аллелисиба получают пациенты:

- демонстрирующие резистентность к ЭТ, как первичную, так и вторичную;
- имеющие метастатическое поражение печени или легких;
- получавшие в предшествующей терапии иCDK4/6 [33].

НЯ при использовании аллелисиба были ожидаемыми, в большинстве случаев обратимыми и управляемыми. Основные НЯ – гипергликемия и сыпь – связаны с ингибированием Р13К. Гипергликемию, как отметила профессор Л.Г. Жукова, можно корректировать с помощью метформина. Отмена препарата из-за гипергликемии потребовалась всего 6% пациентов. Общая интенсивность дозы аллелисиба, по данным SOLAR-1, составила более 82%.

Подытоживая свое выступление, эксперт подчеркнула, что по результатам исследований аллелисиб можно отнести к таргетным препаратам. Это селективный иР13К с доказанной клинически и статистически значимой эффективностью и приемлемым профилем безопасности для лечения HR+ HER2- рPMЖ у пациентов с мутацией гена *PIK3CA*, резистентным к предшествующей ЭТ. В исследовании SOLAR-1 у пациентов с мутацией *PIK3CA* комбинация аллелисиба с фулвестрантом в сравнении с комбинацией плацебо + фулвестрант значимо увеличивала мВБП; профиль переносимости был предсказуемым и контролируемым.

По данным исследования SOLAR-1, аллелисиб может принести максимальную пользу следующим группам пациентов с HR+ HER2- рPMЖ с мутацией гена *PIK3CA*, резистентным к гормонотерапии:

- пациентам с прогрессированием на фоне лечения мPMЖ (моноэндокринная терапия или комбинация с иCDK4/6) – аллелисиб во 2-й линии;
- пациентам с прогрессированием во время проведения адъювантной ЭТ или в течение 1 года после ее завершения – аллелисиб в 1-й линии.

Назначение аллелисиба не рекомендуется пациентам, чувствительным к ЭТ, и пациентам с СД 1 и неконтролируемым СД 2, поскольку такие пациенты не включались в исследование SOLAR-1.

Профессор Л.Г. Жукова выразила надежду на то, что в ближайшем будущем появится возможность использовать эту комбинацию в российской повседневной клинической практике, поскольку комбинация аллелисиба с фулвестрантом включена в Российские рекомендации по лечению РМЖ.

ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

Что вы назначите пациентке с HR+ HER2- РМЖ с наличием мутации PIK3CA при прогрессировании на фоне адъювантной терапии?

Профессор Л.Г. Жукова отметила, что в настоящее время в арсенале имеются три иCDK4/6, которые демонстрируют высокую, хотя и несколько отличающуюся эффективность в разных клинических ситуа-

циях. Предпочтительным вариантом 1-й линии следует рассматривать комбинацию иCDK4/6 с ИА, затем аллелисиб + фулвестрант.

Отвечая на этот вопрос, профессор Дж. Глигоров подчеркнул существенные отличия проявлений резистентности у разных пациентов, определяющие осторожность при выборе терапевтической тактики. В случае небольшой опухоли, раннего рецидива на фоне

адьювантной ЭТ и при положительном статусе PIK3CA, возможно, следует выбрать алтелисиб. Если опухоль большая, 4–5 узлов, рецидив через 3–4 года после начала адьюванта, тактика будет иной.

Что назначить пациентке с мутацией PIK3CA при прогрессировании на фоне монотерапии летрозолом в 1-й линии?

Ответ профессора Дж. Глигорова. Из двух существующих опций – иCDK4/6 и иPIK3CA – в этом конкретном случае для 2-й линии предпочтительна комбинация алтелисиб/фулвестрант. Если она окажется эффективной, спустя длительное время можно будет привлечь иCDK4/6. Если после прогрессирования на летрозоле выбрать иCDK4/6, который следует назначать с

фулвестрантом, и у пациентки вновь проявится резистентность, это может исключить дальнейшее использование алтелисиба.

М.А. Фролова согласилась с профессором Дж. Глигоровым и отметила возможность в дальнейшем назначения абемациклиба в монорежиме.

Что назначить пациентке с мутацией PIK3CA, у которой прогрессирование наступило на фоне терапии комбинацией ИА с иCDK4/6 в 1-й линии терапии?

По мнению профессора Дж. Глигорова, в данном случае предпочтительна комбинация алтелисиб/фулве-

странт, что следует из результатов исследования SOLAR-1 и BYLieve.

С чем связано прогрессирование на фоне терапии препаратом алтелисиб?

Отвечая на этот вопрос, профессор Л.Г. Жукова предположила возможное включение дополнительных путей активации опухолевой прогрессии помимо пути

PI3K/AKT/mTOR на фоне комбинации алтелисиб/фулвестрант, а также появление новых мутаций в гене PIK3CA, определяющих резистентность.

Какую терапию выбрать пациентке в постменопаузе с HR+ мРМЖ с метастазами в кости через 1 год после адьювантной терапии тамоксифеном при наличии мутации PIK3CA?

Профессор Л.Г. Жукова назвала предпочтительной для 1-й линии комбинацию иCDK4/6 с ИА, поскольку речь идет уже не о первичной гормонорезистентности.

Для 2-й линии выбрана комбинация алтелисиб/фулвестрант по поводу метастатической болезни.

Определение мутации PIK3CA: кому, когда, как Обзор выступления Е.И. Коваленко

Мутация гена PIK3CA – это соматическая мутация, стабильный биомаркер, который обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях. Это показано в работе L. Arthur и соавт. (2014 г.) [24], а затем подтверждено в последующих исследованиях. В работе L. Arthur и соавт. стабильность мутации прослеживалась у 120 пациентов в первичной опухоли и при рецидиве: у 43% мутация PIK3CA определялась исходно, у 41% – при рецидиве, и только у 8% пациентов произошло изменение статуса (в 4 случаях – приобретение мутации, в 2 – ее потеря).

Эксперт отметила, что наиболее часто соматические мутации встречаются в горячих точках субъединицы p110a PI3K. Так, наиболее значимы 11 мутаций в экзонах 7 (PKC-гомологичный домен), 9 (хеликазный домен) и 20 (киназный домен) гена PIK3CA.

Благодаря тому, что мутация в гене PIK3CA стабильна, есть возможность использовать:

- как материал биопсии первичной опухоли, так и материал метастатического очага;
- архивный или свежий материал;
- парафиновый блок или образец в формалине;
- ПЦР или секвенирование нового поколения.

Е.И. Коваленко проинформировала слушателей о возможности определить мутацию PIK3CA в рамках программы

RUSSCO Cancergenome [36]. Исследование проводится для пациентов бесплатно.

Клинические ситуации, требующие уточнения статуса PIK3CA у пациента:

- Прогрессирование РМЖ на фоне адьювантной терапии или после ее завершения.
- Прогрессирование на фоне терапии мРМЖ.
- De novo мРМЖ.

Мутация гена PIK3CA – фактор прогностический (ассоциируется с агрессивным течением мРМЖ и сниженным ответом на терапию) и предиктивный (позволяет выбрать эффективную терапию – иPIK3CA). Определение мутации упорядочивает принятие решений и помогает формировать долгосрочную стратегию как минимум в пределах 2 линий терапии лечения мРМЖ, например, может обсуждаться назначение алтелисиба в комбинации с фулвестрантом в 1-й линии или во 2-й после применения иCDK4/6. Желательно, чтобы уточнение статуса PIK3CA происходило до назначения терапии.

В заключение своего выступления Е.И. Коваленко сообщила, что в настоящее время необходимость определения мутации PIK3CA включена в рекомендации Национальной комплексной онкологической сети [37] и ABC5 ESO–ESMO [12] наряду с определением статуса гормональных рецепторов, HER2/neu, BRCA1/2.

ВОПРОС ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

У каких пациенток с мРМЖ следует уточнять статус мутации PIK3CA?

Ответ М.А. Фроловой. В идеале – всем больным РМЖ при первичном прогрессировании, чтобы иметь возможность грамотно выстроить стратегию терапии.

Профессор Дж. Глигоров подчеркнул обязательность во Франции тестирования при РМЖ на наличие мутаций PIK3CA, BRAF, уровень HER2.

**Баланс эффективности и переносимости терапии алпелисибом
Обзор выступления М.А. Фроловой**

Начиная свое выступление, эксперт обратилась к результатам исследования SOLAR-1, касающимся профиля безопасности препарата алпелисиб [33]. Наиболее тяжелые НЯ в группе алпелисиба – гипергликемия 3-й степени тяжести у 32,7% пациентов и сыпь 3-й степени тяжести у 9,9%. Остальные НЯ выраженной степени тяжести встречались реже. Отмечено, что к полной отмене терапии алпелисибом гипергликемия привела лишь в 6% случаев, а сыпь – в 3%.

Механизм развития гипергликемии. Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR задействован во многих процессах в клетке, в том числе он регулирует метаболизм глюкозы, участвуя в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина (рис. 8) [38].

Применение иPI3K приводит к блокаде PI3K, после чего процесс усвоения глюкозы клеткой нарушается, развивается гипергликемия, которая может стать причиной и гиперинсулинемии [38].

В исследовании SOLAR-1 не включали пациентов с неконтролируемыми СД 2 и СД 1, других ограничений, связанных с нарушением обмена глюкозы, нет. В исходный период 40% пациентов имели нормальный уровень глюкозы, у 56% диагностирован предиабет (уровень глюкозы 5,6–7,0 ммоль и/или гликированный гемоглобин 5,7–6,5%), у 4% – СД 2. На фоне терапии алпелисибом у больных с нормальным уровнем глюкозы существенного повышения гликемии не наблюдалось. Повышение уровня глюкозы наиболее выражено у пациентов с диабетом и предиабетом. Примерно 1/2 больных пришлось снизить дозу в связи с гипергликемией или временно прекратить терапию, однако полное прекращение терапии алпелисибом потребовалось, как говорилось ранее, всего у 6% больных. Наибольшая вероятность отклонения уровня глюкозы в плазме наблюдалась в первые 2 нед терапии, и далее уровень глюкозы снижался до исходного уровня в течение 6 дней. У 87% таких пациентов коррекция проводилась антидиабетическими средствами, наиболее часто – метформин [33, 39]. Подчеркнуто, что метформин снижает уровень глюкозы у пациентов, по-

лучающих терапию иPI3K, и у большинства пациентов позволяет продолжить терапию.

Важным является тот факт, что у 96% пациентов, которые продолжили лечение фулвестрантом после прекращения лечения алпелисибом, уровень гликемии вернулся к исходным значениям [40].

Второе наиболее частое тяжелое НЯ выраженной степени, связанное с приемом алпелисиба, – сыпь. В исследовании SOLAR-1 часть пациентов с профилактической целью получали антигистаминные препараты. Сыпь у этих пациентов возникала реже по сравнению с общей популяцией: сыпь любой степени тяжести – 27% в группе профилактики и 54% без нее, сыпь 3-й степени – соответственно 12 и 20%, сыпь, приведшая к полному прекращению лечения алпелисибом, – соответственно 3,5 и 4,2% [39]. В клинических рекомендациях ESO–ESMO ABC5 присутствует указание: «Пациентам, начинающим прием алпелисиба, рекомендуется профилактический прием антигистаминных препаратов без седативного эффекта при начале терапии. Прием антигистаминных препаратов можно прекратить через 4 нед, поскольку сыпь развивается, как правило, в течение первых 2 нед от начала приема».

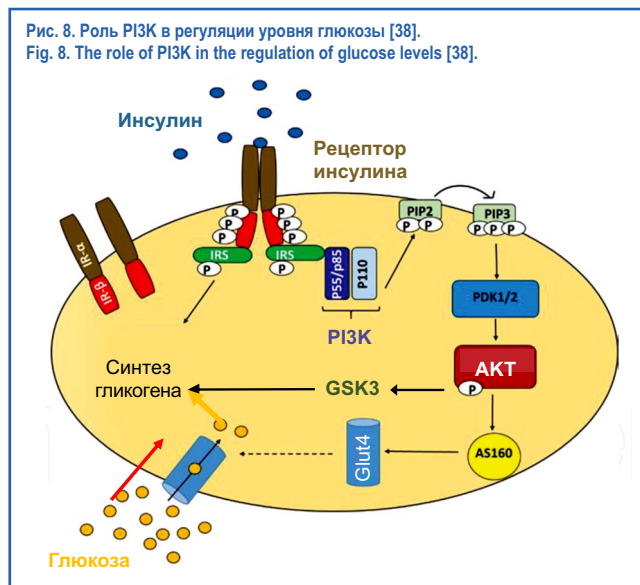
Также в выступлении М.А. Фроловой рассказано о применении алпелисиба в рамках программы расширенного доступа в онкологическом отделении лекарственных методов лечения №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина». Протестированы на мутацию гена *PIK3CA* 13 пациентов, из них мутация *PIK3CA* обнаружена у 5. Лечение получили 4 пациентки.

Также приведены клинические примеры из собственной практики. В одном из примеров сыпь 3-й степени тяжести (80% тела) возникла у пациентки через 2 нед после начала терапии алпелисибом. Был назначен прием антигистаминного препарата дезлоратадина, через 2 дня сохранялась только неактивная сыпь на конечностях, через 4 дня сыпь полностью купирована и прием алпелисиба возобновлен в прежней дозе. Еще через 1 нед после начала терапии алпелисибом у этой же пациентки развились повышение температуры до 39°C, боль в горле, алпелисиб был отменен, через 4 дня температура нормализовалась, после возобновления приема алпелисиба вновь отмечалось повышение температуры. Лихорадка представляет собой одно из возможных НЯ, приведенных в инструкции по медицинскому применению препарата алпелисиб. О возможности его возникновения следует помнить при его возникновении и поиске причины этого явления.

Подводя итоги выступления, эксперт привела выдержку из рекомендаций ESO–ESMO по рPMЖ ABC5: «Для соблюдения баланса эффективности и токсичности чрезвычайно важно тщательно отбирать пациентов, принимая во внимание критерии включения/исключения исследования SOLAR-1 и сопутствующую патологию, в особенности наличие диабета в анамнезе и исходный уровень гликированного гемоглобина».

**Запись трансляции доступна по ссылке:
<http://www.med4share.ru/calendar/web-20201016-01>**

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством РФ.



Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [The state of cancer care for the population of Russia in 2019. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shahzadova. Moscow: Moscow Scientific Research Institute named after P.A. Herzen – branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia, 2020 (in Russian).]
2. Slamon DJ et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 514–24.
3. Im S-A et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 307–16.
4. Sledge G 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 2A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020; 6 (1): 116–24.
5. Эл. пецыпс: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/236> [Available from: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/236> (in Russian).]
6. Sobhani N et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. *J Cell Biochem* 2018; 119 (6): 4287–92.
7. Mosele F et al. ESMO Breast Cancer Congress. May 2–4, 2019. Berlin, Germany.
8. Tolaney et al. AACR Annual Meeting. March 29 – April 3, 2019. Atlanta, GA.
9. Di Leo A, Johnston S, Seok Lee K 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.
10. Moynahan ME, Chen D, He W et al. Correlation between PIK3CA mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR+, HER2 - advanced breast cancer: results from BOLERO-2. *Br J Cancer* 2017; 116 (6): 726–30. <https://www.pik3ca.com/PI3K-PATHWAY/>
11. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. The Cancer Genome Atlas Network. *Nature* 2012; 490 (7418): 61–70. DOI: 10.1038/nature11412. <https://www.hcp.novartis.com/products/piqray/metastatic-breast-cancer/pik3ca-mutation/>
12. Cardoso F et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 321 (12): 1623–49.
13. Vasan N et al. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol* 2019. 30 (10). DOI: 10.1093/annonc/mdz281
14. Burke J. PNAS, 2013.
15. Cai L et al. Protective cellular immunity generated by cross-presenting recombinant overlapping peptide proteins. *Oncotarget* 2017; 8: 76516–24.
16. Mayer IA et al. A Phase Ib Study of Alpelisib (BYL719), a PI3Ka-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (1): 26–34.
17. Loi S et al. PIK3CA mutations associated with gene signature of low mTORC1 signaling and better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (22): 10208–13.
18. Stemke-Hale K et al. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68 (15): 6084–91.
19. Miller TW et al. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33): 4452–61.
20. Bosch 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.
21. Miller TW 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): 2406–13.
22. Crowder RJ et al. PIK3CA and PIK3CB inhibition produce synthetic lethality when combined with estrogen deprivation in estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69 (9): 3955–62.
23. Miller TW et al. E2F-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov* 2011; 1 (4): 338–51.
24. Arthur L et al. Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147: 211–9.
25. Mosele F et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2020; 31 (3): 377–86.
26. Hortobagyi G et al. Correlative Analysis of Genetic Alterations and Everolimus Benefit in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From BOLERO-2. *J Clin Oncol* 2016; 34 (5): 419–26. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.1971
27. Neven (Abstract # PD2-05), SABCS'2018
28. Courtney KD et al. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1075–83.
29. Maira SM et al. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2012; 11 (2): 317–28.
30. Dienstmann R et al. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2014; 13 (5): 1021–31.
31. Fritsch C et al. Characterization of the novel and specific PI3Ka inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Ther* 2014; 13 (5): 1117–29.
32. Ndubaku CO et al. Discovery of 2-[3-[2-(1-isopropyl-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl]-1H-pyrazol-1-yl]-2-methylpropanamide (GDC-0032): a b-sparing phosphoinositide 3-kinase inhibitor with high unbound exposure and robust in vivo antitumor activity. *J Med Chem* 2013; 56 (11): 4597–610.
33. Andre F et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–40.
34. Andre F et al. Overall survival (os) results from SOLAR-1, a phase III study of alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol* 2020; 31 (Suppl. 4): S1142–215. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001
35. Turner S et al. ESMO 2020. Presentation # 309P – E-poster.
36. Эл. пецыпс: <http://cancergenome.ru/> [Available from: <http://cancergenome.ru/> (in Russian).]
37. Эл. пецыпс: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (in Russian).]
38. Świdarska E et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. *Blood Glucose Levels* 2018.
39. Rugo H 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): 1001–10. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001
40. Piqray [package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp, 2019.