

PIK3CA-мутированный рак молочной железы: от исследований к клинической практике

А.Л. Корниецкая[✉], kornietskaya@mail.ru, Л.В. Болотина, С.Ф. Евдокимова, В.В. Савчина, Ю.Б. Карагодина, А.А. Качмазов

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Мутация или амплификация в гене *PIK3CA* является одной из наиболее частых соматических мутаций при гормонозависимом Her2neu-негативном раке молочной железы (HR+ Her2neu– РМЖ) и сопряжена с повышенным риском развития рецидива, прогрессирования или смерти. Понимание механизмов, приводящих к гиперактивации PI3K-опосредованного сигнального каскада, привело к появлению нового класса препаратов, направленного на его ингибирование/подавление. Исследования эффективности пан-ингибитора PI3K бупарлисиба и ингибитора бета-изоформы таселисиба формально оказались позитивными и достигли запланированных первичных точек, но были прекращены в связи с высоким уровнем токсичности. На сегодняшний день единственным одобренным в клинической практике ингибитором фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) является алпелисиб, который селективно ингибирует альфа-изоформу каталитической субъединицы фермента. Эффективность и безопасность алпелисиба в сочетании с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с HR+ HER2– *PIK3CA*-мутированным прогрессирующим или метастатическим РМЖ после предшествующей терапии ингибиторами ароматазы была продемонстрирована в исследовании SOLAR-1. Следующим шагом, доказавшим эффективность комбинированной терапии у пациентов, ранее получавших эндокринную терапию в сочетании с ингибиторами CDK4/6, стало открытое многоцентровое несравнительное трехкогортное исследование BYLieve. Накопленный в настоящее время клинический опыт подтверждает и дополняет полученные данные. В статье мы рассматриваем клинические случаи применения алпелисиба у пациенток, ранее получавших гормонотерапию, в том числе ингибиторы CDK4/6.

Ключевые слова: мутация *PIK3CA*, алпелисиб, фулвестрант, путь PI3K/AKT/mTOR, гормонозависимый Her2neu-негативный метастатический рак молочной железы

Для цитирования: Корниецкая А.Л., Болотина Л.В., Евдокимова С.Ф., Савчина В.В., Карагодина Ю.Б., Качмазов А.А. *PIK3CA*-мутированный рак молочной железы: от исследований к клинической практике. *Медицинский совет*. 2022;16(22):148–153. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-148-153>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

PIK3CA-mutated breast cancer: from research to clinical practice

Anna L. Kornietskaya[✉], kornietskaya@mail.ru, Larisa V. Bolotina, Sevindh F. Evdokimova, Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina, Andrei A. Kachmazov

Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Mutation or amplification in the *PIK3CA* gene is one of the most frequent somatic mutations in hormone-dependent Her2neu-negative breast cancer (HR+ Her2neu- breast cancer) and is associated with an increased risk of relapse, progression or death. Understanding the mechanisms leading to hyperactivation of the PI3K-mediated signaling cascade has led to a new class of drugs aimed at inhibiting/suppressing it. Studies of the efficacy of the pan-PI3K inhibitor buparlisib and the beta isoform inhibitor tselisib were formally positive and reached their planned primary sites, but were discontinued due to high levels of toxicity. To date, the only phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) inhibitor approved in clinical practice is alpelisib, which selectively inhibits the alpha isoform of the enzyme's catalytic subunit. The efficacy and safety of alpelisib in combination with fulvestrant for the treatment of postmenopausal women and men with HR+ HER2- *PIK3CA*-mutated advanced or metastatic breast cancer after prior therapy with aromatase inhibitors was demonstrated in the SOLAR-1 study. The next step proving the efficacy of combination therapy in patients previously treated with endocrine therapy in combination with CDK4/6 inhibitors was the open, multicenter, noncomparative three-arm study BYLieve. The current accumulated clinical experience confirms and complements the findings. In this article, we review clinical cases of the use of alpelisib in patients who previously received hormone therapy, including CDK4/6 inhibitors.

Keywords: *PIK3CA* mutation, alpelisib, fulvestrant, PI3K/AKT/mTOR pathway, hormone-dependent Her2neu negative metastatic breast cancer

ВВЕДЕНИЕ

Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) представляют собой липидно-белковые киназы, которые действуют как преобразователи сигналов в различных сигнальных путях, играющих ключевую роль в разнообразных внутриклеточных процессах, включая пролиферацию, миграцию, внутриклеточный транспорт и, что наиболее важно, выживаемость клеток [1–3]. Активирующие мутации в гене *PIK3CA*, кодирующем альфа-изоформу (p110 α) каталитической субъединицы PI3K, присутствуют у 40% пациентов с гормон-рецептор-позитивным (HR+) Her2neu-негативным (human epidermal growth factor receptor 2 – рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа), раком молочной железы (РМЖ) и представляют собой молекулярную мишень для персонализированной терапии [3]. Ген *PIK3CA* содержит 20 экзонов, кодирующих каталитическую субъединицу p110 α , и может мутировать при целом ряде злокачественных новообразований, включая глиобластомы, рак желудка, легких, яичников, гепатоцеллюлярные карциномы, карциномы эндометрия и РМЖ [4]. Большинство мутаций локализуется в горячих точках – 9-м (спиральный домен) и 20-м (киназный домен) экзоне [5]. Нужно отметить, что связь между мутациями *PIK3CA* и специфическими клинико-патологическими особенностями РМЖ все еще является предметом дискуссий в отношении как влияния на безрецидивную и общую выживаемость, так и ответа на неоадьювантную химиотерапию [6–9].

Первые исследования ингибиторов PI3K, таких как пан-ингибитор бупарлисиб и ингибитор бета-изоформы таселесиба в комбинации с гормонотерапией при метастатическом РМЖ (mPMJ), продемонстрировали довольно хорошие результаты при высокой токсичности, что ограничивало возможность проведения лечения и привело к досрочному прекращению исследований. Эффективность бупарлисиба в комбинации с фулвестрантом во 2-й и 3-й линии лечения пациентов с HR+ Her2neu-mPMJ изучалась в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы – BELLE-2 и BELLE-3 [10, 11]. Критериями включения в исследовании BELLE-2 было предусмотрено проведение предшествующей терапии ингибиторами ароматазы (ИА) и не более одной линии химиотерапии. В испытание BELLE-3 включались пациентки после предшествующей неэффективной гормонотерапии с ингибиторами mTOR. Оба исследования оказались позитивны, были достигнуты запланированные первичные конечные точки – выживаемость без прогрессирования (ВБП) в общей когорте и у пациентов с мутацией *PIK3CA*. Так, в исследовании BELLE-2 в общей популяции пациентов с известным статусом PI3K медиана ВБП (мВБП)

в группе бупарлисиба составила 6,8 и 4,5 мес. в группе плацебо (отношение рисков (ОР) 0,80, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,94; односторонняя P = 0,0033), у пациентов с активированным PI3K-статусом мВБП составила 6,88 против 4,0 мес. соответственно (ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97; односторонняя P = 0,014). Тем не менее результаты эксплораторного анализа продемонстрировали достоверно значимое улучшение мВБП в когорте пациентов с мутацией *PIK3CA* в циркулирующей опухолевой ДНК – 7,0 против 3,2 мес. (ОР 0,58, 95% ДИ 0,41–0,82; номинальная односторонняя P = 0,001) [12]. В исследовании BELLE-3 мВБП также была значительно выше в группе бупарлисиба по сравнению с группой плацебо – 3,9 (95% ДИ 2,8–4,2) против 1,8 мес. (95% ДИ 1,5–2,8). Однако применение бупарлисиба было связано со значительно большим количеством нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени, которые включали повышение уровня аспаратаминотрансферазы, гипергликемию, гипертонию, сыпь, а способность препарата проникать через гематоэнцефалический барьер привела к тому, что некоторые пациенты страдали от депрессии и тревоги. В связи с плохой переносимостью препарата часть пациентов прекратила его прием досрочно, в связи с чем медиана длительности лечения в исследовании BELLE-2 составила всего 1,9 мес. Все это привело к необходимости разработки и исследования более селективных ингибиторов PI3K.

Оценка безопасности и эффективности комбинации таселесиба (ингибитора PI3K $\alpha/\delta/\gamma$ -изоформ) и фулвестранта проводилась у пациенток с HR+ Her2neu-mPMJ после предшествующей терапии ИА [13]. В когорте пациентов с мутацией *PIK3CA* было достигнуто значимое преимущество в мВБП 7,4 мес. в исследовательской группе против 5,4 мес. в группе плацебо (ОР 0,70, 95% ДИ 0,56–0,89; p = 0,004), а также зарегистрирована значительно более высокая частота объективных ответов – 28 против 11,9% соответственно, p < 0,001. И хотя исследование оказалось позитивным с точки зрения эффективности, переносимость терапии была крайне неудовлетворительной. Как и в предыдущих исследованиях, частота и степень тяжести НЯ, наиболее частыми из которых были диарея (12%), гипергликемия (10%), колит (3%) и стоматит (2%), привели к прекращению приема таселисиба (17 против 2%) и необходимости редукции дозы (37 против 2%) по сравнению с плацебо, что привело к приостановке дальнейших исследований.

Однако полученные результаты подтвердили обоснованность стратегии ингибирования PI3K в дополнение к эндокринной терапии у пациентов с эстроген-рецептор-положительными (ER+) HER2– с мутациями *PIK3CA* и предопределили разработку других

селективных ингибиторов PI3K, которым и стал алпелисиб – селективный ингибитор альфа-изоформы каталитической субъединицы PI3K.

Эффективность и безопасность алпелисиба были изучены в исследовании SOLAR-1 у пациенток с прогрессирующим РМЖ после предшествующей гормонотерапии ИА [14]. Пациенты были рандомизированы для получения алпелисиба и фулвестранта или плацебо и фулвестранта в соотношении 1 : 1. Основной конечной точкой исследования была ВБП в когорте пациентов с мутацией *PIK3CA*. При медиане наблюдения 20 мес. мВБП у этих пациентов была почти вдвое выше при добавлении алпелисиба – 11,0 против 5,7 мес. (ОР 0,65, 95% ДИ 0,50–0,85; $p < 0,001$), также было достигнуто значимое преимущество в частоте объективных ответов – 26,6% (95% ДИ 20,1–34,0) против 12,8% (95% ДИ 8,2–18,7). При оценке общей выживаемости (ОВ) заранее заданная статистическая достоверность отличий не была достигнута ($P \leq 0,0161$), однако медиана ОВ (мОВ) была на 7,9 мес. больше в группе пациенток, получавших фулвестрант в комбинации с алпелисибом, а у пациентов с метастатическим поражением легких и печени различия мОВ были 37,2 против 22,8 мес. (ОР 0,68, 95% ДИ 0,46–1,00) соответственно. Наиболее частыми НЯ в группе алпелисиба были гипергликемия, диарея, тошнота и сыпь, частота развития серьезных НЯ составила 34,9 против 19,9%, что привело к необходимости отмены лечения у 27,2 и 5,8% соответственно. Наиболее распространенными НЯ, приводящими к прекращению лечения в группе алпелисиба, были гипергликемия (6,3%), сыпь (3,2%) и диарея (2,8%)¹ [14]. Другим важным итогом исследования SOLAR-1 стало понимание того, что преимущество от применения комбинации алпелисиба и фулвестранта наблюдалось вне зависимости от предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6. Полученные данные стали основанием для проведения исследования BYLieve, позволившего оценить и доказать эффективность алпелисиба в комбинации с фулвестрантом по сравнению со стандартными вариантами лечения у пациентов с прогрессией заболевания на фоне терапии ингибиторами CDK4/6, в том числе получавших ранее фулвестрант [15].

Накопленный в настоящее время клинический опыт полностью подтверждает результаты, полученные в исследованиях. Ниже мы приводим собственные клинические наблюдения лечения пациенток с HR+ Her2neu–*PIK3CA*-мутированным мРМЖ, которым проводилась терапия алпелисибом и фулвестрантом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

У женщины, 71 год, в 2014 г. диагностирован ER+ (8 баллов), прогестерон-рецептор-положительный (PR+) (2 балла), HER2– инвазивный рак левой молочной железы с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов и легких (IV ст., cT4cN3M1; индекс Ki-67 – 7%). Учитывая биологический тип опухоли и воз-

раст, пациентке с июня 2014 г. начата гормональная терапия летрозолом, которую она получала до мая 2016 г., когда было выявлено прогрессирующее опухолевое процесса в виде продолженного роста первичной опухоли, увеличения количества и размеров метастазов в легких. С июня 2016 по февраль 2018 г. пациентке проводилась терапия экстенаном в комбинации с эверолимусом с наилучшим эффектом в виде стабилизации заболевания. В феврале 2018 г. в связи с появлением метастазов в мягких тканях правой теменной области произведена смена лекарственного лечения и начата терапия фулвестрантом с добавлением палбоциклиба в феврале 2019 г. При очередном контрольном обследовании в октябре 2021 г. выявлено дальнейшее прогрессирующее заболевание в виде продолженного роста мягкотканых очагов и метастатического поражения печени. По данным компьютерной томографии в паренхиме обеих долей печени определяются гиповаскулярные метастатические очаги без четких контуров размерами до 20 мм (контрольный, наиболее крупный – в S5) (рис. 1А и 1В).

При гистологическом, иммуногистохимическом и молекулярно-генетическом исследовании биоптата печени картина соответствует метастазу РМЖ, рецепторы эстрогенов (РЭ) – 8 баллов, рецепторы прогестерона (РП) – 6 баллов, Her2neu–, Ki67 – 30%, выявлена мутация *PIK3CA*.

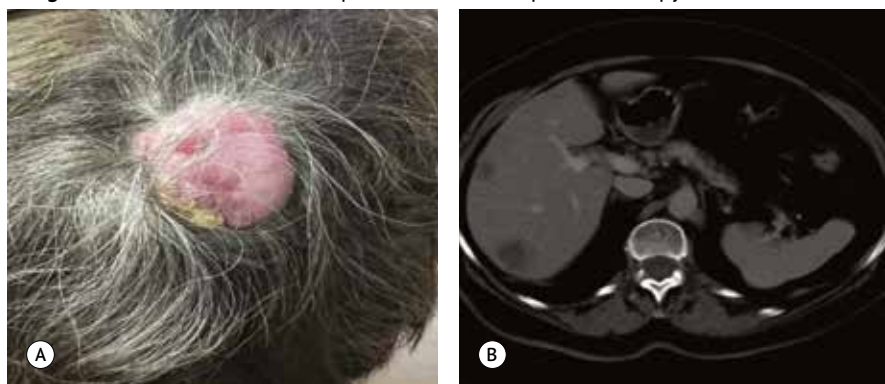
С декабря 2021 г. пациентке начата терапия алпелисибом 300 мг/сут ежедневно в комбинации с терапией фулвестрантом. При первом контрольном обследовании в марте 2022 г. отмечена частичная резорбция мягкотканого очага в правой теменной области и стабилизация размеров очагов в печени (рис. 2А и 2В).

Поскольку одним из наиболее частых НЯ на фоне приема препарата алпелисиб является гипергликемия, перед началом лечения был рассчитан риск развития данного неблагоприятного события. Пациентка попала в группу низкого риска, что не потребовало профилактического назначения метформина. Тем не менее через два месяца от начала терапии по данным биохимического анализа крови отмечено развитие гипергликемии 3-й степени тяжести (глюкоза крови 18,9 ммоль/л). Терапия алпелисибом была временно приостановлена, назначен метформин в дозе 1000 мг/сут. Нормализация уровня глюкозы отмечена через 5 дней, что позволило возобновить прием алпелисиба со снижением дозы до 250 мг. На сегодняшний день пациентка продолжает проводимое лечение в течение 10 мес. без признаков прогрессирования заболевания и с удовлетворительной переносимостью.

Таким образом, несмотря на предшествующую терапию палбоциклибом и фулвестрантом, смена таргетного компаньона позволила продолжить проведение гормонотерапии с хорошим клиническим эффектом и контролируемой токсичностью. В целом в приведенном клиническом примере наглядно продемонстрировано, что появление новых лекарственных препаратов для лечения HR+ Her2neu– мРМЖ позволило добиться длительного контроля за всеми проявлениями заболевания в течение 8 лет и значимо увеличило время до проведения химиотерапии.

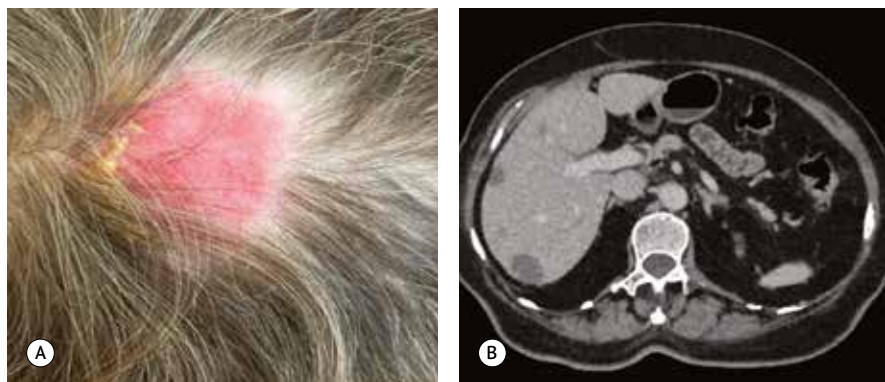
¹ Supplementary Appendix. Available at: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1813904/suppl_file/nejmoa1813904_appendix.pdf.

- **Рисунок 1.** Метастатические очаги у пациентки 1 до начала терапии алпелисибом
 ● **Figure 1.** Metastatic lesions in patient 1 before alpelisib therapy



A – очаг в мягких тканях правой теменной области; B – компьютерная томография печени с визуализируемыми метастатическими очагами в правой доле.
 A – tumor in parietal part of the head; B – computed tomography scan shows metastases in the right lobe of the liver.

- **Рисунок 2.** Метастатические очаги у пациентки 1 после 3 месяцев терапии алпелисибом и фулвестрантом
 ● **Figure 2.** Metastatic lesions in patient 1 after 3 months of alpelisib and fulvestrant therapy



A – уменьшение размеров очага в мягких тканях правой теменной области; B – компьютерная томография печени: изменения с выявленными метастатическими очагами в правой доле без динамики в сравнении с предыдущим исследованием.
 A – tumor regression in parietal part of the head; B – computed tomography of the liver: changes with identified metastatic foci in the right lobe without dynamics in comparison with the previous study.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

У пациентки, 45 лет, в 2019 г. диагностирован ER+ (4 балла) PR+ (6 баллов) HER2– (индекс Ki-67 – 22%) рак правой молочной железы IIВ ст., pT2N1M0. Учитывая локализованный характер процесса и биологический подтип опухоли, лечение начато с хирургического этапа, и 3 июля 2019 г. пациентке выполнена радикальная мастэктомия по Маддену справа. В послеоперационном периоде проведен 1 курс химиотерапии по схеме DC. От дальнейшего проведения химиотерапии пациентка отказалась по причине неудовлетворительной переносимости лечения, в связи с чем с сентября 2019 г. начат прием тамоксифена. При контрольном обследовании в июле 2020 г. выявлено прогрессирование опухолевого процесса в виде множественного метастатического поражения костей скелета. Учитывая угрозу патологического перелома, в октябре 2020 г. пациентке проведена вертебропластика позвонков грудного, поясничного отделов позвоночника с последующими 4 курсами химиотерапии по схеме AC, которая была завершена в декабре 2020 г. В январе 2021 г. пациентке выполнена двусторонняя овариоэктомия, начат прием летрозола

и введение деносумаба. В мае 2021 г. отмечено дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса в виде множественного метастатического поражения печени. К терапии летрозолом добавлен рибоциклиб. 15 декабря 2021 г. выполнено молекулярно-генетическое исследование, по данным которого у пациентки выявлена мутация в гене *PIK3CA*. При плановом обследовании в марте 2022 г. зафиксирована дальнейшая отрицательная динамика в виде появления множества гиподенсных очагов в печени (ранее определялось два очага, размеры контрольного в S4a увеличились с 23 × 22 до 40 × 45 мм). С апреля 2022 г. пациентке начата терапия алпелисибом в комбинации с фулвестрантом. При контрольном обследовании от 5 июля 2022 г. отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров и изменения структуры (лечебный патоморфоз) метастатических очагов в печени: в S4a – 23 × 22 мм (ранее до 45 × 40 мм), в S7 – 25 × 24 мм (ранее до 35 × 38 мм), в S6 – до 18 × 14 мм (ранее до 23 × 29 мм).

Перед началом лечения также был рассчитан риск развития гипергликемии, который расценен как низкий, что не потребовало профилактического назначения метформина. Для снижения вероятности возникновения сыпи рекомендован профилактический прием цетиризина по 1 таб/сут. Однако через 3 мес. с момента начала лечения у пациентки отмечено развитие диареи, что привело с необходимости редукции дозы алпелисиба до 250 мг/сут, которая позволила продолжить проводимое лечение в течение 6 мес. без признаков прогрессирования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие мутации в гене *PIK3CA* при HR+ Her2neu– мРМЖ, наряду с другими молекулярно-генетическими изменениями, является клинически значимой характеристикой заболевания в связи с появлением высокоэффективного препарата алпелисиба, позволяющего преодолеть эндокринорезистентность опухоли. Определение мутации *PIK3CA* при гормонозависимом HER2neu– негативном метастатическом РМЖ должно стать обязательным рутинным исследованием наряду с гистологическим и иммуногистохимическим, поскольку позволяет сформировать оптимальную последовательность лекарственного лечения и отчасти определяет выбор гормонотерапии в том или ином случае.

Представленные наблюдения демонстрируют пример эффективного применения комбинации алпелисиба и фулвестранта у пациенток разных возрастных групп и с различной локализацией метастазов вне зависимости от длительности, характера и эффективности предшествующего лечения, что сопоставимо с результатами, полученными в исследованиях SOLAR-1 и BYLieve, даже несмотря на значимую предлеченность пациенток. НЯ, наблюдаемые в клинической практике, были прогнозируемыми и управляемыми при условии раннего выявления и своевременной коррекции, что позволило пациенткам продолжить лечение. Безусловно, особый профиль токсичности требует не только подробного информирования пациенток, но и оценки риска ее возникновения со стороны лечащего врача для принятия решения о необходимости профилактического назначения метформина и антигистаминных препаратов. Подобный подход нашел свое отражение в консенсусе экспертов по профилактике и коррекции гипергли-

кемии и сыпи, что, в свою очередь, позволяет избежать развития серьезных НЯ и необоснованного прекращения терапии [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация алпелисиба и фулвестранта стала новым стандартом лечения HR+ Her2neu – PIK3CA-мутированного мРМЖ. Дальнейшие исследования и накопление клинического опыта позволят определить оптимальную последовательность использования ингибиторов CDK4/6 и алпелисиба у этой когорты пациенток. Не меньший интерес, на наш взгляд, может представлять возможность применения алпелисиба при других биологических подтипах РМЖ и злокачественных новообразованиях с амплификацией или мутацией в гене PIK3CA.

Поступила / Received 19.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2022
Принята в печать / Accepted 25.10.2022



Список литературы / References

- Katso R., Okkenhaug K., Ahmadi K., White S., Timms J., Waterfield M.D. Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2001;17:615–675. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.17.1.615>.
- Vivanco L., Sawyers C.L. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(7):489–501. <https://doi.org/10.1038/nrc839>.
- Cantley L.C. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science.* 2002;296(5573):1655–1657. <https://doi.org/10.1126/science.296.5573.1655>.
- Samuels Y., Waldman T. Oncogenic Mutations of PIK3CA in Human Cancers. In: Rommel C., Vanhaesebroeck B., Vogt P. (eds.). *Phosphoinositide 3-kinase in Health and Disease. Current Topics in Microbiology and Immunology.* Vol. 347. Berlin, Heidelberg: Springer; 2010, pp. 21–41. https://doi.org/10.1007/82_2010_68.
- Elwy F., Helwa R., El Leithy A.A., Shehab El din Z., Assem M.M., Hassan N.H. PIK3CA mutations in HER2-positive Breast Cancer Patients; Frequency and Clinicopathological Perspective in Egyptian Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(1):57–64. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.57>.
- Tsai Y.J., Huang S.C., Lin H.H., Lin C.C., Lan Y.T., Wang H.S. et al. Differences in gene mutations according to gender among patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2018;16(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12957-018-1431-5>.
- Christensen T.D., Palshof J.A., Larsen F.O., Poulsen T.S., Høgdal E., Pfeiffer P. et al. Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2018;57(8):1057–1062. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1433322>.
- Barbareschi M., Buttitta F., Felicioni L., Cotrupi S., Barassi F., Del Grammasio M. et al. Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of the PIK3CA gene in breast carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6064–6069. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0266>.
- Deng L., Zhu X., Sun Y., Wang J., Zhong X., Li J. et al. Prevalence and Prognostic Role of PIK3CA/AKT1 Mutations in Chinese Breast Cancer Patients. *Cancer Res Treat.* 2019;51(1):128–140. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.598>.
- Baselga J., Im S.A., Iwata H., Cortés J., De Laurentiis M., Jiang Z. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904–916. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30376-5).
- Di Leo A., Johnston S., Lee K.S., Ciruelos E., Lønning P.E., Janni W. et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):87–100. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30688-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30688-5).
- Campone M., Im S.A., Iwata H., Clemons M., Ito Y., Awada A. et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant for postmenopausal, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Overall survival results from BELLE-2. *Eur J Cancer.* 2018;103:147–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.08.002>.
- Dent S., Cortés J., Im Y.H., Diéras V., Harbeck N., Krop I.E. et al. Phase III randomized study of taselelisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the SANDPIPER trial. *Ann Oncol.* 2021;32(2):197–207. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.596>.
- André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813904>.
- Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P. et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489–498. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00034-6).
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациенток, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2020;22(4):5659. <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>.
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А. 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):5659. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>.
- Шливно И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациенток, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2021;23(4):572576. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>.
- Шливно И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., Ганьшина И.П., Жукова Л.Г., Королева И.А. et al. The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. *Journal of Modern Oncology.* 2021;23(4):572576. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Евдокимова С.Ф.

Написание текста – Корниецкая А.Л.

Сбор и обработка материала – Савчина В.В., Карагодина Ю.Б.

Обзор литературы – Евдокимова С.Ф.

Анализ материала – Качмазов А.А.
Редактирование – Корниецкая А.Л., Болотина Л.В.
Утверждение окончательного варианта статьи – Болотина Л.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – **Sevindzh F. Evdokimova**
Text development – **Anna L. Kornietskaya**
Collection and processing of material – **Viktoria V. Savchina, Yulia B. Karagodina**
Literature review – **Sevindzh F. Evdokimova**
Material analysis – **Andrei A. Kachmazov**
Editing – **Anna L. Kornietskaya, Larisa V. Bolotina**
Approval of the final version of the article – **Larisa V. Bolotina**

Информация об авторах:

Корниецкая Анна Леонидовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; SPIN-код: 2651-7158; kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; SPIN-код: 2787-5414; lbolotina@yandex.ru

Евдокимова Сэвиндж Физулиевна, аспирант, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; SPIN-код: 2449-5866; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Савчина Виктория Владимировна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_v.v@mail.ru

Карагодина Юлия Борисовна, научный сотрудник, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Качмазов Андрей Александрович, младший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; SPIN-код: 7547-7725; andrewkachmazov@gmail.com

Information about the authors:

Anna L. Kornietskaya, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0092-0459>; kornietskaya@mail.ru

Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4879-2687>; lbolotina@yandex.ru

Sevindzh F. Evdokimova, Postgraduate Student, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1993-3842>; evdokimova.sevindzh@gmail.com

Viktoria V. Savchina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8721-8437>; savchina_v.v@mail.ru

Yulia B. Karagodina, Researcher, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3196-1368>; yuliaborisovnakaragodina@gmail.com

Andrei A. Kachmazov, Junior Researcher, Department of Drug Treatment of Tumors, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5530-3234>; andrewkachmazov@gmail.com