

Rola i miejsce alpelisybu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego raka piersi

Role and place of alpelisib in the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer

Karolina Stejbach, Sławomir Wileński

Apteka Szpitalna Centrum Onkologii im prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

Streszczenie

Rak piersi to obecnie najczęściej występujący nowotwór na świecie. Część zachorowań ma podłoże genetyczne. Jedną z przyczyn, która może powodować wystąpienie tego nowotworu jest mutacja genu PIK3CA. W chwili obecnej poszukuje się nowych możliwości leczenia tej choroby. Jedną z najnowszych opcji terapeutycznych w leczeniu raka sutka są leki celowane molekularnie, m.in. nakierowane na mutację PI3K. W II fazie badań klinicznych znalazło się kilka substancji będących inhibitorami szlaku PI3K, jednakże obecnie tylko jeden z nich – alpelisyb, został dopuszczony do obrotu. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie roli i miejsca alpelisybu w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub rozsiazanego raka piersi w oparciu o wyniki badań klinicznych i doniesienia literaturowe. (*Farm Współ* 2022; 15: 220-226) doi: 10.53139/FW.20221527

Słowa kluczowe: rak piersi, inhibitory PI3K, alpelisyb

Summary

Breast cancer is the most common cancer in the world today. Some of the diseases have a genetic basis. One of the reasons that can cause this cancer is the mutation of the PIK3CA gene. At present, new treatment options for this disease are being sought. One of the newest therapeutic options in treating breast cancer is molecularly targeted drugs, including targeting the PI3K mutation. Several inhibitors of the PI3K pathway were included in Phase II clinical trials, but currently, only one of them – alpelisib, has been approved for marketing. This study aims to present the role and place of alpelisib in the treatment of locally advanced or disseminated breast cancer based on the results of clinical trials and literature reports. (*Farm Współ* 2022; 15: 220-226) doi: 10.53139/FW.20221527

Keywords: breast cancer, PI3K inhibitors, alpelisib

Wstęp

Rak piersi jest obecnie najczęściej występującym nowotworem na świecie. Według danych Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (ang. *International Agency for Research on Cancer*, IARC) w 2020 roku zdiagnozowano 2,3 mln nowych przypadków, co stanowiło 11,7% ogółu zachorowań [1]. W Polsce rak sutka jest najczęściej wykrywanym nowotworem u kobiet. Z danych Krajowego Rejestru Nowotworów wynika, że w 2018 stanowił on 22,5% nowych zachorowań na nowotwory wśród kobiet [2].

Przyczyna większości zachorowań nie jest znana. Ryzyko wzrasta wraz z wiekiem. Wpływ mogą mieć również czynniki osobnicze (np. rodzinne występowanie, *menarche* we wczesnym wieku, późna meno-

pauza czy długotrwałe stosowanie hormonalnej terapii zastępczej). Część nowotworów piersi ma podłoże genetyczne i jest związana z nosicielstwem mutacji niektórych genów (np. BRCA1, BRCA2). Jedną z mutacji, która może być przyczyną zachorowania na raka sutka, jest mutacja genu PIK3CA.

Alpelisyb – lek nakierowany na mutację PIK3CA, został dopuszczony do obrotu w 2019 roku przez Agencję Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) a w roku 2020 również przez Europejską Agencję Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie alpelisybu jako obecnie jedynego leku mającego zasto-

sowanie w terapii celowanej u chorych na raka piersi z obecną mutacją PIK3CA.

Patomorfologia

Nowotwory piersi można klasyfikować na podstawie typu histologicznego, stopnia złośliwości, stopnia ekspresji niektórych receptorów (np. receptora estrogenowego, ang. *estrogen receptor*, ER), obecności mutacji (np. BRCA1) czy stopnia zaawansowania.

Według klasyfikacji nowotworów Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) zmiany rozrostowe związane ze strukturami gruczołowymi piersi obejmują:

- łagodne zmiany rozrostowe
- wewnątrzprzewodowe zmiany rozrostowe
- zmiany prekursorowe
- zmiany brodawkowe
- naciekającego raka piersi.

Do markerów o znaczeniu rokowniczym zalicza się m.in. stopień ekspresji:

- receptorów estrogenowych (ER)
- receptorów progesteronowych (ang. *progesterone receptor*, PgR)
- receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (ang. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2)
- białka Ki67.

Na podstawie oceny ekspresji genów wyróżnia się następujące podtypy raka piersi:

- luminalny A (ER-dodatni, PgR-dodatni, HER2-ujemny, Ki67 <20%)
- luminalny B (ER-dodatni, HER2-ujemny, Ki67 ≥20%)
- luminalny HER2+ (ER-dodatni, HER2-dodatni)
- nieluminalny HER2+ (ER-ujemny, PgR-ujemny, HER2-dodatni)
- rak trójujemny (ER-ujemny, PgR-ujemny, HER2-ujemny) [3,4].

Klasyfikację TNM (ang. *Tumor* – guz, *Node* – węzeł, *Metastasis* – przerzut) nowotworów piersi przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Klasyfikacja pTNM raka piersi według VIII edycji klasyfikacji AJCC/UICC (2017) [5]

Table I. Breast cancer pTNM classification according to the 8th edition of the AJCC/UICC classification (2017) [5]

pT		
TX	Nie można ocenić guza	
T0	Guz nieobecny	
Tis	Rak <i>in situ</i>	
	Tis (DCIS)	Rak przewodowy <i>in situ</i>
	Tis (Paget)	Rak Pageta (bez raka naciekającego ani <i>in situ</i> w piersi)
T1	Rak naciekający ≤ 20 mm	
T2	Rak naciekający > 20 mm i ≤ 50 mm	
T3	Rak naciekający > 50 mm	
T4	Rak naciekający każdej wielkości z inwazją ściany klatki piersiowej i skóry (owrzodzenie lub guzki satelitarne, ale nienaciekanie wyłącznie skóry właściwej)	
pN		
NX	Nie można ocenić węzłów	
N0	Nie ma przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych	
N1	Przerzuty w 1–3 regionalnych węzłach chłonnych	
N2	Przerzuty w 4–9 regionalnych węzłach chłonnych	
N3	Przerzuty w ≥ 10 regionalnych węzłach chłonnych lub w węzle nadobojczykowym lub > 3 pachowe i piersiowe wewnętrzne	
pM		
M0	Bez przerzutów	
M0(i+)	Komórki raka wykryte mikroskopowo bądź technikami biologii molekularnej we krwi lub innych tkankach, z wyłączeniem regionalnych węzłów chłonnych ≤ 0,2 mm (lub ≤ 200 komórek), przy braku innych objawów przerzutów	
M1	Przerzuty do odległych narządów (stwierdzone klinicznie lub patologicznie)	

Leczenie

Leczenie nowotworów sutka uzależnione jest od wielu czynników. Podczas wyboru metody leczenia bierze się pod uwagę m.in. stopień zaawansowania choroby, obecność receptorów i mutacji, ale również wiek, stan sprawności, choroby współistniejące oraz preferencje osoby chorej.

Obecnie do standardów leczenia zalicza się:

- zabieg chirurgiczny
- radioterapię
- hormonoterapię
- chemioterapię
- leczenie ukierunkowane na cel molekularny [3].

Jednym z najnowszych, ukierunkowanych molekularnie leków, które można zastosować u chorych na raka piersi z obecną mutacją genu PIK3CA, jest alpelisyb.

Etiologia

Kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol 3-kinases*, PI3K) to rodzina kinaz lipidowych, biorących udział w wielu procesach komórkowych, m.in. w proliferacji, angiogenezie czy metabolizmie. Na podstawie struktury i specyfiki substratów, kinazy te zostały podzielone na 3 klasy. Dodatkowo klasa pierwsza PI3K została podzielona na podklasy IA oraz IB. Klasa IA PI3K to heterodimery, które składają się z podjednostki katalitycznej (p110) oraz regulatorowej (p85). U ssaków znane są 4 izoformy klasy IA. Jedna

z nich (z odmianą podjednostki katalitycznej p110 α) jest kodowana przez gen PIK3CA [6,7].

Mutacje typu "nabycia funkcji" (ang. *gain-of-function*, GOF) w obrębie genu kodującego katalityczną podjednostkę α powodują hiperaktywację szlaku sygnałowego PI3K α i AKT. Prowadzi to do przyspieszonego wzrostu tkanek i współistnieje z procesem rozwoju nowotworów i oporności na leki [7-9].

Mutacje w obrębie PIK3CA w przerzutowym raku piersi prawdopodobnie wiążą się również z opornością na chemioterapię oraz gorszym przeżyciem całkowitym (ang. *overall survival*, OS). W większości kluczowych badań klinicznych III fazy oceniających terapię hormonalną z lub bez nowoczesnych leków celowanych wykazano, że czas przeżycia wolny od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) wśród grup stosujących terapię nie oparte na inhibitorach PI3K był liczbowo krótszy u pacjentów z mutacją PIK3CA w porównaniu z pacjentami bez mutacji [10].

W tabeli II przedstawiono przegląd badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków celowanych molekularnie z zastosowaniem inhibitorów PI3K.

Tabela II. Przegląd badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leków celowanych molekularnie z zastosowaniem inhibitorów PI3K [10,12-16]

Table II. Overview of studies evaluating the efficacy and safety of molecularly targeted drugs using PI3K inhibitors [10,12-16]

Nazwa badania	Leki	Mediana miesięcy PFS (95% CI)	
BELLE-2	Buparlisyb + Fulwestrant	7,0 (5,0-10,0)	6,8 (4,7-8,5)
	Placebo + Fulwestrant	3,2 (2,0-5,1)	6,8 (4,7-8,6)
BELLE-3	Buparlisyb + Fulwestrant	4,2 (2,8-6,7)	3,9 (4,7-8,5)
	Placebo + Fulwestrant	1,6 (1,4-2,8)	2,7 (4,7-8,6)
FERGI	Piktilisyb + Fulwestrant	6,5 (3,7-9,8)	5,8 (3,6-11,1)
	Placebo + Fulwestrant	5,1 (2,6-10,4)	3,6 (2,8-7,3)
SANDPIPER	Tasalesyb + Fulwestrant	7,4 (7,3-9,1)	5,6 (4,1-9,1)
	Placebo + Fulwestrant	5,4 (3,7-7,3)	4,0 (1,9-6,0)
SOLAR-1	Alpelisyb + Fulwestrant	11,0 (7,5-14,5)	7,4 (5,4-9,3)
	Placebo + Fulwestrant	5,7 (3,7-7,4)	5,6 (3,9-9,1)

Inhibitory PI3K

Pierwsze strategie blokowania szlaku PI3K obejmowały inhibicję wszystkich 4 izoform jednocześnie. Choć z jednej strony mogło to być potencjalnie skuteczne w wielu typach nowotworów, jednakże prawdopodobnie wiązało się to również z ryzykiem większej toksyczności.

Dotychczas w fazie II badań klinicznych znalazły się następujące inhibitory PI3K: buparlisyb, piktilisyb, tasalesyb oraz alpelisyb [11]. Rycina 1 przedstawia sygnalizację szlaku PI3K oraz jego inhibitory.

Buparlisyb – w badaniach BELLE-2 i BELLE-3 oceniano jego skuteczność w połączeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie z wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim, ang. *hormone receptor*, HR), HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi. W obu badaniach wykazano poprawę PFS. Określono, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. i 4. były: hiperglikemia, zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wysypka, nadciśnienie i zmęczenie. Z uwagi na znaczną toksyczność i niewielką poprawę PFS zaprzestano dalszych badań nad tym produktem [12,13].

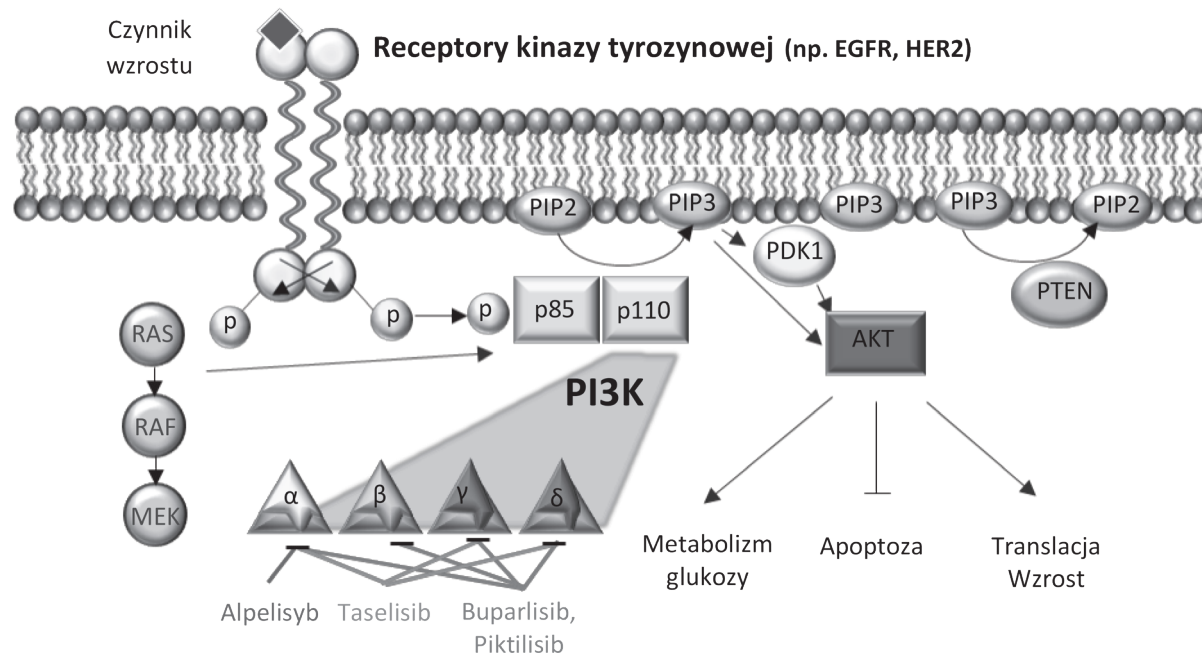
Piktilisib – w połączeniu z fulwestrantem oceniany w badaniu FERGI u chorych z ER-dodatnim, opornym

na inhibitory aromatazy, miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi. Badanie nie wykazało istotnego klinicznie wpływu na PFS. Toksyczność wyrażająca się głównie biegunką (stopnia 3. i stopnia 4.) i występowaniem wysypki (stopnia 3.) spowodowała, że nie kontynuowano dalszych badań z użyciem tej cząsteczki [14].

Tasalesib – badanie SANDPIPIER oceniało jego skuteczność w połączeniu z fulwestrantem u pacjentów z ER-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi z obecną mutacją PIK3CA. Choć wykazano niewielką poprawę PFS, w tym badaniu również słaba tolerancja leku i działania niepożądane w stopniu 3., 4. i 5. (w tym: biegunka, hiperglikemia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe) doprowadziły do wstrzymania dalszych badań nad produktem [15].

Alpelisyb – mechanizm działania

Alpelisyb to pierwszy selektywny inhibitor PI3K α . Mechanizm jego działania polega na hamowaniu fosforylacji substancji stanowiących cel PI3K. W badaniach na liniach komórkowych wykazano, że alpelisyb hamuje selektywnie izoformę α , co przekłada się na uzyskiwane w badaniach klinicznych wyniki. Alpelisyb hamuje PI3K α (IC₅₀ = 4,6 nmol/l) silniej niż izoformy



Rycina 1. Sygnalizacja szlaku PI3K oraz jego inhibitory [10]

Figure 1. Signaling of the PI3K pathway and its inhibitors [10]

PI3K δ (IC₅₀ = 290 nmol/l) i PI3K γ (IC₅₀ = 250 nmol/l) i wykazuje zmniejszoną aktywność przeciwko PI3K β (IC₅₀ = 1156 nmol/l) [9,10,16-18].

Wykazano również, że alpelisyb poprzez hamowanie PI3K, dodatkowo zwiększa ekspresję receptora estrogenowego w komórkach raka piersi. W związku z tym badanie ukierunkowano na ocenę skuteczności działania alpelisybu w połączeniu z fulwestrantem, gdzie wykazano wzmocnienie działania przeciwnowotworowego podczas stosowania obu leków jednocześnie [9,19].

Skuteczność i bezpieczeństwo

W badaniu klinicznym III fazy SOLAR-1 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alpelisybu podawanego doustnie w dawce 300 mg na dobę w skojarzeniu z fulwestrantem. W badaniu, w którym brało udział 572 pacjentów z HR-dodatnim, HER-2 ujemnym rakiem piersi, uczestników podzielono na dwie kohorty: z obecną mutacją PIK3CA (341 pacjentów, z czego 169 otrzymywało produkt badany, 172 stanowiło grupę kontrolną) oraz bez mutacji PIK3CA (231 pacjentów, z czego 115 otrzymywało produkt badany, 116 stanowiło grupę kontrolną). U pacjentów z obecną mutacją PIK3CA wykazano istotny wzrost PFS (mediana 11 miesięcy vs 5,7 miesiąca odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej). W kohorcie bez obecnej mutacji PIK3CA, nie wykazano takiej korzyści z leczenia [16].

Ponadto, u pacjentów z HR-dodatnim i HER2-ujemnym, zaawansowanym rakiem piersi, z mutacją

PIK3CA, po progresji na inhibitorze CDK4/6 plus inhibitor aromatazy, w badaniu II fazy BYLieve, wykazano aktywność skojarzenia alpelisybu i fulwestrantu. Mediana PFS wyniosła 7,3 miesiąca. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub stopnia 4. były hiperglikemia (28,3%), wysypka (9,4%) i wysypka plamisto-grudkowa (9,4%) [20].

W badaniu SOLAR-1 wykazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem alpelisybu były: hiperglikemia, biegunka, nudności i wymioty.

Hiperglikemia wystąpiła u 64,8% badanych i była przyczyną trwałego odstawienia leku u 6,3% z nich. Jest ona spodziewanym efektem działania inhibitorów PI3K, ponieważ blokują one wewnątrzkomórkowe działanie insuliny na wątrobę i mięśnie szkieletowe wywołując tym samym efekt insulinooporności. Hiperglikemię leczono podając leki przeciwcukrzycowe: metforminę oraz insulinę.

Biegunkę zgłosiło 59,5% pacjentów. W przypadku jej wystąpienia zalecono kontrolę nawodnienia oraz podano leki przeciwbiegunkowe: loperamid lub chloroderek difenoksylatu/siarczan atropiny.

Wysypkę zaobserwowano u 36,3% badanych. Odsetek ten był mniejszy u osób, którym profilaktycznie podano leki przeciwhistaminowe.

Nudności i wymioty zaobserwowano odpowiednio u 46,8% i 28,5% badanych [9,16,18,21,22].

Tabela III przedstawia najczęściej zgłaszane działania niepożądane w badaniu SOLAR-1 (dane po aktualizacji w roku 2020).

Tabela III. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane w grupie badanej w badaniu SOLAR-1 (n=284)[22]

Table III. The most commonly reported adverse reactions in the study group in the SOLAR-1 study (n=284)[22]

Działanie niepożądane n (%)	Dowolnego stopnia	Stopnia 3	Stopnia 4
Dowolne	282 (99,3)	187 (65,8)	35 (12,3)
Hiperglikemia	184 (64,8)	94 (33,1)	11 (3,9)
Biegunka	169 (59,5)	20 (7,0)	0
Nudności	133 (46,8)	8 (2,8)	0
Zmniejszenie apetytu	103 (36,3)	2 (0,7)	0
Wysypka	103 (36,3)	28 (9,9)	0
Wymioty	81 (28,5)	2 (0,7)	0
Spadek masy ciała	79 (27,8)	15 (5,3)	0
Zmęczenie	72 (25,4)	10 (3,5)	0
Zapalenie jamy ustnej	71 (25,0)	7 (2,5)	0
Astenia	64 (22,5)	7 (2,5)	0
Łysienie	58 (20,4)	0	0

Wskazania

Alpelisyb jest zarejestrowany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn do leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z obecną mutacją PIK3CA. Lek jest stosowany w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym [9].

Farmakokinetyka

Alpelisyb dobrze wchłania się po podaniu doustnym, osiągając stężenie maksymalne w osoczu po 2-4h. Biodostępność po posiłku jest bardzo duża (>99%). Na czczo wynosi 68,7%, dlatego zaleca się zażywanie leku bezpośrednio po posiłku.

Lek wiąże się z białkami w 89,2% i jest substratem ludzkich transporterów usuwających (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP). Częsteczka nie przenika bariery krew-mózg.

Metabolizm alpelisybu oparty jest na chemicznej i enzymatycznej hydrolizie z udziałem esteraż, amidaz i cholinoesteraz. Głównym metabolitem jest BZG791, który stanowi około 40% podanej dawki. Około 15% dawki leku stanowią metabolity powstające przy udziale CYP3A4 oraz glukuronidy. Metabolizm przy udziale CYP3A4 ma niewielkie znaczenie w przypadku tej cząsteczki, dlatego nie należy spodziewać się interakcji z lekami będącymi substratami tego enzymu.

Alpelisyb i jego metabolity wydalone są głównie z kałem. Okres półtrwania dla dawki 300 mg na dobę wynosi 8-9 godzin. Po zażyciu leku wraz z posiłkiem farmakokinetyka alpelisybu ma charakter liniowy. Wiek, masa ciała i płeć nie wpływają znacząco na farmakokinetykę leku [9,17].

DAWKOWANIE

Zaleca się stosować alpelisyb w dawce 300 mg podawanej raz na dobę w sposób ciągły. Lek powinien być zażywany bezpośrednio po posiłku. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 300 mg. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczalna jest modyfikacja dawkowania do 250 lub 200 mg na dobę.

Wskazania do modyfikacji dawkowania obejmują:

- hiperglikemię (stopnia 3. lub stopnia 2., utrzymująca się powyżej 21 dni mimo stosowania leków przeciwcukrzycowych)
- wysypkę (stopnia 3. gdy występuje po raz drugi)
- biegunkę (stopnia 3. lub 4.)
- inne objawy toksyczności (o 3. stopniu nasilenia).

Lek stosuje się w skojarzeniu z fulwestrantem podawanym domięśniowo odpowiednio w 1., 15. i 29. dniu terapii, a następnie co miesiąc [9].

Finansowanie

Od 1.11.2022 alpelisyb (Piqray) jest w Polsce refundowany w ramach programu lekowego u chorych w leczeniu I lub II linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA [23].

Podsumowanie

Rak piersi jest najczęściej występującym nowotworem na świecie. Bardzo istotne jest szukanie nowych strategii leczenia tej choroby.

Alpelisyb jest nowym, obecnie jedynym lekiem, stosowanym w terapii celowanej u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn do leczenia HR-dodatniego, HER2-ujemnego, miejscowo zaawansowanego lub rozlanego raka piersi z obecną mutacją PIK3CA. Dostępne badania kliniczne wskazują na istotne wydłużenie PFS u pacjentów stosujących ten inhibitor. Lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Jego niewątpliwym atutem jest potencjalny brak interakcji. Obecnie poszukuje się również możliwości zastosowania inhibitorów PIK3CA w innych nowotworach.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Karolina Stejbach
Apteka Szpitalna Centrum Onkologii
im. prof. F. Łukaszczyka
ul. Romanowskiej 2, 85-796 Bydgoszcz
☎ (+48 52) 374 34 87
✉ karolina.stejbach@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2021/02/pr294_E.pdf (data dostępu: 2.11.2022).
2. http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Nowotwory_2018.pdf (data dostępu: 2.11.2022)
3. Jassem J, Krzakowski M, Bobek-Billewicz B, et al. Breast cancer. *Oncol Clin Pract.* 2018;14:209-56.
4. Breast Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, ed. WHO Classification Editorial Board 2019.
5. Amin BA, Edge SB. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. Springer, New York 2017.
6. Verret B, Cortes J, Bachelot T, et al. Efficacy of PI3K inhibitors in advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2019;(30 Suppl)10:x12-x20.
7. Canaud G, Hammill AM, Adams D, et al. A review of mechanisms of disease across PIK3CA-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16:306.
8. Zhang M, Jang H, Nussinov R. PI3K inhibitors: review and new strategies. *Chem Sci.* 2020;11:5855-65.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Piqray www.ema.europa.eu (data dostępu: 2.11.2022).
10. Chang DY, Ma WL, Lu YS. Role of Alpelisib in the Treatment of PIK3CA-Mutated Breast Cancer: Patient Selection and Clinical Perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:193-207.
11. Armaghani AJ, Han HS. Alpelisib in the Treatment of Breast Cancer: A Short Review on the Emerging Clinical Data. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2020;12:251-8.
12. Baselga J, Im S-A, Iwata H, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):904-16.
13. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, 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.
14. Krop IE, Mayer IA, Ganju V, et al. Pictilisib for oestrogen receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant, advanced or metastatic breast cancer (FERGI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):811-21.
15. Baselga J, Dent SF, Cortés J, et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (FULV) v FULV in patients (pts) with estrogen receptor (ER)-positive, PIK3CA-mutant (MUT), locally advanced or metastatic breast cancer (MBC): primary analysis from SANDPIPER. *J Clin Oncol.* 2018;36(18 Suppl):LBA1006.
16. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:1929-40.
17. Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, et al. Characterization of the novel and specific PI3Kα inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. *Mol Cancer Therapeut.* 2014;13:1117-29.
18. Rugo HS, Lacouture ME, Goncalves MD, et al. A multidisciplinary approach to optimizing care of patients treated with alpelisib. *Breast.* 2022;61:156-67.
19. Juric D, Janku F, Rodón J, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA -altered and PIK3CA -wild-type estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):e184475.
20. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489-98.
21. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease. *Cell.* 2017;170:605-35.
22. André F, Ciruelos EM, Juric D, 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.* 2020;32:208-17.
23. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia--20-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywcznych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2022-r> (data dostępu: 2.11.2022).