

Пикрэй – основные вопросы на старте: кого тестировать? кого лечить? как лечить?

Обзор сателлитного симпозиума компании «Новартис Фарма», состоявшегося в рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» (в онлайн-формате). 29 января 2021 года

Эксперты:

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В рамках Большой конференции RUSSCO «Рак молочной железы» 29 января 2021 г. состоялся сателлитный симпозиум компании «Новартис Фарма», посвященный вопросам диагностики и лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы (HR+ HER2- рПМЖ) с мутацией гена *PIK3CA* с использованием таргетного препарата Пикрэй (алпелисиб). Эксперты-онкологи обсудили диагностику мутации *PIK3CA*, данные клинических исследований алпелисиба, характеристики пациентов, которым назначение алпелисиба может принести наибольшую пользу, профилактику и контроль нежелательных явлений, которые могут развиваться на фоне терапии препаратом алпелисиб. Определение мутации гена *PIK3CA* целесообразно проводить всем пациентам с HR+ HER2- рПМЖ при выявлении первых признаков метастатического процесса, чтобы иметь возможность планировать противоопухолевую терапию с применением алпелисиба в комбинации с фулвестрантом. Данные клинических исследований демонстрируют, что такая комбинация обеспечивает практически двукратное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования болезни по сравнению с комбинацией плацебо с фулвестрантом. Алпелисиб может быть назначен пациентам с HR+ HER2- рПМЖ с мутацией гена *PIK3CA* после прогрессирования на фоне применения монотерапии или комбинированной гормонотерапии. Основные нежелательные явления – гипергликемия и сыпь – связаны с механизмом действия алпелисиба, предсказуемы и управляемы.

Ключевые слова: гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, Пикрэй, алпелисиб

Для цитирования: Пикрэй – основные вопросы на старте: кого тестировать? кого лечить? как лечить? Современная Онкология. 2021; 23 (1): 48–52. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200752

NEWS

Piqray – basic questions at the start: whom to test? whom to treat? how to treat?

Event review of the satellite symposium. RUSSCO Big Conference "Breast Cancer" (online). January 29th, 2021

Experts:

Sergey A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Viacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

Abstract

A Satellite Symposium of Novartis Pharma was held on January 29th, 2021, within the framework of the RUSSCO Big Conference "Breast Cancer". It was dedicated to the diagnostics and treatment of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer (HR+ HER2- aBC) with a *PIK3CA* mutation using target drug Piqray (alpelisib). Experts-oncologists discussed the diagnostics of the *PIK3CA* mutation, data from clinical studies of alpelisib, characteristics of patients who may benefit from the alpelisib, prevention and control of adverse events that may develop during therapy with alpelisib. For planning anticancer therapy using alpelisib in combination with fulvestrant, all patients with HR+ HER2- aBC should be tested for *PIK3CA* mutation at the first signs of a metastatic process. Data from clinical trials demonstrate that this combination provides approximately 2-fold increase in median progression free survival compared to a placebo + fulvestrant combination. Alpelisib can be prescribed to patients with HR+ HER2- aBC with a *PIK3CA* mutation after progression on endocrine therapy, in a combined mode. The main adverse events – hyperglycemia and rash – are associated with the mechanism of alpelisib action, and are predictable and manageable.

Keywords: hormone-receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer, *PIK3CA* mutation, Piqray, alpelisib

For citation: Piqray – basic questions at the start: whom to test? whom to treat? how to treat? Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (1): 48–52. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200752

Кого тестировать?

Обзор выступления С.А. Тюляндина

Мутация гена *PIK3CA* встречается у 40% пациенток с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы (HR+ HER2- мРМЖ). Она вызывает гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), что приводит к активации сигнального пути PI3K/Akt/mTOR и стимулирует рост и деление раковых клеток [1]. Наличие мутации *PIK3CA* является фактором неблагоприятного прогноза, ассоциирующимся с быстрым прогрессированием заболевания и сокращением продолжительности жизни [2].

Мутация гена *PIK3CA* обычно появляется на ранних стадиях в первичной опухоли и носит клональный характер, т.е. присутствует во всех опухолевых клетках. В редких случаях бывают и субклональные мутации, возникающие в отдельном опухолевом клоне. И чаще всего они возникают на поздних этапах болезни в результате развития резистентности к гормональным воздействиям. Но у подавляющего большинства пациентов мутация гена *PIK3CA* возникает рано в ходе процесса канцерогенеза и поэтому определяется как в первичной опухоли, так и в очагах метастазирования [3]. Наиболее высокая частота мутации гена *PIK3CA* наблюдается у больных с HR+ РМЖ (40–50%), в то время как при других фенотипах РМЖ эта мутация встречается значительно реже: 20–30% для HER2+ и 6–12% для тройного негативного РМЖ [4, 5].

Определять наличие/отсутствие мутации гена *PIK3CA* целесообразно всем пациентам с HR+ (люминальным А и В) HER2- РМЖ при обнаружении первых признаков метастазирования, в том числе [6–8]:

- при прогрессировании на фоне адъювантной терапии или после ее завершения;
- во время терапии метастатической стадии;
- у пациентов с РМЖ, впервые обнаруженным на стадии IV.

Нецелесообразно тестировать:

- пациенток с HR+ HER2- РМЖ I–III стадий без признаков рецидива заболевания;
- пациенток с другим подтипом РМЖ (HR-, или HER2+, или тройной негативный).

Кого лечить?

Обзор выступления Е.В. Артамоновой

Препарат Пикрэй (алпелисиб) – первый и единственный таргетный препарат для лечения мРМЖ с мутацией гена *PIK3CA*. Его применение в комбинации с фулвестрантом показано для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- рРМЖ или мРМЖ с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессированием заболевания во время или после проведения эндокринной терапии. Данное показание к применению было определено на основании результатов рандомизированного клинического исследования III фазы SOLAR-1, в ходе которого была оценена эффективность добавления алпелисиба к фулвестранту в широкой когорте пациенток. У пациенток с мутацией гена *PIK3CA* было выявлено достоверное преимущество в отношении выживаемости без прогрессирования болезни (ВБП): медиана ВБП составила 11,0 мес в группе алпелисиба и 5,7 мес в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,65; 95% доверительный интервал – ДИ 0,5–0,85), $p < 0,001$ [13].

По данным SOLAR-1 добавление алпелисиба к фулвестранту увеличивает медиану общей выживаемости пациенток с мутацией гена *PIK3CA* на 7,9 мес (39,3 мес vs 31,4 мес; ОР 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15; $p = 0,15$). Различия не достигли статистической достоверности, но тем не менее выигрыш в абсолютных цифрах был клинически значимым. В подгруппе пациенток с метастазами в печени и в легких добавление алпелисиба к гормонотерапии (ГТ) фулвестрантом увеличило медиану общей выживаемости более чем на год – 14,4 мес (37,2 мес vs 22,8 мес; ОР 0,68; 95% ДИ 0,46–1,00) [14].

Тенденцией последних лет является интеграция ингибиторов циклинзависимых киназ (иCDK4/6) преимущественно в ранние линии ГТ. Таким образом, в реальной клинической практике появляется подгруппа пациенток, которые в 1-й линии терапии получали иCDK4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы, а во 2-й линии лечения им назначается фулвестрант. В откры-

Бесплатное определение мутации *PIK3CA* доступно в рамках программы CancerGenome Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) через официальный сайт Национальной программы RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения»: <http://www.cancergenome.ru/mutations/PIK3CA>. Поскольку *PIK3CA* является клональной мутацией, то для ее определения можно использовать и первичный очаг, и метастазы. Материал может быть как свежим, так и архивным в виде парафинового блока (желательно не более 4 лет). Исследование проводится методом полимеразной цепной реакции, результат получают в течение 1–3 нед [9].

Активация сигнального пути PI3K/Akt/mTOR, которая происходит вследствие мутации гена *PIK3CA*, может быть прервана путем использования препарата Пикрэй (алпелисиб). Алпелисиб селективно ингибирует α -изоформу каталитической субъединицы PI3K, нарушая процесс фосфорилирования последующих белков-передатчиков, что блокирует передачу сигнала [10–12]. Таким образом, выявление мутации гена *PIK3CA* при появлении метастазов может многое сказать о биологических свойствах опухоли, позволит прогнозировать течение заболевания и даст возможность спланировать терапию, назначив самые эффективные опции в первых линиях терапии и зарезервировав фулвестрант для комбинации с алпелисибом.

Определение мутации гена *PIK3CA* у всех пациентов с гормонозависимым HER2- распространенным РМЖ (рРМЖ) включено в российские и международные клинические рекомендации:

- RUSSCO и Ассоциации онкологов России 2020: у больных HR+ HER2- мРМЖ целесообразно определение мутаций в гене *PIK3CA* для решения вопроса о назначении алпелисиба в комбинации с фулвестрантом [8];
- NCCN: пациенткам с HR+ HER2- мРМЖ рекомендуется определение мутации гена *PIK3CA* [6];
- ESO-ESMO (ABC5): определение мутации *PIK3CA* – стандарт диагностики рРМЖ наряду с HR, HER2, BRCA1/2 [7].

В исследовании II фазы BYLieve была оценена эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом во 2-й линии терапии у пациенток, которые ранее получали ингибиторы ароматазы в комбинации с иCDK4/6 [15]. Несмотря на то что мРМЖ с мутацией гена *PIK3CA* характеризуется более агрессивным течением, комбинация алпелисиб + фулвестрант после прогрессирования на терапии иCDK4/6 и ингибиторы ароматазы обеспечила медиану ВБП 7,3 мес [15]. Анализ данных клинической практики в базе Flatiron Health (855 пациентов, США) выявил, что при других видах терапии после прогрессирования на иCDK4/6 у пациенток с мутацией гена *PIK3CA* медиана ВБП составила всего 3,4 мес [16]. Таким образом, при непосредственном сравнении с результатами эффективности других видов терапии комбинация алпелисиб + фулвестрант продемонстрировала более чем двукратное увеличение медианы ВБП.

В Российской Федерации была открыта программа расширенного доступа к препарату алпелисиб, которая помогла клиницистам приобрести опыт работы с этим препаратом. В отделении химиотерапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в программу были включены 10 пациенток с люминальным HER2- рРМЖ с мутацией гена *PIK3CA* и с прогрессированием после предшествующей ГТ. Количество линий ГТ не оговаривалось, и в программе были пациентки, прошедшие до 3 линий предшествующей ГТ и химиотерапии, а также со значительной распространенностью опухолевого процесса. Большинство мутаций гена *PIK3CA*, выявленных у пациенток, были локализованы в экзоне 9 (E542K, E545K), встречались также мутации в экзоне 20 и другие достаточно редкие мутации.

Эффективность терапии была оценена у 8 из 10 пациенток. У 2 пациенток терапия была прекращена из-за нежелательных явлений (НЯ). В целом по итогам программы прогрессирование

зарегистрировано у 4 из 10 пациенток. Медиана ВБП составила 6 мес (от 2 до ≥ 9 мес). Частичная регрессия зарегистрирована у 1 (12,5%) пациентки, стабилизация (минимальная регрессия) – у 6 (75%) пациенток. Таким образом, контроль роста опухоли достигнут у 87,5% пациенток. НЯ зарегистрированы у всех 10 пациенток. В основном это была гипергликемия: 1–2-й степени у 6 пациенток, 3-й степени – у 4 пациенток, в двух случаях гипергликемия послужила причиной прекращения терапии. Кроме того, регистрировались кожная сыпь ($n=6$), диарея 1–2-й степени ($n=4$), стоматит ($n=2$) и астения 1–2-й степени ($n=4$).

На основании данных SOLAR-1 [13, 17] среди пациенток с HR+ HER2- рМЖ с мутацией гена *PIK3CA* назначение алпелисиба в комбинации с фулвестрантом рекомендуется:

- в 1-й линии: при прогрессировании на фоне адъювантной ГТ или в течение 1 года после ее завершения;
- во 2-й линии: при прогрессировании на монотерапии или на комбинации иCDK4/6 + ГТ в 1-й линии лечения рМЖ.

Эти данные учтены в алгоритме, представленном в рекомендациях RUSSCO 2020 для максимально эффективного использования этой опции как в 1, так и 2-й линии лечения [8].

Как лечить?

Обзор выступления В.А. Чубенко

Как видно из представленных данных, препарат Пикрэй (алпелисиб) позволяет проводить достаточно длительное и эффективное лечение некоторых подгрупп пациенток с HR+ HER2- рМЖ с мутацией гена *PIK3CA*. В июне 2020 г. препарат был зарегистрирован и одобрен к клиническому применению в России и присутствует в клинических рекомендациях. Однако для достижения максимальной эффективности необходимо соблюдать рекомендованный режим дозирования и правила применения этого препарата.

В рандомизированном клиническом исследовании SOLAR-1 было показано, что медиана относительной интенсивности дозы составила 82,7%, а отмена терапии по причине возникнове-

Новые данные по эффективности и переносимости позволяют выделить подгруппы пациенток, которым назначение алпелисиба может принести максимальную пользу [14, 18]:

- пациентки с метастазами в печень и легкие (увеличение медианы общей выживаемости на 14,4 мес);
- пациентки, ранее получавшие иCDK4/6 с ингибиторами ароматазы (удвоение медианы ВБП по сравнению с другими видами терапии);
- пациентки без факторов риска развития гипергликемии (высокий индекс массы тела, повышенный уровень глюкозы, диабет в анамнезе).

Назначение алпелисиба **не рекомендуется**:

- пациенткам, чувствительным к ГТ (прогрессирование в срок более чем через 1 год после завершения адъювантной ГТ), а также пациенткам с рМЖ de novo;
- пациенткам с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и неконтролируемым СД 2-го типа – СД 2 (так как таких пациенток не включали в исследование SOLAR-1).

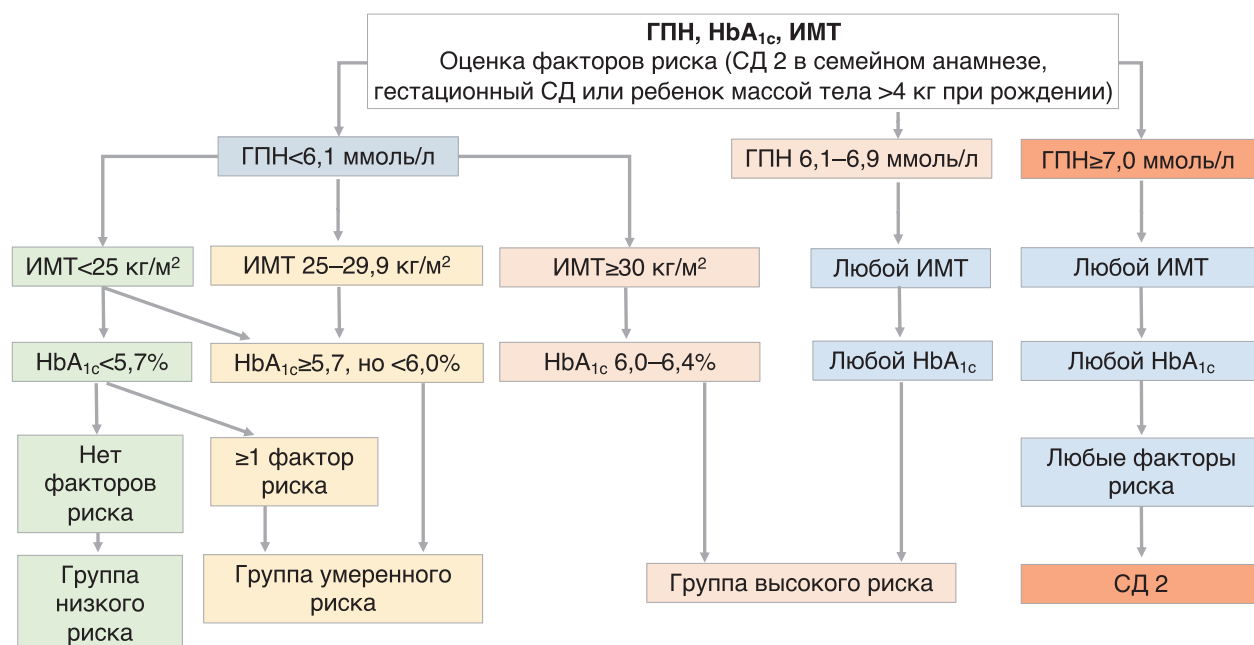
Этим группам рекомендуется начать терапию ингибитором CDK4/6 в комбинации с ГТ.

ния НЯ была сделана у 25,4% пациенток. Редукция дозы потребовалась 62,1% пациенток [13]. При этом снижение дозы или отмена препарата влияли на эффективность лечения [19].

С учетом механизма действия алпелисиба наиболее частыми НЯ, которые приводили к отмене препарата или редукции дозы, являются гипергликемия и сыпь.

Гипергликемия. Гипергликемия (повышение уровня глюкозы крови) обусловлена блокадой PI3K, которая помимо других функций участвует в передаче сигнала от рецептора инсулина и регулирует поступление глюкозы в клетки [20]. В исследовании SOLAR-1 гипергликемия стала причиной прекращения терапии у 6,3% пациенток.

Оценка факторов риска развития гипергликемии перед назначением препарата алпелисиб [18].
Assessment of risk factors for the development of hyperglycemia prior to alpelisib initiation [18].



Профилактика гипергликемии и мониторинг уровня глюкозы у пациентов, получающих алпелисиб
Prevention of hyperglycemia and monitoring of glucose levels in patients receiving alpelisib

Группа риска	До начала терапии	Первые 2 нед терапии	Далее
Низкий риск	–	ГПН 1 раз в неделю	ГПН 1 раз в 2 нед
Умеренный риск	Метформин 500–1000 мг на ночь	ГПН 2 раза в неделю	ГПН 1 раз в неделю
Высокий риск	Метформин 2000 мг/сут	ГПН 2 раза в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки	ГПН 1 раз в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки

Уровень гипергликемии коррелирует с исходным метаболическим статусом пациентки [19]. В связи с этим были разработаны рекомендации по профилактике и коррекции гипергликемии у пациенток, получающих таргетную терапию препаратом аллелисиб [18].

На основании результатов определения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН), уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), индекса массы тела (ИМТ) и наличия/отсутствия СД в анамнезе пациентку еще до начала лечения относят к одной из четырех групп риска: низкого, умеренного, высокого и СД 2 (СД); см. рисунок. В зависимости от того, к какой группе риска относится пациентка, принимается решение о назначении аллелисиба и сопутствующей профилактики гипергликемии. Согласно рекомендации RUSSCO 2020 аллелисиб не следует назначать больным с СД 1-го типа, а также неконтролируемым диабетом 2-го типа [8]. Для всех групп риска необходим контроль ГПН до начала лечения аллелисибом и далее в динамике (см. таблицу).

Крайне важно перед началом терапии аллелисибом информировать всех пациенток о возможности развития гипергликемии, ознакомить с ее симптомами (сухость во рту, полиурия и др.) и сообщить о необходимости соблюдения диеты с ограничением легко усваиваемых углеводов и умеренным ограничением медленно усваиваемых углеводов, а также о необходимости своевременного контроля ГПН [18].

Сыпь. Возникновение сыпи также связано с механизмом действия аллелисиба, поскольку PI3K регулирует дифференцировку клеток эпидермиса. В исследовании SOLAR-1 сыпь любой степени отмечалась у 35,6% пациентов, 3-й степени – у 9,9%; отмена аллелисиба из-за развития сыпи потребовалась у 3,2% пациентов [19].

Согласно рекомендациям ESO-ESMO (ABC5) пациенткам показан профилактический прием антигистаминных препаратов без седативного эффекта при начале терапии аллелисибом. Такая профилактика приводит к снижению частоты возникновения сыпи 3–4-й степени, которые являются клинически значимыми. Прием антигистаминных препаратов можно прекратить через 4 нед, поскольку сыпь развивается, как правило, в течение первых 2 нед от начала приема [7]. Это позво-

ляет успешно контролировать данное НЯ и продолжать эффективную таргетную терапию.

Редукция дозы аллелисиба рекомендована при возникновении НЯ только высокой степени тяжести. При их возникновении необходимо прервать прием аллелисиба до восстановления показателей или до снижения степени тяжести на одну ступень. Снижение дозы необходимо проводить при повторном развитии соответствующего НЯ по определенному стандарту: редукция допускается дважды по 50 мг препарата (300 мг → 250 мг → 200 мг).

В исследовании SOLAR-1 отмена терапии аллелисибом, вызванная развитием любых НЯ, была сделана у 25,0% пациенток (гипергликемией – у 6,3%), а медиана интенсивности дозы составила 82,7% [13]. Эти данные были учтены в исследовании BYLieve, и терапия была дополнена профилактическими мерами для контроля НЯ. В результате отмена терапии, вызванная развитием любых НЯ, была сделана всего у 20,5% пациенток, количество отмен, связанных с развитием гипергликемии, снизилось до 1,6%, а медиана интенсивности дозы увеличилась до 89,9% [19]. Таким образом, профилактика НЯ и их своевременная коррекция позволяют снизить частоту побочных эффектов и дольше контролировать заболевание. Информированность пациенток и проактивное ведение – ключ к профилактике развития НЯ высокой степени выраженности и, как следствие, повышению эффективности лечения.

Заключение

Появление аллелисиба – таргетного препарата для лечения гормонозависимого HR+ HER2- рМЖ с мутацией гена *PIK3CA* – предоставляет новую возможность контроля роста опухоли и увеличения периода ВБП у пациенток с мутацией гена *PIK3CA*.

Определение мутации *PIK3CA* целесообразно проводить всем пациенткам с HR+ HER2- рМЖ при выявлении первых признаков метастатического процесса, чтобы прогнозировать течение заболевания и планировать противоопухолевую терапию с применением аллелисиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования заболевания на фоне применения монотерапии или комбинированной ГТ.

Литература/References

- Garcia-Echeverria C, Sellers W. Drug discovery approaches targeting the PI3K/Akt pathway in cancer. *Oncogene* 2008; 27 (41): 5511–26. DOI: 10.1038/onc.2008.246
- Hennessy B, Smith D, Ram P, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4 (12): 988–1004. DOI: 10.1038/nrd1902
- Arthur L, Turnbull AK, Renshaw 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.
- Friedman LS, Edgar KA, Song K, et al. The PI3K inhibitor, taselisib, has enhanced potency in PIK3CA mutant models through a unique mechanism of action. *SABCS 2016; Abstract S6-04*.
- Baselga J, Cortés J, De Laurentis M, et al. SANDPIPER: Phase III study of the PI3-kinase inhibitor taselisib (GDC-0032) plus fulvestrant in patients with estrogen receptor-positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer enriched for patients with PIK3CA-mutant tumors. *SABCS 2015; Abstract OT1-03-14*.
- Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx. Accessed: 19.11.2020.
- Cardoso F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020; 32 (12): 1623–49. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.010
- Степина М.Б., Жукова Л.Г., Каролева И.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3s2). Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/standards/RUSSCO/2020/2020-09.pdf> [Stenina MB, Zhukova LG, Karoleva IA, et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. *Malignant Tumors*. 2020; 10 (3s2). Available at: <https://rosoncweb.ru/standards/RUSSCO/2020/2020-09.pdf> (in Russian)].
- Rugo H, Mayer I, Conte P, et al. Prevalence of PIK3CA mutations in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor-2-negative advanced breast cancer from the SOLAR-1 trial [abstract]. In: *Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; 2019 Mar 29–Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res* 2019; 79 (13 Suppl): Abstract nr CT142.
- Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA, et al. The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (6): 1075–83.
- Dienstmann R, Rodon J, Serra V, Tabernero J. Picking the point of inhibition: a comparative review of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2014; 13 (5): 1021–31.
- Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, 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): 1117–29.
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
- Andre F, Ciruelos EM, Juric D, 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.2020.05.325
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl. 15): Abstract 1006.
- Turner S, et al. ESMO 2020. Presentation # 309P. E-poster.
- Juric D, Loibl S, Andre F, et al. Alpelisib (ALP) with fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): Primary or secondary resistance to prior endocrine therapy (ET) in the SOLAR-1 trial. *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl. 15): Abstract 1038.
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациенток, получающих терапию препаратом аллелисиб. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 56–9 [Mazurina NV, Artamonova EV, Belyartseva MF, et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology*. 2020; 22 (4): 56–9 (in Russian)]. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566
- Rugo HS, Andre F, Yamashita T, 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
- Świdarska E, Strycharcz J, Wroblewski A, et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.80402

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2021

