

Терапия алпелисибом: от теории к практике

Е.В. Лубенникова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Т.А. Титова, <https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>, tatiana.titovadoc@gmail.com

И.П. Ганьшина, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

До разработки и внедрения в широкую практику первого PI3K-ингибитора (алпелисиб) наличие мутации в гене *PIK3CA* имело лишь прогностическое значение: оно определяло неблагоприятное течение люминального HER2-негативного (HR+HER2-) метастатического рака молочной железы (мРМЖ) (тестирование на мутации не входило в рутинные методы обследования). Достижения в лечении HR+HER2- мРМЖ связаны, в первую очередь, с применением ингибиторов CDK4/6, позволивших не только значимо увеличить медиану времени без прогрессирования при сохранении высокого качества жизни, но и достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с HR+HER2- мРМЖ. Однако подгрупповые анализы демонстрируют, что наличие мутации *PIK3CA* является независимым фактором снижения показателей времени без прогрессирования и общей выживаемости даже у больных, получавших ингибиторы CDK4/6. Мутации гена *PIK3CA* диагностируются у 30–40% больных люминальным мРМЖ, они сопряжены с повышенным риском рецидива и прогрессии болезни, ассоциируются со значимым снижением показателей выживаемости и эффективности лечения, определяют развитие первичной и вторичной резистентности к эндокринотерапии. Комбинированная с алпелисибом стандартная эндокринотерапия фулвестрантом позволила значимо улучшить результаты лечения пациентов с HR+HER2-мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, ранее получавших лечение по поводу распространенной болезни или имевших прогрессирование во время адъювантной терапии. В настоящее время данная комбинация вошла во все основные международные рекомендации и является приоритетной опцией терапии. Тестирование на наличие мутаций *PIK3CA* – современный стандарт диагностики при люминальном HER2- мРМЖ. В обзоре представлены обновленные данные основных клинических исследований алпелисиба, результаты лечения из реальной клинической практики, рассмотрены аспекты применения препарата у пациентов с различным анамнезом. В статье обозначены основные рекомендации по профилактике и коррекции нежелательных явлений, представлен собственный опыт применения алпелисиба у больной с классическим течением мРМЖ с мутацией *PIK3CA*.

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

Для цитирования: Лубенникова Е.В., Титова Т.А., Ганьшина И.П. Терапия алпелисибом: от теории к практике. *Медицинский совет*. 2022;16(9):57–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-57-64>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alpelisib therapy: from theory to practice

Elena V. Lubennikova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>, lubennikova@yandex.ru

Tatyana A. Titova, <https://orcid.org/0000-0002-5039-6360>, tatiana.titovadoc@gmail.com

Inna P. Ganshina, <https://orcid.org/0000-0002-0105-9376>, ganshinainna77@mail.ru

Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Before the development and implementation of the first PI3K inhibitor (alpelisib), the presence of a mutation in the *PIK3CA* gene had only prognostic value: it determined the unfavorable course of luminal HER2-negative metastatic breast cancer (testing for mutations was not part of routine screening methods). Achievements in the treatment of HR+HER2- mBC are primarily associated with the use of CDK4/6 inhibitors, which allowed not only a significant increase in the median progression-free survival while maintaining high quality of life, but also significantly increased overall survival of patients with luminal HER2-negative metastatic breast cancer. However, subgroup analyses demonstrate that the presence of the *PIK3CA* mutation is an independent factor in decreasing progression-free time and overall survival, even in patients treated with CDK4/6 inhibitors. Mutations of the *PIK3CA* gene are diagnosed in 30–40% of luminal metastatic breast cancer patients, they are associated with an increased risk of relapse and disease progression, are associated with a significant reduction in survival rates and treatment effectiveness, and determine the development of primary and secondary resistance to endocrine therapy. Standard endocrine therapy with fulvestrant combined with alpelisib has significantly improved treatment outcomes in patients with HR+HER2-metastatic breast cancer with the *PIK3CA* mutation who previously received treatment for advanced disease or had progression during adjuvant therapy. This combination is now included in all major international guidelines and is a priority therapy option. Testing for *PIK3CA* mutations is the current diagnostic standard in luminal HER2-negative mBC. The review presents an update of the main clinical trials with alpelisib, treatment results from real clinical practice, and also

considers aspects of use in pretreated patients with different medical history. The article outlines the main recommendations for the prevention and correction of adverse events, and presents our own experience of using alpelisib in a patient with a classic course of breast cancer with a *PIK3CA* mutation.

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

For citation: Lubennikova E.V., Titova T.A., Ganshina I.P. Alpelisib therapy: from theory to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(9):57–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-9-57-64>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринотерапия – основа лечения метастатического люминального HER2-негативного рака молочной железы (HR+HER2– мPMЖ) [1]. Однако эффективность и продолжительность такой терапии лимитируется резистентностью, первичной или приобретенной. Множество исследований направлено на изучение механизмов ее развития и путей их преодоления. Так, мутации гена *PIK3CA*, встречающиеся в 30–40% случаев гормон-рецептор-положительного (HR+) HER2– мPMЖ, являются фактором неблагоприятного прогноза, они сопряжены с повышенным риском рецидива и прогрессии болезни и ассоциируются со значимым снижением показателей выживаемости и эффективности лечения [2–4]. Мутация приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), запускающей каскад PI3K/Akt/mTOR, обеспечивающий основные функции опухолевой клетки, такие как рост, пролиферация, дифференцировка и поддержание жизнеспособности [5, 6].

Достижения в лечении HR+HER2– мPMЖ последних лет связаны с внедрением в практику ингибиторов CDK4/6, позволивших не только значимо увеличить медиану времени без прогрессирования (ВБП) [7, 8] при сохранении высокого качества жизни, но и достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с люминальным HER2– мPMЖ [9]. Однако подгрупповые анализы демонстрируют, что наличие мутации *PIK3CA* является независимым фактором снижения показателей времени без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ). Так, в исследовании MONALEESA-3 [10], целью которого было изучить эффективность комбинации рибоциклиба с фулвестрантом в I и II линиях терапии мPMЖ, наилучшие показатели ВБП ОВ были отмечены в группе терапии рибоциклибом у больных без мутации *PIK3CA* (медиана ВБП ОВ составила 22,4 мес.). Выживаемость без прогрессирования в контрольной группе больных при наличии мутации *PIK3CA* составила всего 11,1 мес. по сравнению с 16,5 мес. при отсутствии таковой. Рибоциклиб продемонстрировал эффективность в отношении *PIK3CA*-ассоциированных опухолей, повысив выживаемость без прогрессирования до 16,4 (ОР = 0,75; 95% ДИ 0,52–1,08) [11]. Такие данные еще раз подтверждают значимость мутаций *PIK3CA* как фактора неблагоприятного прогноза [12].

Ингибиторы CDK4/6 являются «золотым стандартом» терапии HR+HER2– мPMЖ с приоритетным использова-

нием в I линии. Пациенты же с мутацией *PIK3CA* в опухоли требуют особого подхода в выборе терапии последующих линий.

ИНГИБИРОВАНИЕ PI3K

Апеллисиб – первый зарегистрированный пероральный α -специфический ингибитор PI3K. Регистрационное исследование SOLAR-1 продемонстрировало эффективность комбинации фулвестранта + апеллисиба при HR+HER2– мPMЖ, ассоциированном с мутацией *PIK3CA* в I и II линиях терапии [13]. Допускалось включение больных, ранее получавших эндокринотерапию ингибиторами ароматазы, в т. ч. и в комбинации с ингибитором CDK4/6 в адъювантном/неoadъювантном режимах или в качестве терапии мPMЖ. В исследование не включались пациенты, ранее получавшие фулвестрант, PI3K-, AKT- или mTOR-ингибиторы, а также получавшие химиотерапию в качестве лечебной опции мPMЖ. Мутация *PIK3CA* была выявлена у 341 пациента из 572, включенных в исследование, рандомизация производилась 1:1 в группы терапии фулвестрантом + плацебо и комбинацией фулвестрант + апеллисиб. Достоверное преимущество относительно времени до прогрессирования было отмечено в когорте больных с *PIK3CA*-мутированными опухолями, получавшими исследуемую комбинацию: медиана ВБП составила 11 мес. по сравнению с 5,7 мес. в контрольной группе (ОР = 0,65; 95% ДИ 0,50–0,85, $p < 0,001$). Также в группе терапии апеллисибом в 2 раза чаще фиксировалась частота объективных ответов (ЧОО): 26,5 против 12,8%. По данным обновленного анализа применение апеллисиба позволило значительно отложить проведение химиотерапии на 8,5 месяцев (медиана времени до начала ХТ составила 23,3 мес.), тогда как в группе монотерапии фулвестрантом химиотерапевтическое лечение инициировалось в среднем через 14,8 мес. (ОР = 0,72 (0,54–0,95) [14].

Различия в общей выживаемости не достигли статистической значимости, однако в численном выражении разница превысила 7 мес. и составила 39,3 мес. против 31,4 мес. в пользу комбинированной терапии (ОР = 0,86; 95% ДИ 0,64–1,15, $p = 0,15$). Наиболее значимым продлением жизни оказалось в группе пациентов с висцеральными метастазами, проводимая с апеллисибом эндокринотерапия позволила достичь медианы ОВ в 37,2 мес. по сравнению с 22,8 мес. в контрольной группе (ОР = 0,68 (0,46–1,00).

Апеллисиб как представитель нового класса препаратов имеет специфический профиль безопасности. Достаточно высокое количество пациентов (25%) из группы терапии апеллисибом в исследовании SOLAR-1 прекратили терапию в связи с токсичностью. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4-й степени были гипергликемия (36,6% в группе апеллисиба против 0,7% в контрольной группе) и сыпь (9,9% против 0,3%) [15].

На основании результатов исследования SOLAR-1 комбинация фулвестрант + апеллисиб была зарегистрирована для лечения HR+HER2– мРМЖ с мутацией *PIK3CA* с прогрессированием заболевания во время или после проведения режимов эндокринной терапии.

Несмотря на блестящие результаты, исследование оставило ряд нерешенных вопросов. Так, в исследовании SOLAR-1 лишь 20 (5,9%) больных с мутацией *PIK3CA* получали предшествующую терапию ингибиторами CDK4/6. В исследовании не допускались пациенты, ранее получавшие химиотерапию по поводу метастатической болезни. Важным также является вопрос эффективности комбинации с апеллисибом для больных, ранее получавших фулвестрант, и для пациентов, получивших более одной линии терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ BYLIEVE

На многие вопросы ответы были найдены после получения результатов исследования II фазы BYLieve. Оно стало первым проспективным исследованием, оценившим эффективность апеллисиба в комбинации с эндокриотерапией у больных с прогрессией на терапии ингибиторами CDK4/6 [16]. В исследование было включено 336 пациентов с мутацией *PIK3CA*, распределенных в 3 рукава в зависимости от режима терапии предшествующей линии (табл.). Допускались больные, получившие <2 линий терапии по поводу мРМЖ, в т. ч. 1 линию химиотерапии.

Наилучшие результаты лечения были отмечены в когорте А. Так, при медиане наблюдения в 18 мес. 22,2% больных живут без признаков прогрессирования болезни. Медиана ВБП в данной группе составила 7,3 мес. с частотой достижения объективного ответа в 19% и медианой длительности ответа в 13,8 мес. [17].

Медиана ВБП в когорте В составила 5,7 мес., частичной регрессии удалось достичь у 15,7% больных, 32,2% больных имели стабилизацию болезни более 24 нед. [18]. Меньший по сравнению с когортой А показатель медианы ВБП в данном случае можно объяснить тем, что большинство пациентов получали апеллисиб в 3-й и последующих линиях, более 80% больных имели прогрессирование на терапии летрозолом.

Важно отметить, что до включения в когорту С 62,7% больных успели получить 2–3 линии лечения, в т. ч. 32,5% больных получали фулвестрант по поводу метастатической болезни, 51 (45%) пациент был включен непосредственно после прогрессирования на фоне химиотерапии. Две трети (67,5%) больных ранее получали ингибиторы CDK4/6. Медиана ВБП когорты С составила 5,6 мес., при этом 48,7% больных жили без прогрессирования более 6 мес. Частота объективных ответов достигла 24,3%.

Таблица. Когорты исследования BYLieve

Table. BYLieve study cohorts

Когорта	Предшествующий режим лечения	Режим лечения в исследовании
А (n = 112)	CDK4/6-ингибитор + ИА	Апеллисиб 300 мг x 1 р/сут + фулвестрант 500 мг, прием в 1-й, 15-й, 28-й дни и далее каждые 28 дней
В (n = 112)	CDK4/6-ингибитор + фулвестрант	Апеллисиб 300 мг x 1 р/сут + летрозол 2,5 мг/сут ежедневно
С (n = 112)	Химиотерапия или эндокриотерапия	Апеллисиб 300 мг x 1 р/сут + фулвестрант 500 мг, прием в 1-й, 15-й, 28-й дни и далее каждые 28 дней

Результаты лечения в данной когорте демонстрируют эффективность комбинации фулвестрант + апеллисиб у предлеченных больных, в т. ч. у пациенток, ранее получавших фулвестрант, что еще раз свидетельствует о необходимости тестирования и проведения терапии PI3K-ингибитором даже в поздних линиях лечения [19].

Любопытными оказались результаты подгруппового анализа эффективности комбинаций с апеллисибом в зависимости от длительности предшествующей терапии ингибитором CDK4/6 [20, 21]. Пациентов из когорты А и В разделили на 2 подгруппы с продолжительностью предшествующей терапии ингибиторами CDK4/6 <6 мес. и >6 мес. Часто больных с быстрой прогрессией на фоне терапии ингибиторами CDK4/6 расценивают как эндокринрезистентных и переводят на химиотерапию. В исследовании таких пациентов оказалось около 20%. Данный анализ продемонстрировал эффективность апеллисиба вне зависимости от продолжительности ответа на ингибиторы CDK4/6. Наилучшие показатели мВБП были отмечены именно в группе ранней прогрессии на терапии ингибитром ароматазы + ингибитором CDK4/6, впоследствии получивших комбинацию фулвестранта с апеллисибом, что можно объяснить блокадой различных сигнальных путей, стимулирующих пролиферацию опухолевых клеток через каскад циклин-зависимых киназ или активацию PI3K, функционирующих относительно независимо друг от друга. Таким образом, применение апеллисиба у пациентов, не ответивших на терапию ингибитором CDK4/6 дает возможность таргетно воздействовать на опухолевые клетки и отсрочить применение химиотерапии.

Конечно, опираться на данные подгруппового анализа с небольшим числом больных и делать однозначные выводы не верно. Однако такие данные помогают в стратегическом планировании терапии больных с HR+HER2– мРМЖ. Приоритетным остается использование комбинации ингибитора ароматазы + ингибитора CDK4/6 в первой линии лечения с последующим использованием комбинации фулвестранта + апеллисиба для больных с *mPIK3CA*-ассоциированными опухолями.

ДАННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Коллегам из США удалось проанализировать результаты лечения больных HR+HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA*, получивших до 2 линий терапии, в т. ч. и комбинацию ИА с ингибиторами CDK4/6 в реальной клинической практике [22]. Пациенты отбирались из крупнейшей базы данных «Flatiron» согласно критериям включения в когорту А исследования BYLieve (наличие мутации *PIK3CA* и прогрессирование заболевания на фоне терапии ингибитором CDK4/6). Наиболее частым режимом терапии у таких пациентов было применение фулвестранта: 45 и 33% больных получали режимы с ингибитором CDK4/6, 32% – химиотерапию (преимущественно капецитабин), остальные же получали монотерапию ИА и комбинации с эверолимусом. После корректировки и балансировки групп сравнения медиана ВБП в группе реальной клинической практики составила лишь 3,7 мес. против 7,3 мес. в группе фулвестранта + алпелисиба ($p = 0,004$). Данные проведенного анализа наглядно демонстрируют преимущества нового режима терапии над стандартными подходами лечения прогностически неблагоприятного мРМЖ с мутацией *PIK3CA*.

В Российской Федерации также имеется опыт применения комбинации алпелисиб + фулвестрант вне рамок клинических исследований [23]. Опубликованные в 2021 г. данные 19 больных демонстрируют высокую эффективность терапии у интенсивно предлеченных больных [24]. Медиана предшествующих линий лечения составила 5, все пациенты ранее получили терапию ингибиторами CDK4/6, 14 больных (74%) – терапию фулвестрантом и/или эверолимусом и 15 (79%) – химиотерапию. Медиана времени без прогрессирования на фоне терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом составила 7 мес., частота объективных ответов – 28%, длительная стабилизация болезни зафиксирована в 50% наблюдений. Это соотносится с результатами исследования BYLieve и подтверждает возможность преодоления эндокринорезистентности у предлеченных больных.

Важно отметить, что своевременная коррекция нежелательных явлений согласно разработанным рекомендациям позволила российским коллегам избежать значимой токсичности, препарат был отменен у одной больной в связи с развившимся отеком Квинке, еще одной больной потребовалась редукция дозы алпелисиба в связи с гипергликемией.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина накоплен собственный опыт применения алпелисиба.

Пациентка Б., 59 лет, в мае 2020 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на боли в спине, ограничение физической активности, слабость. Больной было выполнено рентгенологическое исследование поясничного, грудного и шейного отделов позвоночника, при котором были выявлены множественные очаги остеоде-

струкции. В онкологическом диспансере по месту жительства было выполнено комплексное обследование, в т. ч. и маммография, однако первичного очага не выявлено.

С диагнозом метастазы в костях из невыявленного первичного очага пациентка была направлена на консультацию в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. Была проведена биопсия Th11 позвонка, при гистологическом исследовании материала были получены фрагменты фиброзной ткани и комплексы РМЖ. При повторной маммография в верхненаружном квадранте (задний отдел) в левой молочной железе было выявлено образование 1,6 x 1,3 см, в аксиллярной и подключичной области слева – множественные л/у от 0,5 до 1,0 см. Была выполнена core-биопсии очага в левой молочной железе, верифицирован протоковый рак G2, PЭ 86, РП-86, HER2-, Ki-67 – 45%. При КТ брюшной полости с в/в контрастированием были выявлены множественные метастазы в печень и в лимфатические узлы ворот печени.

Таким образом, у пациентки 59 лет верифицирован диссеминированный HER2- люминальный В рак левой молочной железы с множественными метастазами в костях и печени. Клиническая стадия T1N2M1 (IV).

В связи с болевым синдромом, угрозой патологического перелома Th4 и Th10 позвонков, сдавлением спинного мозга и его корешков 23.09.2020 г. было выполнено укрепление переднего комплекса Th4 и Th10 (вертебропластика) под контролем КТ (рис. 1). После выполнения процедуры больная отметила снижение интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале и шкале Watkins.

Учитывая возраст пациентки, в соответствии с клиническими рекомендациями было выполнено исследование уровня половых гормонов (ЛГ, ФСГ и эстрадиол) – была подтверждена менопауза. С 30 сентября 2020 г. была начата терапия I линии в следующем режиме: ана-

● **Рисунок 1.** Укрепление переднего комплекса Th4 и Th10 (вертебропластика) под контролем КТ

● **Figure 1.** Anterior Th4 and Th10 complex consolidation (vertebroplasty) under CT control



стразол в дозе 1 мг/сут ежедневно в комбинации с ингибитором CDK4/6 рибоциклибом в дозе 600 мг/сут 1–21 дни, далее 7 дней перерыв, на фоне терапии деносумабом в дозе 120 мг 1 раз в течение 28 дней. 1–3-й курсы терапии были проведены в запланированных дозах, нежелательные явления (нейтропения и анемия) были отмечены в интервале и не превышали 1–2-й степени. 3-й курс терапии осложнился фебрильной нейтропенией, тромбоцитопенией 1-й степени, анемией 3-й степени, потребовавшей однократной гемотрансфузии. В связи с явлениями клинически значимой гематологической токсичности доза рибоциклиба с 4-го цикла была редуцирована до 400 мг/сут. Максимальный достигнутый эффект на фоне терапии анастразолом и ингибитором CDK4/6 рибоциклибом был оценен как стабилизация.

При контрольном обследовании в сентябре 2021 г. (через 12 мес. после начала гормонотерапии I линии) у больной было выявлено прогрессирование заболевания. ПЭТ-КТ от 02.09.2021 г. показало множественные новые метастазы в печени, новые метастазы в костях скелета (рис. 2).

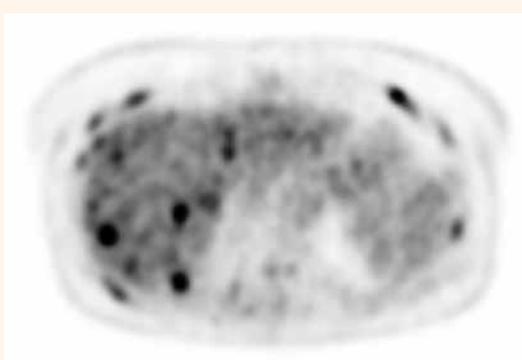
В НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина был проведен консилиум для решения вопроса о тактике лечения и назначения оптимального режима гормонотерапии II линии. Было рекомендовано выполнение тестирования образцов опухолевой ткани на наличие мутации в гене *PIK3CA*.

В рамках программы «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации» было выполнено тестирование, позволившее выявить у пациентки клинически значимую мутацию в гене *PIK3CA* (H1047R). Учитывая наличие мутации H1047R в гене *PIK3CA*, пациентке была рекомендована персонифицированная терапия II линии в режиме фулвестранта в дозе 500 мг в/м в 1-й, 15-й и 28-й день, далее 1 раз в 28 дней на фоне терапии алпелисибом в дозе 300 мг/сут ежедневно непрерывно.

В соответствии с клиническими рекомендациями перед началом терапии больной было выполнено исследование уровня гликированного гемоглобина и определение глюкозы плазмы крови натощак, результаты анализов были в пределах референсных значений. Была проведена была оценка риска развития гипергликемии на фоне терапии

● **Рисунок 2.** ПЭТ-КТ от 02.09.2021 г., очаги в печени (до начала терапии алпелисибом)

● **Figure 2.** PET-CT dated 02.09.2021, foci in the liver before starting alpelisib therapy



ингибитором PI3K, учитывая наличие у пациентки ИМТ = 27 и гестационного сахарного диабета в анамнезе, больная была стратифицирована в группу высокого риска. С целью профилактики гипергликемии пациентке был рекомендован прием метформина в суточной дозе 1000 мг на ночь (прием первой дозы за день до начала терапии алпелисибом), и при повышении уровня глюкозы плазмы крови натощак >6,5 ммоль/л на фоне лечения рекомендовано увеличение дозы до 2000 мг/сут. Подробно рассказано о целесообразности соблюдения диеты.

С 15.09.2021 г. пациентка начала терапию фулвестрантом и алпелисибом по рекомендуемой схеме. На фоне терапии метформином уровень глюкозы колебался от 6,5 ммоль/л до 8,5 ммоль/л, при коррекции дозы метформина и соблюдении рекомендованной диеты он оставался в пределах целевых значений. Терапия метформином сопровождалась эпизодами диареи 1-й степени, значимо не ухудшающей качество жизни больной.

Через 2 недели после начала лечения пациентка отметила появление пятнисто-папулезной экзантемы на коже рук, шеи, груди и живота, сопровождающейся кожным зудом (рис. 3), в связи с чем терапия алпелисибом была прервана на 7 дней. На фоне местных топических глюкокортикостероидов и мебгидролина в дозе 300 мг/сут явления кожной токсичности регрессировали, что позволило возобновить ингибитор PI3K. Лечение было продолжено на фоне профилактического приема цетиризина в дозе 10 мг/сут.

При контрольном ПЭТ-КТ от 08.12.2021 г. был диагностирован частичный эффект:

- уменьшение образования в верхненаружном квадранте левой молочной железы с 9 x 8 мм (SUV 1,59) до 6 x 2 мм (SUV 1,22), образование приняло линейную форму и выражено уменьшилось;

- количество очагов в печени и их метаболическая активность сократились, наиболее активный очаг при настоящем исследовании в S6 уменьшился с SUV 14,53 до SUV 5,73;

- в сравнении с предыдущим исследованием было отмечено уменьшение количества активных очагов в костях (рис. 4).

С декабря 2022 г. по март 2022 г. больной была продолжена терапии фулвестрантом и алпелисибом на фоне терапии деносумабом, цетиризином и метформином. Клинически значимых нежелательных явлений отмечено не было. В марте 2022 г. при контрольном обследовании было зарегистрировано прогрессирование заболевания:

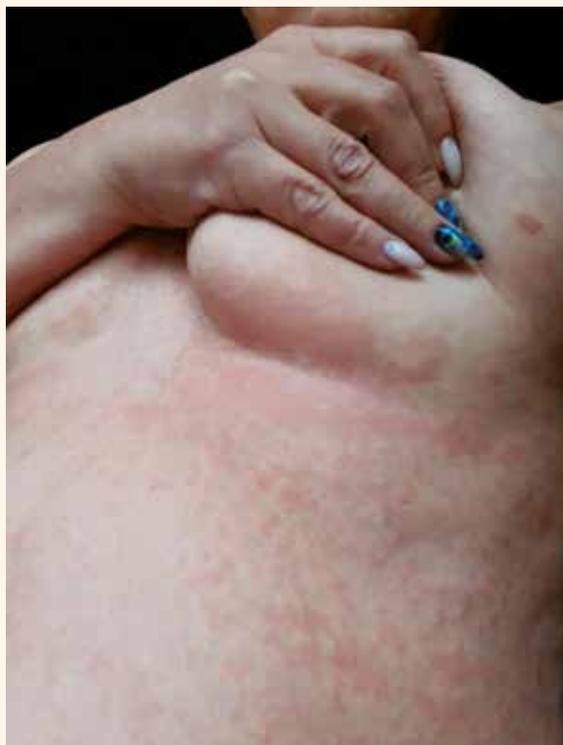
- незначительное увеличение образования в верхненаружном квадранте левой молочной железы с 6 x 2 мм (SUVmax 1,22) до 7 x 4 мм (SUVmax 0,7);

- количество очагов в печени и их метаболическая активность значительно увеличились, при настоящем исследовании расположено в S6 – до SUVmax 6,27 (ранее до SUVmax 5,73) и в S2 до SUVmax 10,72;

- в сравнении с предыдущим исследованием отмечается увеличение «метаболических» размеров очагов в костях, структура костных метастазов без явной динамики (рис. 5).

Был проведен консилиум с учетом общего состояния больной (ECOG = 0), отмечено отсутствие признаков серьезного нарушения функции внутренних органов и быстрого прогрессирования заболевания, в связи с чем

- **Рисунок 3.** Пятнисто-папулёзная экзантема на коже рук, шеи, груди и живота на фоне терапии алпелисибом без профилактического приема блокаторов H1-гистаминовых рецепторов
- **Figure 3.** Maculopapular exanthema on the skin of the hands, neck, chest and abdomen during alpelisib treatment without prophylactic use of H1-receptor antagonists.



пациентке была рекомендована III линия гормонотерапии в режиме эксеместан в дозе 25 мг/сут внутрь ежедневно в комбинации с эверолимусом в дозе 10 мг/сут внутрь ежедневно до прогрессирования или неприемлемой токсичности. В настоящий момент пациентка получает терапию по рекомендованной схеме.

Таким образом, больная диссеминированным люминальным В HER2- РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA* получала II линию гормонотерапии фулвестрантом в комбинации с алпелисибом в течение 6 мес. с зафиксированной после

3 циклов частичной регрессией опухоли. Удобный режим терапии и контролируемый спектр токсичности позволил пациентке сохранить социальную активность и достигнуть хорошего качества жизни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классическое течение люминального В HER2- мРМЖ с мутацией *PIK3CA*. Метастатическое поражение костей

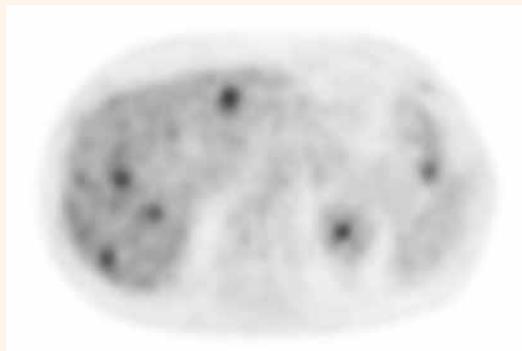
- **Рисунок 4.** ПЭТ-КТ от 08.12.2021 г., очаги в печени (3 мес. терапии алпелисибом)

- **Figure 4.** PET-CT dated 08.12.2021, foci in the liver 3 months therapy with alpelisib



- **Рисунок 5.** ПЭТ-КТ от 11.03.2022 г., очаги в печени (6 мес. терапии алпелисибом)

- **Figure 5.** PET-CT from 11.03.2022, foci in the liver 6 months therapy with alpelisib



и печени характерно для данного подтипа, фиксируется в 14 и 30% соответственно [25]. Поражение печени сопряжено со значимым снижением продолжительности жизни, медиана ОВ в когорте таких пациентов составляет менее 23 мес. [26]. 12-месячная продолжительность I линии лечения ниже, чем медиана ВБП, представленная в исследованиях с ингибиторами CDK4/6, однако комбинация агрессивных факторов (метастазы в печени и наличие мутации в гене *PIK3CA*) значимо снижает эффективность терапии [27].

В данной клинической ситуации ожидать выраженного ответа на эндокринотерапию II линии не приходилось, и при определенных обстоятельствах, учитывая висцеральное поражение, выбор врача мог пасть на проведение химиотерапии. Однако патогенетическая терапия ингибитором PI3K в комбинации с фулвестрантом оказалась эффективной и обеспечила 6 мес. без прогрессии болезни, что сопоставимо с результатами терапии когорты А исследования BYLieve и данными исследования SOLAR-1. Терапия алпелисибом позволила достичь выраженного и быстрого клинического ответа в виде регрессии болевого синдрома и значимого уменьшения размеров очагов в печени, тем самым улучшив качество жизни больной.

Анализируя данное клиническое наблюдение, можно отметить, что благодаря предпринятым превентивным мерам и своевременной коррекции согласно имеющимся рекомендациям [28, 29] удалось избежать одного из самых опасных нежелательных явлений – гипергликемии. Однако упущением следует считать отсутствие профилактических мер относительно кожной токсичности. Сыпь 3-й степени развилась после двух недель приема алпелисиба, что соответствует данным исследования SOLAR-1 [30]. По данным этого же исследования профилактическое применение неседативных блокаторов H1-гистаминовых рецепторов позволяет в два раза снизить частоту сыпи [31]. В 2021 г. был опубликован Российский консенсус по профилактике

и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб [32]. Благодаря разработанному алгоритму удалось справиться с развившейся токсичностью и профилировать рецидив сыпи в последующем. Согласно рекомендациям ESMO и консенсусу по профилактике и коррекции сыпи пациентам, начинающим прием алпелисиба, необходимо назначить неседативный блокатор H1-гистаминовых рецепторов (цетиризин в дозе 10 мг 1 раз в сутки) сроком на 4–8 нед.

Крайне важным остается вопрос тестирования на наличие мутаций *PIK3CA*. Для анализа подходит любой опухолевый материал [33], процедура не занимает много времени, однако целесообразно проводить диагностический тест как можно раньше, при первом установлении диагноза метастатического HR+HER2– РМЖ. Наличие мутации *PIK3CA* имеет не только прогностическое значение, но и позволяет стратегически планировать последовательность опций терапии для пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение механизмов эндокринорезистентности и их преодоления при HR+HER2– РМЖ остается приоритетным направлением современной науки. Так, благодаря разработке и внедрению в практику первого PI3K-ингибитора алпелисиба наличие мутации *PIK3CA* перестало иметь только прогностическое значение. Комбинированная с алпелисибом стандартная эндокринотерапия фулвестрантом позволила значимо улучшить показатели выживаемости пациентов с различными клиническими характеристиками болезни, сохранив высокое качество жизни при умеренной токсичности.

Поступила / Received 05.04.2022

Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2022

Принята в печать / Accepted 27.04.2022



Список литературы / References

- Cardoso F., Paluch-Shimon S., Senkus E., Curigliano G., Aapro M. S., André F. et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;31(12):1623–1649. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>.
- Vasan N., Baselga J., Hyman D.M. A view on drug resistance in cancer. *Nature.* 2019;575(7782):299–309. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1730-1>.
- Gómez T.Z.J., Mao P., Alcon C., Kowalski K., Johnson G.N., Xu G. et al. Cell Line-Specific Network Models of ER+ Breast Cancer Identify Potential PI3K α Inhibitor Resistance Mechanisms and Drug Combinations. *Cancer Res.* 2021;81(17):4603–4617. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-1208>.
- Hanker A.B., Sudhan D.R., Arteaga C.L. Overcoming Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2020;37(4):496–513. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.009>.
- Liu P., Cheng H., Roberts T.M., Zhao J.J. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):627–644. <https://doi.org/10.1038/nrd2926>.
- Miller T.W., Balko J.M., Arteaga C.L. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4452–4261. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.4879>.
- Gao J.J., Cheng J., Bloomquist E., Sanchez J., Wedam S.B., Singh H. et al. CDK4/6 inhibitor treatment for patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced or metastatic breast cancer: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):250–260. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30804-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30804-6).
- Ганьшина И.П., Филоненко Д.А., Гордеева О.О., Лубенникова Е.В., Колядина И.В., Мещеряков А.А. Рибоциклиб в лечении гормоноположительного HER2-негативного рака молочной железы. *Медицинский совет.* 2019;10(10):72–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Ganshina I.P., Filonenko D.A., Gordeeva O.O., Lubennikova E.V., Kolyadina I.V., Mescheryakov A.A. Ribociclib for the treatment of hormone-positive HER2-negative breast cancer. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;10(10):72–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-72-80>.
- Wang L., Gao S., Li D., Ran X., Sheng Z., Wu W., Yang X. CDK4/6 inhibitors plus endocrine therapy improve overall survival in advanced HR+/HER2– breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J.* 2020;26(7):1439–1443. <https://doi.org/10.1111/tbj.13703>.
- Slamon D.J., Neven P., Chia S., Jerusalem G., De Laurentiis M., Im S. et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol.* 2021;32(8):1015–1024. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.353>.
- Neven P., Petrakova K., Val Bianchi G., De la Cruz-Merino J., Jerusalem G., Sonke G.S. et al. Biomarker analysis by baseline circulating tumor DNA alterations in the MONALEESA-3 study. *Cancer Res.* 2019;79(4 Suppl):PD2-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS18-PD2-05>.
- Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., Scaltriti M., Ianza A., Bortol M. et al. The Prognostic Value of PI3K Mutational Status in Breast Cancer: A Meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287–4292. <https://doi.org/10.1002/jcb.26687>.
- 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/10.1016/j.annonc.2020.10.596>.
- André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A. et al. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast

- cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2021;32(2):208–217. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.011>.
15. Rugo H.S., André F., Yamashita T., Cerda H., Toledano I., Stemmer S.M. et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001–1010. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001>.
 16. Bartsch R. ASCO 2020: highlights in breast cancer. *Memo.* 2021;14(1): 58–61. <https://doi.org/10.1007/s12254-021-00674-9>.
 17. Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E.M., Drullinsky P., Borrego M.R., Neven P. 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(15_Suppl):1006–1006. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1006.
 18. Rugo H.S., Lerebours F., Juric D., Turner N., Chia S., Drullinsky P. et al. Alpelisib + letrozole in patients with PIK3CA-mutated, hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with a cyclindependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) + fulvestrant: BYLieve study results. *Cancer Res.* 2021;81(4_Suppl):PD2-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS20-PD2-07>.
 19. Rugo H.S., Neven P., Saffie I., Park Y.H., Laurentis M., Lerebours F. et al. Alpelisib + fulvestrant in patients with PIK3CA-mutated, HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC) who received chemotherapy or endocrine therapy (ET) as immediate prior treatment: BYLieve Cohort C primary results and exploratory biomarker analyses. *Cancer Res.* 2022;82(4_Suppl):PD3-05. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-PD3-05>.
 20. Juric D., Turner N., Prat A., Chia S., Ciruelos E.M., Ruiz-Borrego M. et al. Alpelisib + endocrine therapy (ET) in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclindependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i): Biomarker analyses from the Phase II BYLieve study. *Cancer Res.* 2022;82(4_Suppl):P5-13-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P5-13-03>.
 21. Chia S., Ciruelos E.M., Rugo H.S., Lerebours F., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P. et al. Effect of duration of prior cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) therapy (≤ 6 mo or > 6 mo) on alpelisib benefit in patients with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-), PIK3CA-mutated advanced breast cancer (ABC) from BYLieve. *Cancer Res.* 2022;82(4_Suppl):P1-18-08. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS21-P1-18-08>.
 22. Turner S., Chia S., Kanakamedala H., Hsu W.-C., Park J., Chandiwana D. et al. Effectiveness of Alpelisib + Fulvestrant Compared with Real-World Standard Treatment Among Patients with HR+, HER2-, PIK3CA-Mutated Breast Cancer. *Oncologist.* 2021;26(7):e1133–e1142. <https://doi.org/10.1002/onco.13804>.
 23. Коваленко Е.И., Артамонова Е.В. Алпелисиб как новая возможность лечения пациентов с мутацией PIK3CA. Эффективность и переносимость терапии на примере клинического случая. *Медицинский совет.* 2021;(54):103–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-45-103-107>. Kovalenko E.I., Artamonova E.V. Alpelisib as a new treatment option for patients with the PIK3CA mutation. The effectiveness and tolerability of therapy on the example of a clinical case. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(45): 103–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-45-103-107>.
 24. Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белогурова А.В., Хатькова Е.И., Арутюнян Э.А. и др. Таргетная терапия люминального HER2-негативного метастатического рака молочной железы с мутацией PIK3CA: комбинация алпелисиба с фулвестрантом в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2021;(20):75–82. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82>. Filonenko D.A., Ibragimova T.M., Polshina N.I., Belogurova A.V., Khatkova E.I., Arutiunian E.A. et al. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with PIK3CA mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(20):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-75-82>.
 25. Kennecke H., Yerushalmi R., Woods R., Cheang M.C.U., Voduc D., Speers C.H. et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3271–3277. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.9820>.
 26. Ji L., Cheng L., Zhu X., Gao Y., Fan L., Wang Z. Risk and prognostic factors of breast cancer with liver metastases. *BMC Cancer.* 2021;21(1):238. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07968-5>.
 27. Yardley D.A., Nusch A., Yap Y.S., Sonke G.S., Bachelot Th., Chan A. et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with advanced breast cancer (ABC) with visceral metastases (mets), including those with liver mets, treated with ribociclib (RIB) plus endocrine therapy (ET) in the MONALEESA (ML) -3 and -7 trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(15_Suppl):1054–1054. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1054.
 28. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.И., Ганьшина И.П., Трошина Е.А. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2020;22(4):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>. Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F., Volkova E.I., Ganshina I.P., Troshina E.A. 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):56–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200566>.
 29. Blow T., Hyde P.N., Falcone J.N., Neinstein A., Vasan N., Chitkara R. et al. Treating Alpelisib-Induced Hyperglycemia with Very Low Carbohydrate Diets and Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors: A Case Series. *Integr Cancer Ther.* 2021;20:15347354211032283. <https://doi.org/10.1177/15347354211032283>.
 30. Rugo H.S., André F., Yamashita T., Cerda H., Toledano I., Stemmer S.M. et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(8):1001–1010. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.001>.
 31. Gennari A., André F., Barrios C.H., Gennari A., André F., Barrios C.H. et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12): 1475–1495. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.09.019>.
 32. Шлишко 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 пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2021;23(4):572–576. <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>. Shliшко I.L., Garanina O.E., Artamonova E.V., Ganshina I.P., Zhukova L.G., Koroleva I.A. 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):572–576. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/18151434.2021.4.201275>.
 33. Jensen J.D., Laenkholm A.-V., Knoop A., Ewertz M., Bandaru R., Liu W. et al. PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(4):667–677. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-1133>.

Информация об авторах:

Лубенникова Елена Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; lubennikova@yandex.ru

Титова Татьяна Александровна, врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ; tatiana.titovadoc@gmail.com

Ганьшина Инна Петровна, к.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №1, Научно-исследовательский институт клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ganshinainna77@mail.ru

Information about the authors:

Elena V. Lubennikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; lubennikova@yandex.ru

Tatyana A. Titova, Oncologist, Chemotherapy Department No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; tatiana.titovadoc@gmail.com

Inna P. Ganshina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Chemotherapy Department No. 1, Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikova, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ganshinainna77@mail.ru