



# Мутация *PIK3CA*: изменяя парадигму терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы

## Обзор сателлитного симпозиума компании «Новартис Фарма», состоявшегося в рамках виртуального форума, посвященного вопросам диагностики и лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA*. 23 апреля 2021 года

### Эксперты:

**Арнедос Моника** – д-р мед. наук, проф. отд. медицинской онкологии Института онкологии Гюстава Русси, Вильжюиф, Франция  
**Ганьшина Инна Петровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия  
**Фролова Мона Александровна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №1 отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия  
**Глузман Марк Игоревич** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №12 СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

23 апреля 2021 г. прошел виртуальный форум, посвященный вопросам диагностики и лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с использованием таргетного препарата алпелисиб. Эксперты-онкологи из Франции и России обсудили значение мутации *PIK3CA*, необходимость и методы ее диагностики, а также обменялись информацией и опытом применения препарата алпелисиб в том числе у пациентов, ранее получавших ингибитор CDK4/6 и резистентных к эндокринной терапии. На клиническом примере эксперты также обсудили вопросы профилактики и коррекции нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** гормонозависимый HER2-отрицательный распространенный рак молочной железы, мутация *PIK3CA*, ингибитор PI3K, алпелисиб

**Для цитирования:** Мутация *PIK3CA*: изменяя парадигму терапии гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы. Современная Онкология. 2021; 23 (2): 269–274. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200923

### NEWS

## *PIK3CA* mutation: changing the paradigm of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer therapy

### Review of the Novartis Pharma satellite symposium, held as part of a virtual forum dedicated to the diagnosis and treatment of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer with a *PIK3CA* gene mutation. April 23, 2021

#### Experts:

**Monica Arnedos** – D. Sci. (Med.), Prof., Gustave Roussy Institute of Oncology, Villejuif, France  
**Inna P. Ganshina** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
**Mona A. Frolova** – D. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
**Mark I. Gluzman** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia

#### Abstract

A virtual forum dedicated to the diagnosis and treatment of patients with hormone-dependent HER2-negative advanced breast cancer (HR+ HER2- aBC) with the *PIK3CA* mutation using target drug alpelisib was held on April 23, 2021. Oncologists from France and Russia discussed the significance of the *PIK3CA* mutation, the necessity and methods of its identification. They also shared information and exchanged experience of using alpelisib to treat patients who had previously received a CDK4/6 inhibitor and were resistant to endocrine therapy. Using the example of a clinical case, the experts also discussed the issues of prevention and correction of adverse events.

**Keywords:** hormone receptor positive HER2-negative advanced breast cancer, *PIK3CA* mutation, PI3K inhibitor, alpelisib

**For citation:** *PIK3CA* mutation: changing the paradigm of HR+ HER2-negative metastatic breast cancer therapy. Journal of Modern Oncology. 2021; 23 (2): 269–274. DOI: 10.26442/18151434.2021.2.200923

## Метастатический рак молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* Обзор выступления профессора М. Арнедос

Основой лечения гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы (HR+ HER2- мРМЖ) является гормонотерапия, однако со временем к ней развивается резистентность, обусловленная активацией других внутриклеточных сигнальных каскадов. По мере расширения знаний о молекулах, вовлеченных в регуляцию деления раковых клеток, появляются новые лекарственные препараты, блокирующие эти молекулы и позволяющие контролировать РМЖ в течение длительного времени. Анализ молекулярно-генетического профиля опухоли позволяет подобрать терапию, которая будет прицельно воздействовать на ключевые процессы в патогенезе опухоли. Одной из основных причин развития гормонорезистентности при РМЖ является активация белка PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназы) в результате мутации гена *PIK3CA*. Определение этой мутации открывает возможности для применения таргетной терапии ингибитором PI3K (иPI3K) алпелисидом.

### Мутации гена *PIK3CA* и их прогностическая ценность

Сигнальный каскад PI3K/AKT/mTOR является важным механизмом регуляции клеточного роста и пролиферации [1–4]. Его гиперактивация причастна к злокачественному перерождению клеток, прогрессированию рака и появлению резистентности к эндокринной терапии (ЭТ) [3, 5, 6].

Гиперактивация каскада PI3K/AKT/mTOR чаще всего обусловлена канцерогенными мутациями в гене *PIK3CA*, кодирующем  $\alpha$ -изоформу киназы PI3K [7]. Мутации гена *PIK3CA* выявляются уже на ранних стадиях HR+ HER2- РМЖ с частотой от 30 до 45% [8], причем наиболее широко они распространены при люминальном подтипе А [9]. Мутации *PIK3CA* ассоциированы с такими критериями, как пожилой возраст пациенток, хорошая дифференцированность и небольшие размеры опухоли, люминальный HER2- подтип РМЖ [10]. Однако на ранних стадиях РМЖ наличие мутаций в гене *PIK3CA* не является фактором неблагоприятного прогноза. Наоборот, выявление таких мутаций (вне зависимости от их локализации) при раннем РМЖ улучшает прогноз: увеличивает показатели безрецидивной выживаемости и выживаемости без отдаленных метастазов, хотя и не повышает общую выживаемость (ОВ) [10].

Исследование применения алпелисида в комбинации с летрозолом в рамках неоадьювантной терапии не выявило существенного выигрыша в эффективности по сравнению с группой плацебо вне зависимости от наличия мутации *PIK3CA* [11].

Частота обнаружения мутаций *PIK3CA* при распространенном и метастатическом HR+ HER2- РМЖ также составляет 30–40% в зависимости от исследуемой группы [12, 13], однако в этом сценарии РМЖ мутация *PIK3CA* является прогностически неблагоприятным маркером. Рандомизированное исследование II фазы SAFIRO2 показало, что чувствительность к химиотерапии и ОВ пациентов с HR+ HER2- мРМЖ, имеющих мутацию *PIK3CA*, была ниже, чем в когорте пациентов с геном *PIK3CA* дикого типа [14]. Эти данные подчеркивают необходимость в новых вариантах терапии для пациентов с мутацией *PIK3CA*. Однако в других исследованиях все-таки были выявлены преимущества у носителей мутации гена *PIK3CA* при терапии панигибиторами PI3K (BELLE-2, 3, фулвестрант  $\pm$  бупарлисиб) либо  $\alpha$ -специфическими ингибиторами (SOLAR-1, фулвестрант  $\pm$  алпелисиб) [8, 15–17].

### Вопросы тестирования на наличие мутации *PIK3CA*

Важными для выявления мутации *PIK3CA* вопросами с практической точки зрения являются следующие:

- 1) какой материал подходит для исследования (первичная опухоль или метастазы);
- 2) каким методом лучше определять мутацию;
- 3) можно ли определять мутацию по анализу крови на основании циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК)?

Мутация *PIK3CA* является стабильным биомаркером РМЖ: она появляется уже на ранних стадиях и сохраняется в очагах метастазирования [36]. По данным исследования SOLAR-1, выявление мутации *PIK3CA* в образцах первичной опухоли и метастазов дает сходные результаты (мутация обнаруживалась у 60 и 59% пациентов соответственно) [18]. Таким образом, с клинической точки зрения архивные образцы первичной опухоли могут быть использованы наравне с метастазами для тестирования статуса *PIK3CA*.

Наиболее распространенными методами для выявления мутаций гена *PIK3CA* в образцах опухолевой ткани и плазмы является полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и секвенирование нового поколения (NGS) [8]. ПЦР в режиме реального времени – это относительно недорогой и чувствительный метод, позволяющий определять наличие мутантной ДНК при ее низкой представленности (1–5%). Однако этот метод выявляет только известные целевые мутации, поэтому в первую очередь используется для определения наиболее распространенных мутаций в экзонах 7, 9 и 20. Метод NGS, напротив, чувствителен в отношении малораспространенных мутаций и позволяет выявить широкий диапазон генетических изменений, но он более дорогостоящий, требует особой подготовки ДНК, большего количества опухолевой ткани и сложного последующего анализа результатов.

По данным исследования SOLAR-1 мутации гена *PIK3CA*, определяемые методом ПЦР на скрининге, охватывали большинство мутаций, определяемых и с помощью метода NGS. Это связано с тем, что порядка 80% всех мутаций возникают в 3 участках гена *PIK3CA*: E542 и E545 в экзоне 9 и H1047 в экзоне 20. Клиническая значимость более редких мутаций, которые дополнительно выявляются методом NGS (включая мутации в экзонах 1, 4, 5, 7, 10 и 18), еще неизвестна [9, 18–22]. Таким образом, с практической точки зрения для определения мутации *PIK3CA* достаточно данных, полученных методом ПЦР.

Определение мутации *PIK3CA* по цоДНК, безусловно, имеет ряд преимуществ по сравнению с анализом тканей (легкость взятия образца и получения данных для серии анализов, возможность стандартизации процедуры, проводимой в различных центрах). Однако частота ложноотрицательного результата может достигать 38%, и отсутствие мутации при определении методом жидкостной биопсии требует верификации с использованием ткани опухоли [23]. Иногда у пациентов встречаются двойные мутации в гене *PIK3CA*, которые увеличивают онкогенность, но при этом ассоциируются и с более высокой чувствительностью к иPI3K, т.е. хорошо отвечают на терапию алпелисидом [24]. Таким образом, оптимальным материалом для диагностики мутаций *PIK3CA* является опухолевая ткань. При использовании цоДНК и получении отрицательного результата для обоснованного выбора терапии может быть целесообразным проведение дополнительного анализа ткани опухоли.

### Выводы

- Мутации *PIK3CA* часто встречаются при HR+ HER2- распространенном РМЖ (рРМЖ) и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к гормонотерапии.
- Наличие мутаций *PIK3CA* является предиктором чувствительности к иPI3K, а именно к алпелисибу в комбинации с фулвестрантом.
- Тестирование на мутации *PIK3CA* можно проводить на материале тканевой биопсии очага метастазирования или первичной опухоли, а также на материале цоДНК.
- Чувствительность NGS при работе с цоДНК бывает недостаточной для выявления мутации *PIK3CA*, и при получении отрицательного результата по цоДНК рекомендуется повторить анализ на материале опухолевой ткани.
- Наличие нескольких мутаций в гене *PIK3CA* ассоциируется с повышенной чувствительностью к алпелисибу.

**ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ**

**Является ли мутация в гене PIK3CA драйверной для РМЖ?**

**Ответ М. Арнедос:** Мутация в гене PIK3CA является драйверной, поскольку приводит к активации сигнальных путей, при этом возникает очень рано на фоне прогрессирования заболевания и является клональной (общей для всех раковых клеток в опухоли).

**По российским данным, частота мутации PIK3CA составляет 30%, что отличается от литературных данных (40%) [25]. Чем можно объяснить эти отличия?**

**Ответ М. Арнедос:** В литературе вы можете увидеть частоту встречаемости мутаций от 20 до 40% и более. Диапазон достаточно широк. Процент выявляемости мутаций зависит от метода тестирования и его чувствительности, от того, делается ли полноэкзомное секвенирование или частичное или же, например, определяются мутации только в «горячих точках».

**Нужно ли тестировать на наличие мутации PIK3CA пациентку, которая уже получила несколько линий ЭТ? Допустим, пациентка прошла все 3 стандартные линии ЭТ. Стоит ли в этой ситуации определять мутацию и рассматривать вопрос о назначении аллелисиба?**

**Ответ М.А. Фроловой:** По программе раннего доступа мы проводили определение мутации PIK3CA всем пациентам независимо от предлеченности и видели, что аллелисиб работает в отдаленных линиях лечения, как, например, у пациентки, клинический случай которой здесь описан. Таким образом, с точки зрения возможности назначения аллелисиба в более поздних линиях лечения тестирование мутации PIK3CA имеет смысл.

**Ответ М.И. Глузмана:** У нас схожий опыт. Как только препарат стал доступен, мы начали проводить определение мутации PIK3CA у всех пациенток. И в результате мы назначали аллелисиб уже сильно предлеченным пациенткам в очень поздних линиях терапии, и у них отмечался эффект. Таким образом, я считаю, что даже если пациентка уже получила 3 линии гормонотерапии, даже если у нее в анамнезе был фулвестрант, все равно имеет смысл определить эту мутацию и назначить лечение аллелисибом. На мой взгляд, она выиграет от него больше, чем от назначения, например, химиотерапии, как мы обычно делаем при неэффективности гормонотерапии.

**Есть ли срок годности у парафинового блока для определения мутации?**

**Ответ М. Арнедос:** Как такового срока годности у парафинового блока нет. Пригодность для анализа зависит от разных факторов: правильно ли он был взят и обработан, сколько и в каких условиях хранился и т.д. Важно

то, что если при определении мутации PIK3CA по цДНК вы ее не находите, то нужно взять и проверить ткань. При невозможности взять свежую – проверить ту, которая есть. Даже если это старый парафиновый блок.

**А если в первичной опухоли мутация не выявлена, стоит ли для тестирования брать биопсию метастатических очагов, если такая возможность есть? И, соответственно, наоборот, если в метастатическом очаге мутация не выявлена, стоит ли тестировать материал первичной опухоли?**

**Ответ М. Арнедос:** Наш опыт такой: как минимум при первом рецидиве мы пытаемся взять биопсию метастаза, если он доступен. Помимо прочего, это позволяет нам еще раз проверить статус всех гормональных рецепторов. Если взять биопсию из метастаза невозможно, тогда берем образец первичной опухоли. Если в метастазе мутация не выявлена, то проверять на ее наличие образец первичной опухоли, используя тот же метод, с той же чувствительностью, с той же специфичностью, нет никакого смысла, за исключением случая, когда в биопсии оказывается очень низкой частота опухолевых клеток (10–30%) и могут возникнуть проблемы выявления соматических мутаций некоторыми методами. В этом случае имеет смысл обратиться к другому образцу, который будет более богат опухолевыми клетками (30–50%).

**Как можно объяснить, что при раннем РМЖ мутация несет благоприятный фактор прогноза, а при позднем – наоборот?**

**Ответ М. Арнедос:** В настоящее время нет четких доказательных данных, почему так происходит, почему на разных этапах развития опухолевого процесса активация сигнальных каскадов приводит к разным последствиям. Возможно, причина в каких-то закономерностях развития опухолевого процесса. По нашим исследованиям, при HR+ РМЖ первичные опухоли имеют небольшое количество мутаций, но в метастазах количество мутаций значительно увеличивается и достигает 150–200 различных мутаций в одном и том же образце! То есть активируется целая сеть сигнальных каскадов в результате множества генетических нарушений, произошедших в опухолевых клетках. Все вместе эти изменения становятся характеристикой агрессивного развития болезни. И именно в этом сценарии проявляется мутация в гене PIK3CA. Но это не означает, что именно она является причиной этого сценария – причина может заключаться в сумме всех изменений. То есть сама по себе мутация в гене PIK3CA, которая появляется на начальном этапе опухолевого процесса, может не обуславливать агрессивное развитие, но при последующем появлении массы других мутаций формируется некий агрессивный фон, который и приводит к неблагоприятному прогнозу.

## Клинический случай терапии аллелисибом у предлеченной пациентки с сахарным диабетом типа 2

Обзор выступления доктора медицинских наук М.А. Фроловой

**Пациентка М., 1973 г.р.**

В 2014 г. диагностирован de novo метастатический рак правой молочной железы T4N3M1 IV стадии, метастазы в надключичные лимфоузлы слева (цитологически верифицированы), лимфоузлы средостения. Гистологически: инфильтративный протоковый рак G2. PЭ 7, РП 4, Her2 0.

Получила 6 курсов химиотерапии по схеме АС, с мая 2015 г. начата терапия гозерелином и анастрозолом.

В декабре 2018 г. выявлено прогрессирование заболевания (увеличение размеров и количества медиастинальных лимфоузлов). Была выполнена двусторонняя овариоэктомия и начата терапия фулвестрантом.

В мае 2019 г. выявлено прогрессирование заболевания и начата терапия по схеме Аромазин + эверолимус.

В феврале 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания (рост метаболической активности опухолевых узлов правой молочной железы, увеличение размеров аксиллярных лимфоузлов справа). Выявлена мутация PIK3CA.

К этому моменту у пациентки были сопутствующие заболевания: диабет типа 2 с 2016 г., ожирение 2-й степени. Проводилась терапия: Джардинс 25 мг, Випидия 25 мг/сут (назначено эндокринологом). Образ жизни: минимальная физическая активность, диету строго не соблюдает.

В феврале 2020 г. начата терапия фулвестрантом и аллелисибом (300 мг/сут). На момент начала терапии уровень глюкозы – 6,7 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,9%. Через 1 нед от начала терапии уровень глюкозы повысился до 15 ммоль/л (3-я степень гипергликемии). Терапия аллелиси-

бом была приостановлена, назначен инсулин. Через 5 дней от начала инсулинотерапии уровень глюкозы натощак пришел в норму. Возобновлен прием алпелисиба с редуцией дозы до 250 мг/сут.

Через 1 нед развилось осложнение – сыпь 3-й степени (80% тела), терапия алпелисибом была приостановлена, назначена антигистаминная терапия (дезлоратадин). Через 2 дня осталась неактивная сыпь на конечностях, через 4 дня сыпь была полностью купирована. Прием алпелисиба возобновлен в прежней дозе (250 мг/сут).

Через 1 нед вновь повысился уровень глюкозы (10–11 ммоль/л). Модифицирована гипогликемическая терапия (добавлен инсулин), доза алпелисиба редуцирована до 200 мг/сут.

В октябре 2020 г. выявлено прогрессирование заболевания, начата терапия навельбином.

**Вывод**

Комбинация алпелисиба и фулвестранта обеспечила контроль заболевания в течение 8 мес с хорошим качеством жизни у предлеченной пациентки с сахарным диабетом типа 2.

**ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ**

*Являлась ли эта пациентка исходно, когда пришла к нам в клинику, кандидатом на терапию алпелисибом с учетом, во-первых, предлеченности, во-вторых, сопутствующей патологии и образа жизни? Требовалась ли ей консультация эндокринолога до начала терапии и предварительная модификация сахароснижающей терапии?*

**Ответ М. Арнедос:** У нас мало данных относительно предлеченности, но те данные, которые есть, говорят, что это не влияет на эффективность терапии алпелисибом. А что касается диабета, то совершенно очевидно, что у данной пациентки он не был скомпенсирован. Для коррекции гипергликемии ей была назначена стандартная терапия, но важным моментом, на который пациентка не обратила должного внимания, был образ жизни: достаточная физическая нагрузка, правильное питание. Очень важно поднимать этот вопрос с пациентами, чтобы пытаться профилактировать нежелательные явления (НЯ) до того, как будет начата терапия алпелисибом, поскольку гипергликемия на его фоне может возникнуть быстро, в течение первых 2 нед от начала терапии. Наличие диабета в анамнезе не должно быть критерием отказа пациенту в терапии алпелисибом. При плохо контролируемом диабете я советую потратить время на достижение оптимального контроля над заболеванием до того, как будет начата терапия алпелисибом.

*В данном случае гипергликемия была не единственной проблемой. У пациентки развилась сыпь. И это тоже распространенное НЯ, которое нужно профилактировать. В самом начале лечения нужно убедиться, что у пациентки есть антигистаминные препараты на случай, если вдруг появится сыпь. По данным исследования SOLAR-1, 3-я степень развивается достаточно редко, и в большинстве случаев это можно эффективно профилактировать антигистаминными препаратами.*

*Как онколог может оценить риск развития гипергликемии перед началом приема алпелисиба?*

**Ответ М. Арнедос:** Мы всегда смотрим уровень гликированного гемоглобина и уровень глюкозы натощак. Если пациент без ожирения, если нет риска диабета, тогда мы начинаем терапию. Если же у пациента выявляется предиабет или диабет на этапе постановки диагноза и назначения препарата, мы назначаем визит к эндокринологу.

*Назначаете ли Вы профилактически метформин? И назначаете ли Вы профилактически антигистаминные препараты?*

**Ответ М. Арнедос:** Да, мы выписываем антигистаминную терапию в самом начале в качестве профилактики. Метформин профилактически назначаем только тем пациентам, у которых есть высокий риск развития гипергликемии, например предиабет.

**Оптимальная последовательность терапии у пациентов с мутацией в гене PIK3CA**

**Обзор выступления профессора М. Арнедос**

В исследовании SOLAR-1 были включены пациенты, ранее получавшие ЭТ. Пациенты, которые не получали ЭТ по поводу рРМЖ, считались пациентами «1-й линии». Часть пациентов были первично резистентными, но большинство имели вторичную резистентность. Также было несколько пациентов, предлеченных ингибиторами CDK4/6 (иCDK4/6) [16, 26]. По результатам этого исследования было показано, что в группе пациентов с мутацией в гене PIK3CA терапия алпелисибом дает преимущества как в 1, так и во 2-й линии (табл. 1). То есть ЭТ-резистентные пациенты могут получать преимущества от этой терапии [16, 17]. Пациенты с предшествующей терапией иCDK4/6 также получали преимущество от терапии алпелисибом [17].

Результаты исследования BULieve подтвердили эти выводы. В этом клиническом исследовании было 3 группы пациентов: когорта А – пациенты, которые получали иCDK4/6 + ин-

гибитор ароматазы (ИА); когорта В – пациенты, которые получали иCDK4/6 + фулвестрант; когорта С – пациенты, которые прогрессировали на фоне ИА и получили химиотерапию или гормонотерапию [18]. В когорте А при терапии фулвестрантом в комбинации с алпелисибом основная конечная точка была достигнута (нижняя граница 95% доверительного интервала не превышала 30%), и через 6 мес были живы без прогрессирования заболевания 50,4% пациентов. И это однозначно положительный результат. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП), которая была рассчитана в этой когорте, составила 7,3 мес [27]. В когорте В были пациенты, которые получали от 1 до 3 линий предшествующей ЭТ по поводу метастатического заболевания. Они также получали преимущество. Медиана ВБП составила 5,7 мес, что превосходит имеющиеся результаты лечения после терапии иCDK4/6 [28–30]. Сравнение результатов исследований

**Таблица 1. ВБП в группе пациентов с мутацией гена PIK3CA по данным исследования SOLAR-1 (алпелисиб + фулвестрант vs плацебо + фулвестрант) [16, 17]**  
**Table 1. Progression-free survival in the group of patients with the PIK3CA gene mutation according to the SOLAR-1 study (alpelisib + fulvestrant vs placebo + fulvestrant) [16, 17]**

Линия терапии	Чувствительность к ЭТ	Тип резистентности	Определение	n	Медиана ВБП, мес
1-я	Чувствительные	–	Рецидив ≥12 мес после окончания адьювантной ЭТ	39	22,1 vs 19,1
		Первичная резистентность	Рецидив <24 мес после окончания адьювантной ЭТ	25	9,0 vs 4,7
	Резистентные	Вторичная резистентность	Рецидив ≥24 мес, но <12 мес после окончания адьювантной ЭТ	113	
2-я	Резистентные	Первичная резистентность	Прогрессирование <6 мес после ЭТ рРМЖ	19	10,9 vs 3,7
		Вторичная резистентность	Прогрессирование ≥6 мес после ЭТ рРМЖ	132	

BYLieve с данными реальной клинической практики по эффективности различных видов терапии у пациентов с HR+ HER2- рМЖ с мутацией в гене *PIK3CA* и прогрессированием на иCDK4/6 показывает, что алпелисиб обеспечивает вдвое большую эффективность, чем другие виды терапии (медиана ВВП 7,3 мес в исследовании BYLieve против 3,6 мес на других видах терапии в реальной клинической практике) [28].

На основании полученных данных алпелисиб в сочетании с фулвестрантом одобрен к применению у женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2- рМЖ или мРМЖ с мутацией в гене *PIK3CA* после прогрессирования заболевания во время или после ЭТ.

Согласно инструкции по применению алпелисиба предшествующее использование фулвестранта не является препятствием для назначения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом. В исследовании SOLAR-1 такие пациентки не включались, однако в клиническом исследовании алпелисиба 1b фазы пациентки, предлеченные фулвестрантом, составляли 45%, и ответ на терапию у них был сравним с ответом тех пациенток, которые ранее фулвестрант не получали [31].

В исследовании SOLAR-1 данные по ОБ показывают увеличение медианы ОБ на 7,9 мес, однако заранее заданная статистическая достоверность отличий не была достигнута. Интересно, что в самой тяжелой подгруппе пациентов с метастазами в печени и легких (а таких было около 50% всех участников исследования) применение алпелисиба позволило увеличить медиану ОБ на 14,4 мес [32].

Согласно недавно опубликованным данным мутации гена *PIK3CA* могут быть связаны с повышенным риском метастазов

в головной мозг у пациентов. Так, в группе пациентов с ER+ HER2- мРМЖ метастазы в головной мозг значительно чаще отмечались именно у пациентов с мутациями в гене *PIK3CA* (30,8% по сравнению с 17,1% у пациентов без мутации *PIK3CA*;  $p=0,0049$ ). Пациенты с мутациями имели более короткую медиану ОБ после диагностики метастазов в головной мозг, чем пациенты без мутаций в гене *PIK3CA* (0,5 года vs 1,1 года) [33]. Высокая частота метастазов в головной мозг и их плохой прогноз поднимают вопрос о том, могут ли иPI3K давать преимущество таким пациентам. Пациенты с метастазами в головной мозг не были включены в исследование SOLAR-1. Тем не менее были описаны отдельные случаи регрессии или стабилизации прогрессирующих поражений головного мозга у пациентов с HR+ HER2- мРМЖ, получавших ЭТ + алпелисиб [34]. В другом исследовании была выявлена связь между ОБ и продолжением ЭТ после диагностики метастазов в головной мозг. Медиана ОБ у пациентов, получавших ЭТ после выявления метастазов в головной мозг, составила 15 мес vs 4 мес у пациентов, не получавших ЭТ ( $p<0,001$ ) [35]. То есть локализация метастазов не должна быть ограничением при выборе терапии.

### Выводы

- Преимущество алпелисиба наблюдается у пациентов с резистентностью к ЭТ, в том числе у пациентов, получавших ранее иCDK4/6.
- Подгрупповой анализ показывает преимущество алпелисиба у всех групп пациентов, в том числе у пациентов, ранее получавших фулвестрант, у пациентов с метастазами в легких, печени и головном мозге.

### ВОПРОСЫ ПО ОКОНЧАНИИ ВЫСТУПЛЕНИЯ

**Есть ли какие-то предпочтения в отношении выбора иCDK4/6 для лечения пациентов с мутацией в гене *PIK3CA*?**

**Ответ М. Арнедос:** Мутация *PIK3CA* не будет являться для меня фактором, определяющим выбор иCDK4/6. Нельзя сравнивать подгрупповой анализ из разных исследований с разными пациентами. То есть нельзя сказать, что один иCDK4/6 лучше, чем другой, в отношении мутации *PIK3CA*. У меня лично нет предпочтений на основании выявления мутации гена *PIK3CA*. Руководствоваться стоит индивидуальной переносимостью иCDK4/6, рисками появления НЯ. Но с точки зрения эффективности этой терапии нет данных, которые говорили бы в пользу того, что надо выбирать один иCDK4/6, а не другой.

**Будет ли отличаться тактика лечения пациентов с мутацией гена *PIK3CA* в пре- и постменопаузе?**

**Ответ М.И. Глузмана:** Тактика не должна отличаться. Если мы говорим про 1-ю линию лечения и назначение иCDK4/6, то существует исследование с рибоциклибом у пременопаузальных женщин, и результаты одинаковые вне зависимости от наличия или отсутствия у них мутации гена *PIK3CA*.

**Ответ М.А. Фролова:** Мы всегда выключаем функцию яичников у пациенток, которые получают ИА или фулвестрант, поэтому мы говорим об условной пременопаузе. Пациентка находится в искусственной менопаузе. Более того, мы чаще всего рекомендуем и стараемся выполнить пациентке овариоэктомия, чтобы достичь стойкой менопаузы. Поэтому отличий нет. Важно контролировать уровень эстрадиола, чтобы убедиться, что пациентка находится в стойкой менопаузе на фоне лекарственной овариальной супрессии аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона.

### Заключительные комментарии

**М.А. Фролова:** Лечение пациента с HR+ HER2- мРМЖ – это долгая дистанция. Поэтому в самом начале, когда он только приходит, важно определить стратегию, как наиболее оптимально, с наибольшей эффективностью использовать потенциал каждого препарата. Очень важно, мне кажется, все знать сразу в начале пути. В том числе сразу определить мутацию в гене *PIK3CA*, не дожидаясь прогрессирования. Часто разбираю клинические случаи и вижу, что в 1-й линии пациенту назначается фулвестрант либо в монорежиме, либо с иCDK4/6, не очень понятно, почему. Особых преимуществ в этой терапии нет. И у меня всегда вопрос: а что дальше? Что мы назначим во 2-й линии, если у пациента обнаружится мутация *PIK3CA*? Вот поэтому очень важно такие показатели, как мутации *PIK3CA*, определять уже в начале пути, чтобы выстроить стратегический план лечения наших пациентов.

**М. Арнедос:** Мутация *PIK3CA* существует, и сейчас у нас есть очень хороший способ таргетно воздействовать на нее. Сейчас в арсенале появилось новое противоопухолевое средство, и нам надо его использовать, надо находить пациентов, ко-

торые получают максимальную пользу от этой терапии. Естественно, это не простой препарат. У всех препаратов есть побочные эффекты, но это не должно нас останавливать. Мы должны сверяться с рекомендациями, с руководством. Обязательно мониторировать состояние пациента, особенно в самом начале терапии. Очень хорошо, что такой препарат есть. И самое главное – его использовать, раз уж есть такая возможность.

**И.П. Ганьшина:** В заключение хочу сказать, что меня всегда привлекала идея таргетной терапии. Она всегда казалась очень перспективной и эффективной для лечения наших пациентов. Нашел мишень – воздействуй на нее и получишь эффект. И если до недавнего времени мы ориентировались на данные иммуногистохимии, выявляли HER2-статус, лечили HER2-препаратами, то сейчас мы перешли на новый уровень. Мы определяем мутации генов, в частности *PIK3CA*, и уже имеем в руках таргетные препараты, которые позволяют получить эффект. Я надеюсь, что эти препараты не последние, которые мы получим для лечения HER2- люминального РМЖ. Надеюсь, что варианты таргетной терапии будут развиваться и дальше.

Литература/References

1. 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
2. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4452-61. DOI:10.1200/JCO.2010.34.4879
3. Bosch A, Li Z, Bergamaschi 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. DOI:10.1126/scitranslmed.aaa4442
4. Janku F, Yap TA, Meric-Bernstam F. Targeting the PI3K pathway in cancer: are we making headway? *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(5):273-91. DOI:10.1038/nrclinonc.2018.28
5. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(9):531-42. DOI:10.1038/nponc1179
6. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science.* 2017;355(6331):1324-30. DOI:10.1126/science.aah6893
7. Vanhaesebroeck B, Guillemet-Guibert J, Graupera M, et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(5):329-41. DOI:10.1038/nrm2882
8. Criscitiello C, Marra A, Curiogiano G. PIK3CA mutation assessment in HR+/HER2- metastatic breast cancer: overview for oncology clinical practice. *J Mol Pathol.* 2021;2:42-54. DOI:10.3390/jmp2010005
9. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70. DOI:10.1038/nature11412
10. Zardavas D, Te Marvelde L, Milne RL, et al. Tumor PIK3CA genotype and prognosis in early-stage breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2018;36(10):981-90. DOI:10.1200/JCO.2017.74.8301
11. Mayer IA, Prat A, Egle D, et al. A phase II randomized study of neoadjuvant letrozole plus alpelisib for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative breast cancer (NEO-ORB). *Clin Cancer Res.* 2019;25(10):2975-87. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3160
12. Bertucci F, Ng CKY, Patsouris A, et al. Genomic characterization of metastatic breast cancers. *Nature.* 2019;569(7757):560-4. DOI:10.1038/s41586-019-1056-z
13. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The Genomic landscape of endocrine-resistant advanced breast cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-38.e6. DOI:10.1016/j.ccell.2018.08.008
14. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-86. DOI:10.1016/j.annonc.2019.11.006
15. Baselga J, Im SA, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904-16. DOI:10.1016/S1473-2045(17)30376-5
16. 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
17. Juric D, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the phase III SOLAR-1 trial [abstract]. In: Proceedings of the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; 2018 Dec 4-8; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res. 2019;79(4 Suppl.):Abstract GS3-08. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS18-GS3-08
18. 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 CT142.
19. Mollon L, et al. AACR 2018. Abstract 1207 [poster].
20. Qin H, Liu L, Sun S, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. *PeerJ.* 2018;6:e5092. DOI:10.7717/peerj.5092
21. Ligresti G, Militello L, Steelman LS, et al. PIK3CA mutations in human solid tumors: role in sensitivity to various therapeutic approaches. *Cell Cycle.* 2009;8(9):352-8. DOI:10.4161/cc.8.9.8255
22. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science.* 2004;304(5670):554. DOI:10.1126/science.1096502
23. Ciruelos EM, Loibl S, Mayer IA, et al. Clinical outcomes of alpelisib plus fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer with PIK3CA alterations detected in plasma ctDNA by next-generation sequencing: Biomarker analysis from the SOLAR-1 study [abstract]. In: Proceedings of the 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; 2020 Dec 8-11; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res. 2021;81(4 Suppl.):Abstract PD2-06. DOI:10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-06
24. Vasan N, Razavi P, Johnson JL, et al. Double PIK3CA mutations in cis increase oncogenicity and sensitivity to PI3K inhibitors. *Science.* 2019;366(6466):714-23. DOI:10.1126/science.aaw9032
25. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная Онкология.* 2021;23(1):61-7. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744 [Sokolova TN, Aleksakhina SN, Yanus GA, et al. The frequency and spectrum of PIK3CA mutations in patients with estrogen receptor-positive HER2-negative advanced breast cancer residing in various regions of Russia. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(1):61-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2021.1.200744
26. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57. DOI:10.1093/annonc/mdy192
27. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489-98. DOI:10.1016/S1473-2045(21)00034-6
28. 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. Presented at: ASCO20 Virtual Scientific Program. *J Clin Oncol.* 2020;38(Suppl.):abstr. 1006.
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
30. Rugo H, Lerebours F, Juric D, et al. Alpelisib + letrozole in patients with PIK3CA-mutated, hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative previously treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) + fulvestrant: BYLieve study results. Abstracts: 2020 San Antonio Breast Cancer Virtual Symposium; December 8-11, 2020; San Antonio, Texas. Poster PD2-07. DOI: 10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-07
31. Juric D, Janku F, Rodon J, 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. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4475
32. 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.
33. Fitzgerald DM, Muzikansky A, Pinto C, et al. 318P. Association between PIK3CA mutation status and development of brain metastases in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 5):v110. DOI:10.1093/annonc/mdz242.013
34. Batalini F, Moulder SL, Winer EP, et al. Response of brain metastases from PIK3CA-mutant breast cancer to alpelisib. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:PO.19.00403. DOI:10.1200/PO.19.00403
35. Bergen ES, Berghoff AS, Medjedovic M, et al. Continued endocrine therapy is associated with improved survival in patients with breast cancer brain metastases. *Clin Cancer Res.* 2019;25(9):2737-44. DOI:10.1158/1078-0432
36. Arthur LM, 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(1):211-9. DOI:10.1007/s10549-014-3080-x

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.07.2021



OMNIDOCTOR.RU