

DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-107-117
УДК: 618.19-006.6-08:575.224.22:615.28



Для цитирования: Филоненко Д.А., Орлова Р.В., Глузман М.И., Вахитова А.А., Горяинова А.Ю., Гречухина К.С., Быконя И.И., Жукова Л.Г. Эффективность алпелисиба в условиях рационального применения метформина у пациентов с гормонозависимым и HR+/HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с мутациями *PIK3CA*: ретроспективный анализ опыта нескольких российских центров. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(6): 107–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-107-117

For citation: Filonenko D.A., Orlova R.V., Gluzman M.I., Vakhitova A.A., Goryainova A.Yu., Grechukhina K.S., Bykonya I.I., Zhukova L.G. Efficacy of alpelisib with rational use of metformin in HR+/HER2- advanced breast cancer patients with *PIK3CA* mutations (m): retrospective analysis in routine practice of several Russian centers. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(6): 107–117. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-6-107-117

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛПЕЛИСИБА В УСЛОВИЯХ РАЦИОНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТФОРМИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ И HR+/HER2- ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МУТАЦИЯМИ *PIK3CA*: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ОПЫТА НЕСКОЛЬКИХ РОССИЙСКИХ ЦЕНТРОВ

Д.А. Филоненко¹, Р.В. Орлова², М.И. Глузман², А.А. Вахитова²,
А.Ю. Горяинова³, К.С. Гречухина¹, И.И. Быконя¹, Л.Г. Жукова¹

¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» ДЗМ
Россия, 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр.6

²СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»
Россия, 198255, г. Санкт-Петербург, пр-т Ветеранов, 56

³Клинический онкологический диспансер № 1
Россия, 350040, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

Аннотация

Введение. Гипергликемия – on-target эффект алпелисиба, ранее было показано, что профилактическое применение метформина позволяет снизить частоту и степень гипергликемии (ГГ). В статье приведен ретроспективный анализ эффективности и переносимости алпелисиба на фоне профилактического применения метформина. **Материал и методы.** Пациенты с HR+/HER2-метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) с мутациями *PIK3CA* получали терапию алпелисибом 300 мг/сут в комбинации с фулвестрантом 500 мг внутримышечно до прогрессирования или непереносимой токсичности. Первичными конечными точками были время без прогрессирования (ВБП) и частота возникновения ГГ III и IV степеней в различных группах риска. До начала терапии алпелисибом пациенты были стратифицированы на группы риска возникновения ГГ и назначался профилактический прием метформина. **Результаты.** В ретроспективный анализ включено 139 пациентов. Медиана ВБП составила 7 (ДИ 95 %: 5,0–8,9) мес. Риск возникновения ГГ оценен у 138 пациентов: низкий (n=47), умеренный (n=46), высокий (n=42) и у 3 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. Гипергликемия всех степеней отмечена у 62 % пациентов, в том числе ГГ III степени – у 13 % пациентов, ГГ IV степени не отмечено ни у одного пациента. Редукция дозы алпелисиба до 250 мг потребовалась 10 % пациентов в связи с ГГ III степени, 3 (2 %) пациента прекратили терапию в связи с ГГ. Медиана ВБП в нашем исследовании больше, чем в исследовании BYLieve когорты C: 7 vs 5,6 мес. Мы предполагаем, что профилактика ГГ приводит к снижению необходимости редукции дозы и увеличению эффективности алпелисиба в отношении времени до прогрессирования. Более того, в отличие от исследования METALLICA, мы продемонстрировали, что группа низкого риска развития гипергликемии не нуждается в профилактическом применении метформина, так как более чем у половины (53 %) не отмечено развития ГГ. **Заключение.** Рациональное применение метформина у пациентов умеренного и высокого риска ГГ снижает частоту

и степень развития ГГ, уменьшает частоту редукции дозы, за счет чего может приводить к увеличению эффективности алпелисиба. Пациенты низкого риска не нуждаются в профилактическом применении метформина.

Ключевые слова: алпелисиб, гипергликемия, метформин, рак молочной железы.

EFFICACY OF ALPELISIB WITH RATIONAL USE OF METFORMIN IN HR+/HER2- ADVANCED BREAST CANCER PATIENTS WITH *PIK3CA* MUTATIONS (M): RETROSPECTIVE ANALYSIS IN ROUTINE PRACTICE OF SEVERAL RUSSIAN CENTERS

D.A. Filonenko¹, R.V. Orlova², M.I. Gluzman², A.A. Vakhitova²,
A.Yu. Goryainova³, K.S. Grechukhina¹, I.I. Bykonya¹, L.G. Zhukova¹

¹Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after. A.S. Loginova DZM

86, build. 6, Entuziastov shosse, Moscow, 111123, Russia

²City Clinical Oncology Center

56, Veteranov Ave., Saint Petersburg, 198255, Russia

³Clinical Oncology Center No. 1

4, Mitrofana Sedina St., Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Background. Hyperglycemia (HG) is an on-target effect of ALP, and prophylactic with metformin was shown to decrease the rate and severity of HG. Here we present efficacy and safety of ALP in a large cohort of patients with rational approach to metformin usage based on risk factors of HG. **Material and Methods.** Patients (pts) with HR+/HER2- *PIK3CA*mut ABC were treated with ALP 300 mg orally and FUL 500 mg IM until disease progression or intolerance. The primary endpoints were progression free survival (PFS) and rate of grade 3/4 HG in different risk groups. Pts were stratified to risk groups of HG based on the algorithm before starting ALP and received MET for prevention of HG. **Results.** A cohort comprised 139 pts. The median PFS (mPFS) on ALP – was 7.0 (CI 95 %: 5.0–8.9). The risk of HG was assessed in 138 pts: low (47), moderate (46), and high (42) risk, and 3 pts with type 2 diabetes mellitus. Any grade HG was reported in 62 % pts, no cases HG G4 were detected. HG G3 was reported in 13 % pts; 10 % pts required ALP dose reduction to 250 mg due to HG G3; 3 pts (2 %) discontinued ALP due to HG. The mPFS in our analysis was longer than in BYlieve trial in cohort C: 7.0 vs 5.6 mo. We suggest that prophylactic of HG allowed maintenance of full dose of ALP in most patients and thus increased the efficacy of ALP. Furthermore, in contrast to the METALLICA trial we distinguished a low risk group (33 %) of pts who do not need the prophylactic use of MET. **Conclusion.** Rational use of MET in pts with moderate and high risk of HG reduces the frequency and severity of HG, decreases the rate of ALP dose reductions and as a result may increase the efficacy of ALP. Pts with low risk of HG don't need MET for HG prevention.

Key words: alpelisib, hyperglycemia, metformin, breast cancer.

Введение

Люминальный HER2-отрицательный рак молочной железы (ГР+ HER2- РМЖ) – наиболее часто встречающийся подтип РМЖ, составляет более 70 % среди всех случаев [1]. Для данного подтипа РМЖ характерна высокая чувствительность опухоли к эндокринотерапии. Однако у 33–40 % пациентов с данным подтипом РМЖ выявляются мутации в гене *PIK3CA*, что приводит к активации пути PI3K/АКТ/ mTOR и эндокринорезистентности [2, 3].

Алпелисиб селективно ингибирует альфа-изоформу каталитической субъединицы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3Ka), что приводит к усилению транскрипции эстрогенового рецептора

в клетках рака молочной железы и к преодолению гормонорезистентности. Противоопухолевое действие препарата реализуется через рецептор инсулина: препарат блокирует рецептор и тем самым инактивирует экспрессию белка глюкозного котранспортера, в результате глюкоза не может проникнуть внутрь клетки. При инактивации рецептора инсулина возникает гипергликемия, патогенез которой аналогичен инсулинорезистентности при сахарном диабете 2-го типа.

Гипергликемия (ГГ) – одно из наиболее частых нежелательных явлений на фоне терапии алпелисибом, которое приводит к снижению дозы, прерыванию и даже прекращению терапии. Частота гипергликемии, по данным исследований SOLAR 1

Таблица 1/Table 1

Время без прогрессирования в зависимости от интенсивности дозы алпелисиба**Progression-free survival depending on the dose intensity of alpelisib**

Доза алпелисиба/Alpelisib dose	мВБП, мес/mPFS, month
Высокая доза, ≥ 248 мг/день/High dose, ≥ 248 mg/day	12,5
Низкая доза, < 248 мг/день/Low dose, < 248 /mg/day	9,6

Примечания: мВБП – медиана времени без прогрессирования; таблица составлена авторами.

Notes: mPFS – median of progression-free survival; created by the authors.

и BYLieve, достигает 64–66 %, из которых примерно у половины отмечается данное нежелательное явление III и IV степеней [4–6]. Гипергликемия III степени, согласно инструкции по применению алпелисиба, требует редукции дозы препарата [7]. Н. Rugo et al. в исследовании SOLAR 1 показали, что редукция дозы алпелисиба приводит к снижению эффективности (табл. 1) [8].

Таким образом, крайне важными являются профилактика и своевременная коррекция нежелательных явлений, в первую очередь гипергликемии. Профилактика гипергликемии может позволить снизить необходимость редукции дозы алпелисиба и, потенциально, увеличить эффективность.

Российскими онкологами и эндокринологами был разработан Консенсус по профилактике гипергликемии на фоне терапии алпелисибом [9]. Ранее нами были опубликованы результаты успешного применения метформина для профилактики гипергликемии, согласно Консенсусу, на небольшой выборке пациенток (n=18) с ГР+ HER2- метастатическим РМЖ (мРМЖ) с мутациями гена *PIK3CA* (опыт МКНЦ им. А.С. Логинова) [10, 11]. В статье мы приводим ретроспективный анализ эффективности алпелисиба на фоне профилактического применения метформина в условиях реальной клинической практики в нескольких центрах в РФ у 139 пациентов (г. Москва, Санкт-Петербург и Краснодар).

Материал и методы

В нескольких центрах в РФ нами проведен ретроспективный анализ, основной целью которого было изучение эффективности и переносимости алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у пациентов с ГР+HER2- мРМЖ с мутациями *PIK3CA* в условиях реальной клинической практики. Применялся следующий режим лечения: алпелисиб 300 мг/сут *per os*, ежедневно и фулвестрант 500 мг внутримышечно в 1, 15 и 29-й день, далее каждые 28 дней. Терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Первичными конечными точками были медиана выживаемости без прогрессирования, объективный ответ, частота клинической пользы (полный ответ, частичный ответ и стабилизация ≥ 6 мес) и частота гипергликемии III и IV степеней. Эффективность терапии оценивалась по данным компьютерной томографии (КТ) с внутривенным

контрастированием, согласно критериям RECIST 1.1, каждые 3 мес.

Все пациенты получили предшествующую гормоно- и/или химиотерапию по поводу метастатической болезни. Мы выполнили ретроспективный анализ времени без прогрессирования (ВБП) в зависимости от линии терапии, в которой применялась комбинация алпелисиба с фулвестрантом (во 2, 3, 4-й и в более поздних линиях); предшествующего применения фулвестранта, химиотерапии и эверолимуса. Дополнительно оценено ВБП в зависимости от длительности терапии CDK 4/6.

Токсичность оценивалась согласно критериям СТСАЕ v. 5.0. Профилактика и коррекция гипергликемии выполнялись согласно Консенсусу по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб [9]. До начала терапии определялись группы риска развития гипергликемии и в зависимости от группы риска назначался профилактический прием метформина. Профилактика и коррекция сыпи проводились согласно Консенсусу по профилактике и лечению сыпи у пациентов, получающих алпелисиб [12]. Для профилактики сыпи назначался прием цетиризина 10 мг/сут *per os*, ежедневно в течение первых 4–8 нед терапии.

Для определения мутаций в гене *PIK3CA* применялась тест-система (cobas *PIK3CA* Test), исследование выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Тестировались мутации в 1, 4, 7, 9 и 20 экзонах гена *PIK3CA*: R88Q в 1 экзоне, N345K в 4 экзоне, C420R в 7 экзоне, E542K, E545X, E545A, E545G и E545K, Q546E, Q546K, Q546L, Q546R, M1043I в 9 экзоне, мутаций M1043I, H1047L, H1047R, H1047Y и G1049R в 20 экзоне.

Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics v.25. Использовали результаты регрессионного анализа. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана–Мейера. Различия выживаемости в группах определяли с помощью логрангового критерия. Оценивали выживаемость без признаков прогрессирования.

Результаты

С мая 2021 г. по апрель 2023 г. в анализ включено 139 пациентов с ГР+HER2- мРМЖ с мутациями *PIK3CA* (табл. 2). Метастазирование в кости име-

Таблица 2/Table 2

Характеристики пациентов Characteristics of patients	
Характеристика/Characteristics	
Медиана возраста, лет/Median age, years	60 (34–84)
Женщины/Women	138
Мужчины/Men	1
<i>De novo</i> метастатическая болезнь/ <i>De novo</i> metastatic disease	38 (27 %)
Метастазы после первичного лечения/Metastases after primary therapy	101 (73 %)
Локализация метастазов/Localization of metastases	
Кости/Bones	118 (85 %)
Только кости/Only bones	12 (9 %)
Печень/Liver	90 (65 %)
Легкие/Lungs	57 (41 %)
Лимфатические узлы/Lymph nodes	52 (37 %)
Головной мозг/Brain	6 (4 %)
Количество зон метастазов/Number of metastases zones	
1	12 (9 %)
2 и более/2 or more	127 (91 %)

Примечания: таблица составлена авторами.

Notes: created by the authors.

Таблица 3/Table 3

Терапия по поводу мРМЖ, предшествующая назначению алпелисиба Therapy for metastatic breast cancer prior to the appointment of alpelisib	
Предшествующая терапия/Previous therapy	
Медиана количества линий предшествующей терапии по поводу метастатической болезни/ Median of the number of lines of previous therapy for metastases disease	3 (1–9)
Линия применения алпелисиба/Alpelisib usage line	
2-я линия/2 line	45 (32 %)
3-я линия/3 line	35 (25 %)
4-я и последующие/4 and more	59 (42 %)
CDK 4/6 + гормонотерапия/CDK 4/6 + hormone therapy	123 (89 %)
Палбоциклиб + ИА /Palbociclib + AIs	40 (33 %)
Рибоциклиб + ИА/Ribociclib + AIs	34 (28 %)
Абемациклиб + ИА/Abemaciclib + AIs	3 (2 %)
Палбоциклиб + фулвестрант/Palbociclib + Fulvestrant	24 (20 %)
Рибоциклиб + фулвестрант/Ribociclib + Fulvestrant	17 (14 %)
Абемациклиб + фулвестрант/Abemaciclib + Fulvestrant	5 (4 %)
Длительность терапии CDK 4/6/Duration of therapy with CDK 4/6	
≤6 мес/months (2etastases6 мес/months)	36 (30 %)
>6 (7etastases54 мес/months)	87 (70 %)
Гормонотерапия/Hormone therapy	
Фулвестрант/Fulvestrant	83 (55 %)
Эверолимус/Everolimus	24 (21 %)
И фулвестрант и эверолимус/Both Fulvestrant and Everolimus	19 (15 %)
Химиотерапия по поводу метастатической болезни/Chemotherapy for metatstases disease	
Да/Yes	77 (55 %)
Нет/No	62 (45 %)

Примечание: мтс – метастазы; таблица составлена авторами.

Note: mts – metastases; created by the authors.

лось у 85 % пациентов, другими наиболее частыми зонами метастазирования были печень, легкие и лимфатические узлы. Следует отметить, что одна зона метастазирования встречалась лишь у 9 % пациентов, при этом чаще всего это были метастазы в кости. *De novo* метастатическая болезнь отмечена

практически в три раза реже, чем прогрессирование после первичного лечения.

Все пациенты получили гормоно- и/или химиотерапию по поводу метастатической болезни. Характеристика предшествующей терапии представлена в табл. 3. По поводу мРМЖ химиоте-

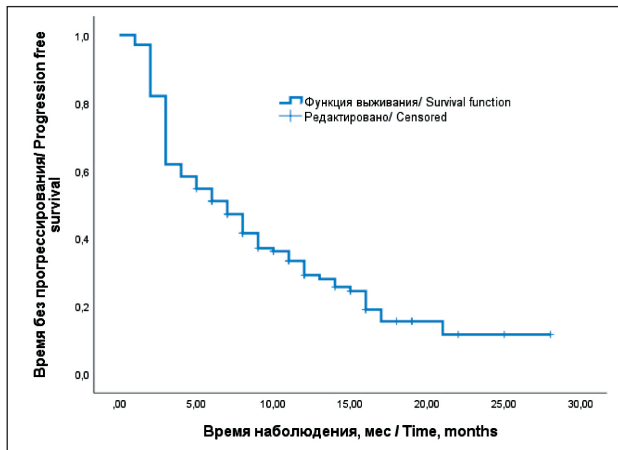


Рис. 1. Медиана времени без прогрессирования в общей группе. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Median progression-free time in the overall group.
Note: created by the authors

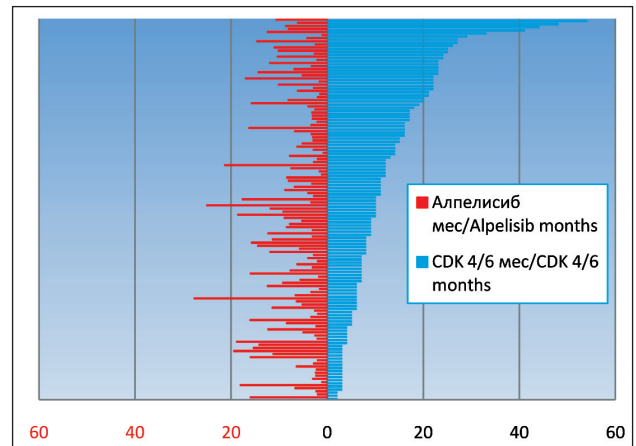


Рис. 2. Длительность терапии и-CDK4/6 и терапии алпелисибом. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 2. The duration of CDK 4/6 and alpelisib.
Note: created by the authors

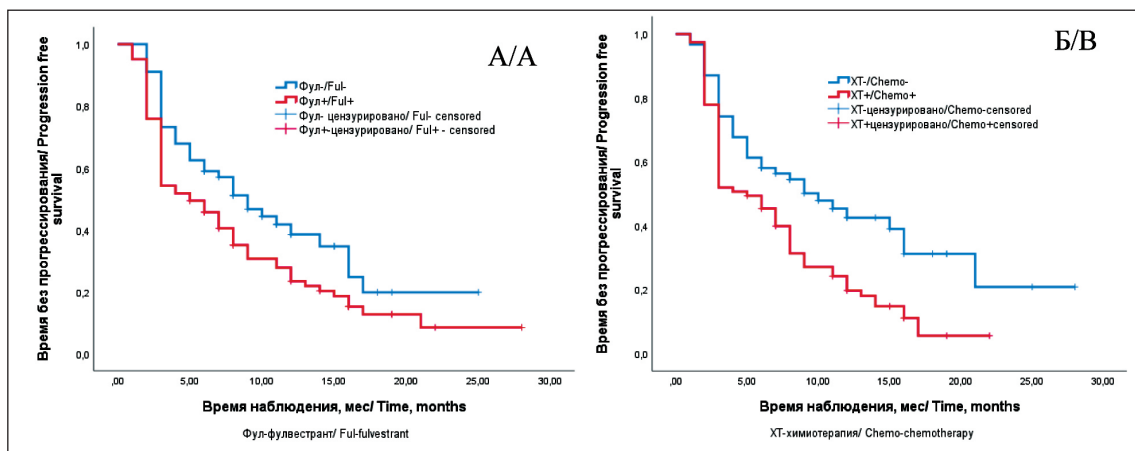


Рис. 3. Время без прогрессирования в зависимости от предшествующей терапии фулвестрантом (А) и химиотерапии (Б).
Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig 3. Progression free survival time depending on prior fulvestrant therapy (A) and chemotherapy (B). Note: created by the authors

рапию получили более половины пациентов, а предшествующую терапию ингибиторами CDK 4/6 (и-CDK 4/6) – 123 из 139 (89 %) пациентов. Комбинация алпелисиба с фулвестрантом чаще всего применялась в поздних линиях лечения (в 4 и более). Следует отметить, что предшествующую терапию фулвестрантом (либо в монотерапии, либо в комбинации с и-CDK4/6) получали 55 % пациентов, 17 % пациентов получили терапию эверолимусом, который так же, как и алпелисиб, блокирует PI3K/AKT/ mTOR- путь активации опухолевой клетки.

Срез данных выполнен в октябре 2023 г. Длительность терапии составила от 21 дня до 35 мес, в среднем пациенты получили 7 курсов терапии алпелисибом (1 курс – 28 дней). Эффективность лечения оценена у 119 из 123 пациентов, полных ответов не отмечено, частичная регрессия – у 21 (18 %) пациента, стабилизация болезни – у 58 (49 %), прогрессирование – у 40 (34 %) пациентов. Частота клинической пользы (частичная регрессия и ста-

билизация болезни ≥ 6 мес) отмечена у 81 (58 %) пациента. К октябрю 2023 г. прогрессирование болезни отмечено у 104 пациентов, 35 продолжают терапию без прогрессирования. Медиана времени без прогрессирования составила 7,0 мес (ДИ 95 %: 5,0–8,9) (рис. 1).

Как было отмечено выше, более половины (55 %) пациентов получили фулвестрант в предшествующих линиях лечения в комбинации с и-CDK 4/6 либо в качестве монотерапии. Мы проанализировали эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов, не получавших и получавших фулвестрант ранее, нами выявлены статистически значимые различия по показателям медиан времени без прогрессирования: 9,0 vs 5,0 мес ($p=0,034$) (рис. 2). Более половины (55 %) пациентов получила химиотерапию по поводу метастатической болезни до применения алпелисиба, что статистически значимо снизило эффективность терапии по показателям медиан ВБП: 10,0 vs 5,0 мес ($p=0,02$) (рис. 3).

Таким образом, предшествующая терапия фулвестрантом и химиотерапия по поводу метастатической болезни снижают эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом, из чего следует, что, по возможности, необходимо планировать терапию и не использовать фулвестрант ранее в монотерапии или в комбинации с и-CDK 4/6 при известном наличии мутации в гене *PIK3CA*, и применение химиотерапии рекомендуется отложить до более поздних линий лечения.

Принято считать, что при лечении люминального мРМЖ чувствительность опухоли к гормонотерапии определяется длительностью проводимой терапии до прогрессирования заболевания. В связи с вышесказанным мы проанализировали зависимость эффективности терапии алпелисибом от длительности терапии и-CDK 4/6 и выявили, что пациенты с длительным ответом на терапию алпелисибом в комбинации с фулвестрантом встречались как в группе пациентов с длительным ответом на терапию и-CDK 4/6 (длительность терапии >6 мес), так и в группе пациентов с быстрым прогрессированием на фоне терапии и-CDK 4/6 (длительность терапии и-CDK 4/6 ≤6 мес) (рис. 2). Таким образом, можно сделать предположение, что алпелисиб позволяет преодолевать резистентность к гормонотерапии.

Отдельно следует отметить эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом в зависимости от линии применения. При назначении алпелисиба во второй линии лечения ВБП увеличивается в два раза по сравнению с применением в 3-й и более поздних линиях лечения: медиана ВБП при применении алпелисиба во 2-й линии лечения составила 10,0 мес, а в 3-й и более поздних линиях – 6,0 мес соответственно ($p=0,034$) (рис. 4).

Полученная нами медиана ВБП при применении комбинации алпелисиба с фулвестрантом во 2-й линии сопоставима с данными исследования BYLieve когорты А.

На момент анализа медиана общей выживаемости не достигнута, к октябрю 2023 г. из 139 пациентов, включенных в исследование, констатировано только 57 летальных исходов.

До начала терапии у всех пациентов был определен риск развития гипергликемии: низкий,

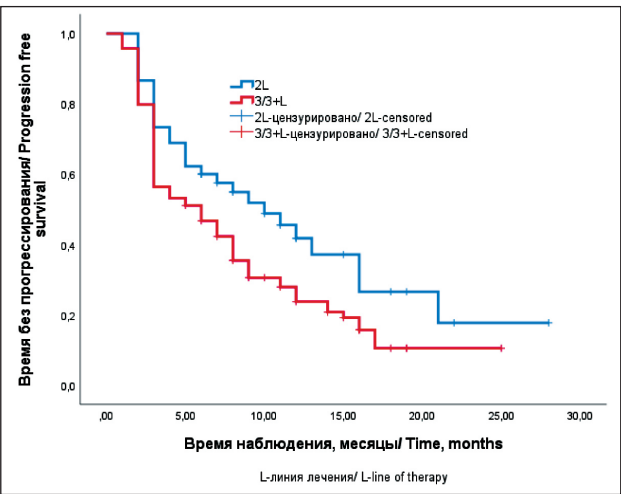


Рис. 4. Время без прогрессирования на фоне терапии алпелисибом с фулвестрантом в зависимости от линии лечения. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig 4. Progression free survival time depending on the line of therapy in which patients received ALP + FUL.
Note: created by the authors

умеренный и высокий, согласно Консенсусу по гипергликемии [9]. При распределении на группы риска учитывались три параметра: индекс массы тела, гликированный гемоглобин и глюкоза плазмы натощак. Пациентам низкого риска ($n=47$) начинали терапию алпелисибом без профилактического применения метформина, умеренного ($n=46$) и высокого ($n=42$) – на фоне приема метформина. В группу высокого риска вошли и три пациента, у которых ранее уже был установлен диагноз сахарного диабета 2-го типа. Гипергликемия была оценена у 137 из 138 пациентов и выявлена у 86 (62 %) из 138 больных. Следует отметить, что случаев гипергликемии IV степени не отмечено. Гипергликемия III степени регистрировалась у 16 из 138 пациентов, II степени – у 27 пациентов, I степени – у 43 (табл. 4). Ожидаемо наибольшая частота возникновения гипергликемии III степени отмечена у пациентов с предсуществующим СД 2-го типа (у 67 %) и в группе высокого риска (у 19 %). Отдельного внимания заслуживает тот факт, что в группе низкого риска, в отсутствие, согласно Консенсусу, профилактического приема метформина, более чем

Таблица 4/Table 4

Частота возникновения гипергликемии в зависимости от группы риска
The frequency of hyperglycemia, depending on the risk group

Риск оценен у 138 из 139/The risk is assessed by	Нет ГГ/ Without hyperglycemia	1–2 степень/ 1–2 grade	3 степень/ 3 grade
Низкий/Low ($n=47$)	27 (57 %)	19 (40 %)	1 (2 %)
Умеренный/Medium($n=46$)	19 (41 %)	22 (48 %)	5 (11 %)
Высокий/High ($n=42$)	6 (14 %)	28 (67 %)	8 (19 %)
Сахарный диабет 2-го типа/Type 2 diabetes ($n=3$)	–	1 (33 %)	2 (67 %)

Примечания: ГГ – гипергликемия; таблица составлена авторами.

Notes: HG – hyperglycemia; created by the authors.

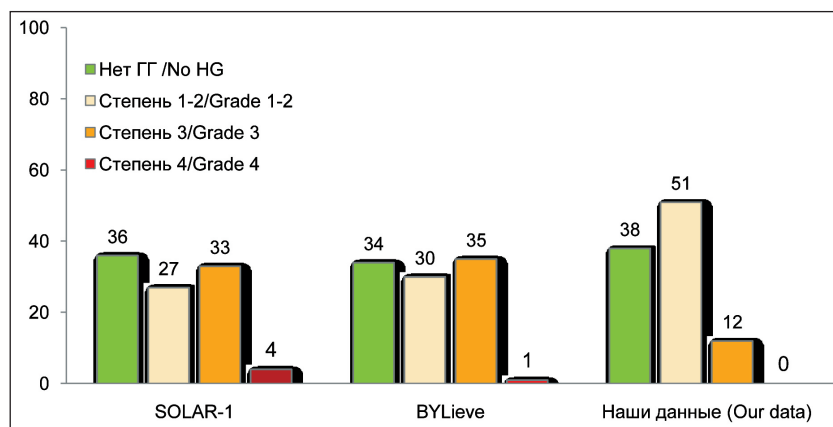


Рис. 5. Частота гипергликемии в нашем исследовании по сравнению с данными исследований SOLAR1 и BYLieve.
Примечания: ГГ – гипергликемия; рисунок выполнен авторами

Fig. 5. The frequency of hyperglycemia in our trial in comparison with the data of SOLAR 1 and BYLieve trial
Notes: HG – hyperglycemia; created by the authors

у половины (53 %) пациентов не отмечено развития гипергликемии.

В связи с гипергликемией III степени 16 пациентам выполнена редукция дозы алпелисиба на один дозовый уровень – до 250 мг/сут, 3 пациента прекратили терапию алпелисибом в связи с гипергликемией. Для купирования гипергликемии дополнительно применялись метформин (у 45 из 138 пациентов), дапаглифлозин (у 5 из 138), эмпаглифлозин (у 18 из 138), линаглиптин (у 3 из 138) и инсулин (у 6 из 138). Новых неожиданных нежелательных явлений (НЯ) при применении комбинации алпелисиб + фулвестрант в рутинной практике в трех регионах РФ отмечено не было.

Дискуссия

В нашем анализе подтверждена эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов с ГР+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*, медиана ВБП в общей группе составила 7,0 мес. При непрямом сравнении медиана ВБП в нашем ретроспективном анализе была даже несколько выше, чем в исследовании BYLieve в когорте С: 7,0 vs 5,6 мес соответственно. При подгрупповом анализе мы показали, что эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом выше при назначении в более ранней линии терапии: медиана ВБП составила 10,0 vs 6,0 мес во 2L vs 3L+ соответственно. Полученные нами данные об эффективности алпелисиба во 2-й линии лечения сопоставимы с данными исследования BYLieve в когорте А, однако также отмечается более высокая медиана ВБП в нашем анализе данных: 10,0 vs 8,0 мес соответственно [13]. Мы предполагаем, что более высокая эффективность в исследовании могла быть связана с успешной профилактикой гипергликемии. Профилактическое применение метформина, согласно российскому консенсусу, позволило существенно снизить частоту возникновения гипергликемии III степени, по сравнению с данными исследований SOLAR 1 и BYLieve: 12 vs 33–35 % соответственно. Также следует отметить, что ни у одного пациента в нашей работе не отмечено гипергликемии IV степени, в то время

как в приводимых нами исследованиях частота гипергликемии IV степени составляет 1–4 % соответственно (рис. 5).

Полученные различия связаны с тем, что в исследованиях SOLAR 1 и BYLieve коррекция гипергликемии проводилась при ее возникновении, а с профилактической целью гипогликемические препараты не назначались. Таким образом, профилактическое применение метформина, с учетом исходного метаболического статуса, позволяет снизить частоту возникновения гипергликемии и необходимость редукции дозы алпелисиба в случае ее возникновения.

Тем не менее следует отметить, что частота возникновения гипергликемии в нашем ретроспективном анализе данных оказалась существенно ниже, чем в исследованиях SOLAR 1 и BYLieve, однако выше, чем в исследовании METALLICA [14]. Данные различия связаны с тем, что в исследовании METALLICA, в отличие от нашей практики, всем пациентам вне зависимости от исходного метаболического статуса назначался профилактический прием метформина в дозе 2 000 мг в сутки. Частота гипергликемии III и IV степеней в исследовании METALLICA составила 5,9 %, что более чем в 2 раза ниже, чем в нашем ретроспективном анализе данных. На первый взгляд можно сделать вывод, что с учетом данных исследования METALLICA всем пациентам вне зависимости от исходного метаболического статуса следует назначать профилактический прием метформина. Однако следует принимать во внимание, что метформин вызывает такие нежелательные явления, как диарея, снижение веса и потеря аппетита. Также необходимо помнить, что для применения метформина имеются ограничения по клиренсу креатинина, что может быть противопоказанием для назначения метформина в терапевтической дозе 2 000 мг в сут. Таким образом, в рутинной клинической практике зачастую невозможно применять метформин в такой высокой дозе всем пациентам. Именно поэтому полученные нами данные крайне важны в рутинной клинической практике, так как мы применяли более персонализированный подход

Таблица 5/Table 5

Эффективность алпелисиба в зависимости от предшествующей терапии, сравнение наших данных и данных исследований

The effectiveness of alpelisib depending on previous therapy, a comparison of our data and research data

Медиана ВБП/Median PFS	Наши данные/Our data	BYlieve	Real-World Analysis [17]
Фулвестрант ранее/Fulvestrant above	5,0 мес/months	5,4 мес/months	—
Химиотерапия ранее/Chemotherapy above	5,0 мес/months	5,6 мес/months	4,7 мес/months

Примечания: ВБП – выживаемость без прогрессирования; таблица составлена авторами.

Note: PFS – progression-free survival; created by the authors.

для профилактики ГГ. В нашем ретроспективном анализе данных в группе низкого риска профилактический прием метформина не назначался, при этом только у 47 % отмечено развитие ГГ. Следует отметить, что у остальных 20 (53 %) пациентов в группе низкого риска без профилактического применения метформина случаев ГГ не отмечено.

Следует признать, что наши предположения о более высокой эффективности алпелисиба за счет эффективной профилактики гипергликемии не нашли подтверждения по результатам объединенного анализа данных исследований SOLAR 1 и BYLieve, доложенных на SABCS 2023 Н. Rugo. В представленном анализе было показано, что снижение дозы алпелисиба не влияет на эффективность: отношение рисков для ВБП было примерно равно 1,0 в группах с редукцией дозы и без редукции, т. е. отличия не являются статистически значимыми [15]. Тем не менее большая безопасность терапии алпелисибом на фоне профилактического применения метформина представляется нам весомым доводом в пользу такого подхода в рутинной клинической практике.

Оптимальное время применения (линия терапии) алпелисиба остается предметом дискуссии. При подгрупповом анализе в зависимости от предшествующей терапии мы получили результаты, сопоставимые с данными литературы (табл. 5). Нами продемонстрированы значимые различия медиан ВБП у пациентов, которым проводилась и не проводилась ранее терапия фулвестрантом и химиотерапия по поводу метастатической болезни: 9,0 vs 5,0 мес ($p=0,034$) и 10,0 vs 5,0 мес. ($p=0,002$) соответственно. Таким образом, при планировании гормонотерапии у пациентов с ГР+ HER2-мРМЖ с мутациями *PIK3CA* рекомендуется назначение CDK 4/6 в комбинации с ингибиторами ароматазы, а фулвестрант оставлять для применения в комбинации с алпелисибом. В то же время результаты исследования показали, что применение алпелисиба с фулвестрантом возможно и эффективно и после применения фулвестранта ранее. В нашем исследовании 55 % пациентов получали фулвестрант ранее, и тем не менее медиана ВБП при применении алпелисиба с фулвестрантом составила 5 мес.

Интересными представляются и результаты применения комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов, ранее уже получивших по поводу

мРМЖ химиотерапию. В клинической практике химиотерапия применяется после исчерпанности всех линий гормонотерапии, гормонорезистентности и при развитии висцерального криза, в связи с чем данная опция может свидетельствовать о предлеченности пациентов. В нашем исследовании 33 % пациентов получали в предшествующих линиях химиотерапию, и, несмотря на это, комбинация алпелисиба с фулвестрантом позволила получить медиану ВБП 5,0 мес, что сопоставимо с результатами других исследований.

Как известно, на протяжении последних лет стандартом 1-й линии лечения пациентов с ГР+ HER2- мРМЖ является применение и-CDK4/6. В анализируемой нами популяции терапию и-CDK4/6 получили 89 % пациентов. Пациенты с длительным ответом на фоне терапии алпелисибом в комбинации с фулвестрантом были как среди пациентов, длительно получавших терапию и-CDK 4/6 (длительность терапии составила более 6 мес), так и среди пациентов, у которых продолжительность терапии составила меньше 6 мес. Полученные нами результаты сопоставимы с данными post hoc анализа исследования BYLieve, представленного S. Chia et al. в 2021 г. на ASCO Annual Meeting [16]. В исследовании BYLieve длительность терапии и-CDK4/6 не влияла на эффективность лечения алпелисибом: в группе с длительностью терапии ≥ 380 дней медиана ВБП составила 8 мес, в группе < 380 дней – 7 мес ($p=0,9$), на основании чего был сделан вывод, что ВБП на фоне терапии алпелисибом не зависит от длительности терапии CDK 4/6 ингибиторами.

Заключение

Данные реальной клинической практики трех регионов Российской Федерации подтверждают эффективность комбинации алпелисиба с фулвестрантом у пациентов с ГР+HER2- мРМЖ с мутациями в гене *PIK3CA*. При этом результаты нашего исследования демонстрируют, что рациональное использование метформина у пациентов умеренного и высокого риска гипергликемии уменьшает частоту ее развития и степень выраженности. Подобный подход приводит к снижению необходимости редукции дозы и, как это нами продемонстрировано, увеличению эффективности алпелисиба в отношении увеличения времени

до прогрессирования. Также нами еще раз подтверждено, что пациенты низкого риска развития гипергликемии не нуждаются в профилактическом применении метформина. Несмотря на то, что комбинация алпелисиба с фулвестрантом позволя-

ет добиваться эффекта и у тяжело предлеченных пациентов, в том числе и после применения фулвестранта и химиотерапии, применять данную опцию следует в более ранних линиях лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Howlander N., Altekruse S.F., Li C.I., Chen V.W., Clarke C.A., Ries L.A., Cronin K.A. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(5). doi: 10.1093/jnci/dju055.
- Mollon L., Aguilar A., Anderson E., Dean J., Davis L., Warholak T., Aizer A.A., Platt E., Bardiya A., Tang D. A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 2018; 78(s13): 1207.
- Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Лысенко А.Н., Зуков Р.А., Зюзюкина А.В., Мурунова Ю.Н., Россоха Е.И., Бахарев С.Ю., Басова Е.А., Касмынина Т.А., Шумская И.С., Бакиун Я.И., Мусаева Х.С., Хасанова А.И., Дмитриев В.Н., Болшева М.Б., Гадзаова К.Х., Петренко О.Л., Максимов Д.А., Владимиров В.И., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Кибисева М.В., Хамгоков З.М., Васильев А.Е., Иевлева А.Г., Имянитов Е.Н. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. *Современная онкология.* 2021; 23(1): 61–67. [Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Yanus G.A., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Lysenko A.N., Zukov R.A., Zyuzukina A.V., Murunova Yu.N., Rossokha E.I., Bakharev S.Y., Basova E.A., Kasmyrina T.A., Shumskaya I.S., Bakshun Ya.I., Musaeva K.S., Khasanova A.I., Dmitriev V.N., Bolieva M.B., Gadzaova C.H., Petrenko O.L., Maksimov D.A., Vladimirov V.I., Goldberg V.E., Popova N.O., Kibisheva M.V., Khamgokov Z.M., Vasilyev A.E., Iyevleva A.G., Imyaninov E.N. 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): 61–67. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.1.
- André F., Ciruelos E., Rubovszky G., Campone M., Loibl S., Rugo H.S., Iwata H., Conte P., Mayer I.A., Kaufman B., Yamashita T., Lu Y.S., Inoue K., Takahashi M., Pápai Z., Longin A.S., Mills D., Wilke C., Hirawat S., Juric D.; SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20): 1929–40. doi: 10.1056/NEJMoa1813904.
- André F., Ciruelos E.M., Juric D., Loibl S., Campone M., Mayer I.A., Rubovszky G., Yamashita T., Kaufman B., Lu Y.S., Inoue K., Pápai Z., Takahashi M., Ghaznawi F., Mills D., Kaper M., Miller M., Conte P.F., Iwata H., Rugo H.S. 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): 208–17. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011.
- Rugo H.S., Lerebours F., Ciruelos E., Drullinsky P., Ruiz-Borrego M., Neven P., Park Y.H., Prat A., Bachelot T., Juric D., Turner N., Sophos N., Zarate J.P., Arce C., Shen Y.M., Turner S., Kanakamedala H., Hsu W.C., Chia S. 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/S1470-2045(21)00034-6. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021; 22(5). doi: 10.1016/S1470-2045(21)00194-7.
- Инструкция по применению лекарственного препарата. Пикрэй (алпелисиб). Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Instructions for use of the medicinal product. Picray (alpelisib). Ministry of Health of the Russian Federation (in Russian)]. [Internet]. URL: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006279/InstrImg_2020_9_3_1460585/%D0%9B%D0%9F-006279\[2020\]_0.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/%D0%9B%D0%9F-006279/InstrImg_2020_9_3_1460585/%D0%9B%D0%9F-006279[2020]_0.pdf). [cited 2024 Dec 05].
- Rugo H.S., André F., Yamashita T., Cerda H., Toledano L., Stemmer S.M., Jurado J.C., Juric D., Mayer I., Ciruelos E.M., Iwata H., Conte P., Campone M., Wilke C., Mills D., Lief A., Miller M., Gaudenzi F., Loibl S. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31(8): 1001–10. doi: 10.1016/j.annonc.2020.05.001.
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., Волкова Е.Н., Ганышина И.П., Трошина Е.А., Тюлядин С.А., Чубенко В.А. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2020; 22(4): 56–59. [Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F., Volkova E.I., Ganshina I.P., Troshina E.A., Tjulandin S.A., Chubenko V.A. 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 Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2020.4.200566.
- Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., Белогурова А.В., Хатькова Е.И., Арутюнян Э.А., Волкова Е.И., Жукова Л.Г. 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. [Filonenko D.A., Ibragimova T.M., Polshina N.I., Belogurova A.V., Khatkova E.I., Arutunian E.A., Volkova E.I., Zhukova L.G. Target therapy of luminal HER2-negative advanced breast cancer with PIK3CA mutation: combination of alpelisib plus fulvestrant in real clinical practice. *Medical Council.* 2021; (20): 75–82. (in Russian)]. doi: 10.21518/2079-701X-2021-20-75-82.
- Filonenko D., Zhukova L. Prophylactic use of metformin in patients on alpelisib treatment. *J Clin Oncol.* 2022; 40(s16). doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e13040.
- Шлишко И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., Ганышина И.П., Жукова Л.Г., Королева И.А., Миченко А.В., Семиглазова Т.Ю., Филоненко Д.А. Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная онкология.* 2021; 23(4): 572–76. [Shlivko I.L., Garanina O.E., Artamonova E.V., Ganshina I.P., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Michenko A.V., Semiglazova T.Y., Filonenko D.A. 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): 572–76. (in Russian)]. doi: 10.26442/18151434.2021.4.201275.
- Chia S., Neven P., Ciruelos E.M., Lerebours F., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P., Prat A., Park Y.H., Juric D., Turner N.C., Chatter Y., Patino H., Akdere M., Rugo H. Alpelisib + endocrine therapy in patients with PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, advanced breast cancer: Analysis of all 3 cohorts of the BYLieve study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(s16). doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1078.
- Borrego M.R., Tolosa P., Blanch S., Fernández A., Urriticoechea A., Blancas I., Saura C., Rojas B., Bermejo B., Ponce J., Gió M., Llabres E., Galve E., Cueva J.F., López A., Alonso-Romero J.L., González-Santiago S., De Dueñas E.M., Peralta F.G., Ciruelos E., Pérez-García J.M., Llombart-Cussac A., Cortés J. Metformin (MET) for the prevention of alpelisib (ALP)-related hyperglycemia (HG) in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive (HR+) HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC): The METALLICA study. *SABCS.* 2023; 83(5s). doi: 10.1158/1538-7445.SABCS22-PD8-02.
- Rugo H., Gennari A., Chia S., Juric D., Vasan N., Küemmel Sh., Neven P., Lerebours F., Ruiz-Borrego M., Razavi P., Singh J., Chatter Y., Akdere M., Ciruelos E. Effect of Alpelisib Dose Modification for AE Management on Progression-Free Survival and Treatment Duration in SOLAR-1 and BYLieve Clinical Trials. *SABCS.* 2023.
- Chia S., Ruiz-Borrego M., Drullinsky P., Juric D., Bachelot T., Rugo H.S., Ciruelos E., Lerebours F., Prat A., Akdere M., Arce C., Gu E., Turner N.C. Impact of Duration of Prior Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Therapy 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. *ASCO.* 2021; 39(s15). https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1060.

Поступила/Received 27.05.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 02.12.2024

Принята к публикации/Accepted 16.12.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филоненко Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром по онкологическому профилю, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-7224-3111.

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный специалист по клинической онкологии и реабилитации, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-4447-9458.

Глузман Марк Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; заведующий 12-м химиотерапевтическим отделением, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Вахитова Альмира Альбердовна, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; онколог, СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (г. Санкт-Петербург, Россия). ORCID: 0000-0003-1321-3657.

Горяинова Алла Юрьевна, заведующая координационным отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Клинический онкологический диспансер № 1; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Краснодар, Россия). ORCID: 0000-0001-7127-7945.

Гречухина Катерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая химиотерапевтическим отделением, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0002-0616-5477.

Быконя Ирина Игоревна, ординатор, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0009-0002-0892-4315.

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заместитель директора по онкологии, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» ДЗМ (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-4848-6938.

ВКЛАД АВТОРОВ

Филоненко Дарья Александровна: разработка концепции и дизайна научной работы, статистическая обработка, написание черновика статьи.

Орлова Рашида Вахидовна: сбор данных, статистическая обработка, переработка статьи.

Глузман Марк Игоревич: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Вахитова Альмира Альбердовна: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Горяинова Алла Юрьевна: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Гречухина Катерина Сергеевна: сбор данных, обзор литературы, разработка концепции и дизайна научной работы.

Быконя Ирина Игоревна: сбор данных, статистическая обработка, обзор литературы.

Жукова Людмила Григорьевна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Daria A. Filonenko, MD, PhD, Head of the Day Hospital, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after. A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-7224-3111.

Rashida V. Orlova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg University; Chief Specialist in Clinical Oncology and Rehabilitation, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-4447-9458.

Mark I. Gluzman, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Head of the 12th Chemotherapy Department, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0002-8965-8364.

Almira A. Vakhitova, Postgraduate Student, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; Oncologist, City Clinical Oncology Center (Saint Petersburg, Russia). ORCID: 0000-0003-1321-3657.

Alla Yu. Goryainova, MD, Head of the Coordination Department of Antitumor Drug Therapy, Clinical Oncology Center No 1; Assistant, Department of Oncology with the course of Thoracic Surgery, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID: 0000-0001-7127-7945.

Katerina S. Grechukhina, MD, PhD, Head of the Chemotherapy Department, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after. A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-0616-5477.

Irina I. Bykonya, MD, Resident, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after. A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0009-0002-0892-4315.

Liudmila G. Zhukova, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after. A.S. Loginova DZM (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4848-6938.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Daria A. Filonenko: study concept and design, statistical processing, drafting of the manuscript.

Rashida V. Orlova: data collection, statistical processing, revision of the manuscript.

Mark I. Gluzman: data collection, statistical processing, literature review.

Almira A. Vakhitova: data collection, statistical processing, literature review.

Alla Yu. Goryainova: data collection, statistical processing, literature review.

Katerina S. Grechukhina: data collection, literature review, study concept and design.

Irina I. Bykonya: data collection, statistical processing, literature review.

Liudmila G. Zhukova: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.