

Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб

Рабочая группа:

И.Л. Шлишко¹, О.Е. Гаранина¹, Е.В. Артамонова²⁻⁴, И.П. Ганьшина², Л.Г. Жукова⁵, И.А. Королева⁶, А.В. Миченко⁷, Т.Ю. Семиглазова^{8,9}, Д.А. Филоненко⁵

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

⁵ФБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁶ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия;

⁷ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Консенсус по профилактике и коррекции сыпи у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, получающих терапию препаратом алпелисиб, составлен экспертами Российского общества клинической онкологии и дерматовенерологами. Мутация гена *PIK3CA* у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы является фактором, обуславливающим неблагоприятное течение заболевания. Алпелисиб позволяет контролировать рост опухоли у пациентов с мутацией, однако при его применении у больных могут развиваться нежелательные явления, включающие в том числе сыпь. По данным регистрационного исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести зарегистрирована у 35,6% пациентов (n=284). В соответствии с опубликованными к настоящему моменту российскими данными проявления кожной токсичности любой степени тяжести при применении препарата алпелисиб отмечены у 37% больных (n=19). В консенсусе представлены практические рекомендации по ведению пациентов с сыпью различной степени тяжести.

Ключевые слова: консенсус, сыпь, алпелисиб, рак молочной железы, мутация *PIK3CA*

Для цитирования: Шлишко И.Л., Гаранина О.Е., Артамонова Е.В., Ганьшина 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):572–576. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201275

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», проф. каф. онкологии и лучевой терапии ЛФ ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. каф. онкологии и торакальной хирургии ФБУЗ МО «МНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Шлишко Ирина Леонидовна – д-р мед. наук, зав. каф. кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: irshlivko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7253-7091

Гаранина Оксана Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, науч. сотр. и врач-онколог отд-ния реконструктивной и пластической хирургии Университетской клиники Института травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ПИМУ. E-mail: oksanachekalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7326-7553

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Жукова Людмила Григорьевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по онкологии ФБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Королева Ирина Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической медицины последипломного образования ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз». E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

Миченко Анна Валентиновна – канд. мед. наук, доц. каф. дерматологии и косметологии ФГБУ ДПО ЦГМА. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729

Семиглазова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, доц., зав. отд. – вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова», проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Филоненко Дарья Александровна – канд. мед. наук, зав. дневным стационаром ФБУЗ «МКНПЦ им. А.С. Логинова». E-mail: shubina_d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

[✉]Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Pirogov Russian National Research Medical University, Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Irina L. Shlivko – D. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: irshlivko@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7253-7091

Oxana E. Garanina – Cand. Sci. (Med.), Privolzhsky Research Medical University. E-mail: oksanachekalkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7326-7553

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0105-9376

Liudmila G. Zhukova – D. Sci. (Med.), Prof., Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: zhukova.lyudmila008@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4848-6938

Irina A. Koroleva – D. Sci. (Med.), Prof., Medical University "Reaviz". E-mail: korolevaia_samara@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1836-0851

Anna V. Michenko – Cand. Sci. (Med.), Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: amichenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2985-5729

Tatiana Yu. Semiglazova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Mechnikov North-Western State Medical University. E-mail: tsemiglazova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4305-6691

Daria A. Filonenko – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: shubina_d@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7224-3111

The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib

Irena L. Shlivko¹, Oxana E. Garanina¹, Elena V. Artamonova²⁻⁴, Inna P. Ganshina², Liudmila G. Zhukova⁵, Irina A. Koroleva⁶, Anna V. Michenko⁷, Tatiana Yu. Semiglazova^{8,9}, Daria A. Filonenko⁵

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁴Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

⁵Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁶Medical University "Reaviz", Samara, Russia;

⁷Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁸Petrov National Medicine Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The consensus on the prevention and correction of rash in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib was developed by the experts of the Russian Society of Clinical Oncology and dermatovenerologists. *PIK3CA* mutation is a poor prognostic factor for HR+ HER2- metastatic breast cancer. Alpelisib demonstrates efficacy in patients with *PIK3CA* mutation, but treatment might be associated with adverse events that include rash. All-grade rash was reported in 35.6% patients in SOLAR-1 trial (n=284). According to the published real-world data, for Russian population (n=19) all-grade rash was reported for 37% patients. The consensus contains practical recommendation on management of patients with rash of different grade.

Keywords: consensus, rash, alpelisib, breast cancer, *PIK3CA* mutation

For citation: Shlivko IL, Garanina OE, Artamonova EV, Ganshina IP, Zhukova LG, Koroleva IA, Michenko AV, Semiglazova TYu, Filonenko DA. 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. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201275

Алпелисиб представляет собой селективный ингибитор альфа-изоформы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), зарегистрированный в комбинации с фулвестрантом для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена *PIK3CA* с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии¹.

Мутация гена *PIK3CA* встречается у 40% пациентов с HR+ HER2- метастатическим раком молочной железы и является фактором, обуславливающим неблагоприятное течение заболевания [1–3]. Алпелисиб позволяет контролировать рост опухоли у пациентов с мутацией, однако при его применении у больных могут развиваться нежелательные явления (НЯ), включающие гипергликемию, сыпь и диарею [4, 5]. По данным регистрационного исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести зарегистрирована у 35,6% пациентов, 3-й степени – у 9,9%, случаев сыпи 4-й степени не было [4].

В соответствии с опубликованными на настоящий момент российскими данными проявления кожной токсичности при применении препарата алпелисиб любой степени тяжести отмечены у 37% пациентов (n=19), из них сыпь 3-й степени – у 22% [6].

Появление сыпи связано с механизмом действия алпелисига, блокирующего PI3K, которая в норме регулирует рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса [7].

Передавая сигнал от рецептора эпидермального фактора роста и кадгерин-катениновых комплексов, PI3K активирует киназу Akt, блокируя апоптоз и стимулируя завершение дифференцировки кератиноцитов [8]. Блокада же этого пути с помощью алпелисига приводит к гибели клеток кожи путем апоптоза. Кроме того, на фоне приема алпелисига в первые 2 нед отмечается повышение уровня эозинофилов (как у пациентов с сыпью, так и без нее), и в некоторых биоптатах сыпи отмечаются признаки, характерные для реакции гиперчувствительности [9]. Клинически эти нарушения проявляются в виде сыпи различного характера. Сыпь чаще всего представлена пятнами (изменение окраски ограниченного участка кожи при сохранении рельефа и консистенции кожи) и/или папулами (ограниченное уплотнение кожи диаметром менее 5 мм, обычной или измененной окраски), может носить ограниченный или распространенный характер, сопровождаться зудом разной интенсивности [4, 5].

Сыпь на фоне приема алпелисига является предсказуемым и управляемым НЯ. Отмена терапии по причине развития сыпи понадобилась лишь 3,2% пациентов [4]. По мере накопления опыта применения алпелисига и благодаря разработке рекомендаций по профилактике сыпи частота этого НЯ снижается. Так, в исследовании BYLieve, начатом в 2017 г., через 2 года после начала исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести зарегистрирована у 22% пациентов, а 3–4-й степени – у 9% (4-я степень зарегистрирована у 1 пациента) [4, 5, 10].

¹Листок-вкладыш препарата Пикрэй ЛП-№(000328)-(PI-RU)-290721. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=bdfd278c-7b1b-4cb3-a41c-a7c51fd4fa8&t= Ссылка активна на 15.11.2021.

Профилактика

Сыпь на фоне алпелисиба развивается, как правило, в течение первых 2 нед от начала приема: медиана времени до начала сыпи 3-й степени составляет 13 дней [5].

До начала приема алпелисиба необходимо проинформировать пациента о возможности появления сыпи, мерах профилактики и необходимости незамедлительного сообщения о ее развитии лечащему врачу.

Частоту сыпи можно существенно снизить, применяя антигистаминные препараты без седативного эффекта с профилактической целью. Так, по данным исследования SOLAR-1, сыпь любой степени тяжести отмечалась при использовании антигистаминных препаратов у 27% пациентов, без них – у 64%, а частота развития кожной токсичности 3-й степени при использовании антигистаминных препаратов снижалась с 23% до 12% [5].

Согласно рекомендациям ESMO всем пациентам следует одновременно с алпелисибом начинать применение антигистаминных препаратов и отменить их через 4–8 нед при отсутствии признаков сыпи [11].

Для профилактики появления сыпи рекомендуется прием цетиризина в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

При сухости кожи рекомендуется использовать увлажняющие кремы, теплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек, носить свободную одежду из натуральных тканей. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица.

Хотя алпелисиб не оказывает фототоксического действия, рекомендуется защищать кожу от воздействия прямых солнечных лучей, использовать солнцезащитные очки, головные уборы, одежду с длинными рукавами и солнцезащитный крем (SPF>15) на открытые участки кожи лица и шеи при выходе на воздух в весенне-летний период.

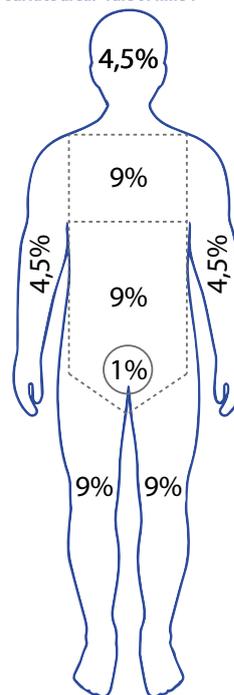
Ведение пациентов с сыпью

План коррекции сыпи составляется строго на основании оценки степени ее тяжести (табл. 1). Описание 1–3-й степени тяжести приведено в соответствии с CTCAE v.5.0 для макулопапулезной сыпи, которая чаще всего встречается при применении алпелисиба. Описание 4-й степени относится к другим видам сыпи (акнеподобная, папуло-пустулезная и др.).

Для оценки площади сыпи можно применять «правило ладони»: площадь ладони пациента с пальцами равна 1% площади поверхности его тела.

Также для оценки площади высыпаний можно использовать «правило девяток» (рис. 1): поверхность головы и шеи составляет 9%, рук – 9%, передней поверхности туловища – 18%, задней поверхности туловища – 18%, ног – 18%, промежности и наружных половых органов – 1% всей поверхности тела [12]. Важно помнить, что следует учитывать только площадь пораженной кожи, а интактные участки, чередующиеся с сыпью, в подсчет общей площади высыпаний входить не должны.

Рис. 1. Расчет площади сыпи согласно «правилу девяток». Fig. 1. Estimation of body surface area: "rule of nine".



Показания для консультации дерматолога

Сыпь, возникающая на фоне применения алпелисиба, связана с механизмом действия препарата и чаще всего не является симптомом аллергической реакции или непереносимости алпелисиба и не требует его немедленной отмены.

Перед началом терапии алпелисибом пациенту следует рекомендовать при возникновении любых высыпаний на коже или слизистых оболочках, зуда или сухости обратиться к лечащему онкологу для оценки состояния и лечения кожной токсичности.

При отсутствии эффекта от терапии, назначенной онкологом, рекомендуется консультация дерматолога.

При обращении к дерматологу следует сообщить об основном диагнозе, о получаемом лечении и о том, что лечение вызывает специфические высыпания на коже либо поражение слизистых оболочек. Также необходимо сообщить о деталях проведенной наружной и/или системной терапии высыпаний.

Следует инструктировать пациентов немедленно обращаться за медицинской помощью в случае появления у них симптомов тяжелой кожной реакции: отека лица или конечностей, лихорадки, гриппоподобных симптомов, поражения слизистых оболочек (отека, болезненности, появления эрозивно-язвенных элементов) или усиливающейся кожной сыпи.

Таблица 1. Ведение пациентов с кожной сыпью, получающих алпелисиб
Table 1. Rash management in patients on alpelisib

Степень тяжести	Рекомендации по ведению пациентов
0-я степень [превентивные меры до начала приема алпелисиба]	<p>1. Оценка состояния кожи при первом посещении и лечение сопутствующего заболевания кожных покровов при необходимости</p> <p>2. Цетиризин 10 мг 1 раз в сутки в течение 4–8 нед</p> <p>3. Рекомендации по уходу за кожей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • избегание частого мытья горячей водой (мытьё рук, принятие душа, ванны) с использованием антимикробных моющих средств; • избегание воздействия химических веществ на кожу: раздражающих веществ, растворителей или дезинфицирующих средств; • ежедневное использование увлажняющих/смягчающих средств (эмолентов/хумиктантов): увлажняющие кремы предпочтительно с содержанием 5–10% мочевины; • избегание чрезмерного пребывания на солнце: использование солнцезащитных кремов SPF≥15 на открытые участки тела и каждые 2 ч при пребывании на улице (при УФ-индексе >3)

Таблица 1. Ведение пациентов с кожной сыпью, получающих алпелисиб. Окончание Table 1. Rash management in patients on alpelisib. The ending	
Степень тяжести	Рекомендации по ведению пациентов
<p>1-я степень [пятна и/или папулы, поражающие менее 10% поверхности кожных покровов с/без субъективных симптомов (зуд, жжение, др.)]</p> <p>и</p> <p>2-я степень [пятна или папулы, поражающие 10–30% поверхности кожных покровов с/без субъективных симптомов (зуд, жжение, др.), ограничение повседневной активности¹; психоэмоциональное влияние]</p>	<p>Продолжить прием алпелисиба в текущей дозе и следить за изменением степени тяжести сыпи</p> <p>1. Топические ГКС 3–4-го класса активности² наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> • алклометазона дипропионат мазь 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции); • метилпреднизолона ацепонат мазь 1 раз в сутки не более 12 нед; • бетаметазона дипропионат мазь до 3 раз в сутки не более 25 дней (не более 4 нед); • клобетазола пропионат мазь 1–2 раза в сутки не более 4 нед <p>2. При уменьшении выраженности кожных высыпаний и при истечении разрешенных сроков применения топических ГКС возможен переход на ингибиторы кальциневрина³, которые наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> • такролимус 0,1% мазь 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов; • пимекролимус крем 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов <p>3. При субъективных симптомах назначить неседативный блокатор H₁-гистаминовых рецепторов с кратностью и продолжительностью применения согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> • цетиризин 10 мг 1 раз в сутки (без уточнения периода использования в инструкции), если не применялся ранее; • левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки (имеется клинический опыт непрерывного применения левоцетиризина в таблетках 5 мг у взрослых пациентов длительностью до 6 мес); • эбастин 10 мг 1 раз в сутки (курс лечения будет определяться исчезновением симптомов заболевания) <p>4. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) назначить седативные блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов: хлоропирамин 20 мг 3–4 раза в сутки (продолжительность курса лечения зависит от характера, симптомов заболевания, степени их проявления, длительности и течения заболевания)</p> <p>5. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) и психоэмоциональном влиянии (тревожности) назначить анксиолитическое средство (транквилизатор): гидроксизина гидрохлорид⁴ от 1 до 4 таблеток по 25 мг/сут (следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода времени)</p> <p>6. Отсутствие регресса кожных высыпаний в течение 28 дней при применении топических ГКС, антигистаминных и анксиолитических средств является показанием к назначению системных ГКС в низких дозах на короткое время:</p> <ul style="list-style-type: none"> • преднизолон 20–40 мг/сут (0,25–0,5 мг/кг в сутки) на 2–10 дней; • если сыпь не купировалась до степени ≤ 1 в течение 10 дней, назначить системные ГКС в терапевтических дозах: преднизолон 0,5–1 мг/кг в сутки (при отсутствии терапевтического эффекта увеличить дозу до 2 мг/кг в сутки); лечение продолжить до достижения 1-й степени, затем постепенно уменьшать дозу в течение 4–6 нед. При применении системных ГКС следует обеспечить контроль уровня глюкозы крови <p>7. Рекомендации по уходу за кожей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эмоленты⁵ (возможно использование с очищающими средствами); • противозудные топические препараты⁶; • эпителизирующие⁷ топические средства при признаках нарушения целостности кожного покрова – экскориациях, трещинах, эрозиях <p>Повторная оценка через 2 нед (специалистом); если состояние ухудшается или не улучшается, переходите к следующему шагу</p>
	<p>3-я степень [пятна или папулы, поражающие >30% поверхности кожных покровов с/без субъективных симптомов (зуд, жжение, др.), ограничение повседневной активности; психоэмоциональное влияние]</p>
<p>4-я степень [любая площадь, связанная с обширной суперинфекцией; жизнеугрожающие состояния]</p>	<p>Окончательно прекратить прием алпелисиба</p> <p>Обращение за неотложной медицинской помощью.</p> <p>Лечение сыпи в соответствии с рекомендациями для 3-й степени тяжести/непереносимой 2-й степени тяжести, за исключением возобновления приема алпелисиба, и с любыми дополнительными необходимыми мерами</p>

¹К ограничению повседневной активности относится ограничение возможности приготовления пищи, совершения покупок в магазине, использования телефона и т.п.

²Алклометазона дипропионат мазь выпускается под торговым наименованием Афлодерм; метилпреднизолона ацепонат мазь выпускается под торговыми наименованиями Адвантан, Комфодерм; бетаметазона дипропионат мазь выпускается под торговыми наименованиями Белодерм, Акридерм; клобетазола пропионат мазь выпускается под торговыми наименованиями Дермовейт, Кловейт.

³Такролимус 0,1% мазь выпускается под торговыми наименованиями Протопик, Такропик; пимекролимус крем выпускается под торговыми наименованиями Элидел.

⁴Гидроксизина гидрохлорид выпускается под торговыми наименованиями Атаракс, Гидроксизин-Вертекс, Гидроксизин-Натив, Гидроксизин Канон.

⁵В качестве эмолентов наряду с прочими могут быть использованы следующие средства: Sensaderm (специальный крем, эмульсия для тела, крем), Липобейз (эмульсия для тела, крем), LIPIKAR BAUME AP+M (бальзам для тела), LIPIKAR LAIT (эмульсия для тела).

⁶В качестве противозудных топических препаратов наряду с прочими могут быть использованы следующие средства: Неотанин (спрей, лосьон, крем); Atoderм SOS Spray.

⁷В качестве эпителизирующих топических средств при признаках нарушения целостности кожного покрова – экскориациях, трещинах, эрозиях – наряду с прочими могут быть использованы Cica Soothing Cream Topicream.

⁸Начальная доза алпелисиба составляет 300 мг/сут; при необходимости она может быть снижена до 250 мг/сут, а затем до 200 мг/сут.

На фоне применения алпелисиба отмечались случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона² и многоформной экссудативной эритемы (в исследовании SOLAR-1 они описаны в 0,4 и 1,1% случаев соответственно). При подозрении на развитие синдрома Стивенса–Джонсона необходимо окончательно отменить прием алпелисиба и незамедлительно начать обследование и лечение в стационарных условиях специализированного медицинского учреждения.

Особые группы пациентов

Коррекция кожной токсичности и гипергликемия. Гипергликемия является одним из самых частых НЯ, возникающих на фоне приема алпелисиба более чем у 60% пациентов [4, 5, 9]. Применение системных глюкокортикоидов (ГКС) для лечения сыпи может усугубить гипергликемию [13, 14]. В этом случае рекомендуется контролировать уровень глюкозы 2 раза в день с использованием

домашнего глюкометра и при повышении уровня глюкозы незамедлительно начать антигипергликемическую терапию [15].

В рамках профилактики развития гипергликемии пациентам необходимо придерживаться сбалансированного и полного рациона с ограничением легкоусвояемых углеводов.

Применение алпелисиба у пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе. До начала приема алпелисиба рекомендуется собрать сведения о наличии аллергических реакций в анамнезе пациента (сезонной аллергии, сенной лихорадки, аллергической астмы, лекарственной экзантемы) и начать профилактический прием блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов без седативного эффекта.

Раскрытие информации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sobhani N, Roviello G, Corona SP, et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4287-92. DOI:10.1002/jcb.26687
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):45. DOI:10.1186/s13058-020-01284-9
- Signorovitch J, Andre F, Wang R, et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+)/human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. *J Clin Oncol.* 2020;38(15 Suppl.):1069. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1069
- Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-40. DOI:10.1056/NEJMoa1813904
- Rugo HS, André F, Yamashita T, 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):1001-10. DOI:10.1016/j.annonc.2020.05.001
- Филоненко Д.А., Ибрагимова Т.М., Польшина Н.И., 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;20:113-20 [Filonenko DA, Ibragimova TM, Polshina NI, 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 = Medical Council.* 2021;20:113-20 (in Russian)].
- Nunnery SE, Mayer IA. Management of toxicity to isoform α -specific PI3K inhibitors. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl. 10):x21-6. DOI:10.1093/annonc/mdz440
- Calautti E, Li J, Saoncella S, et al. Phosphoinositide 3-kinase signaling to Akt promotes keratinocyte differentiation versus death. *J Biol Chem.* 2005;280(38):32856-65. DOI:10.1074/jbc.M506119200
- Wang DG, Barrios DM, Blinder VS, et al. Dermatologic adverse events related to the PI3Ka inhibitor alpelisib (BYL719) in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(1):227-37. DOI:10.1007/s10549-020-05726-y
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer after a CDK4/6 inhibitor (BYLieve): one cohort of a phase 2, multicentre, open-label, non-comparative study. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):489-98. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00034-6
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;S0923-7534(21)04498-7. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Ссылка активна на 15.11.2021 [Atopic dermatitis. Clinical Guidelines. 2020. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Accessed: 15.11.2021 (in Russian)].
- Dreno B, Bessadaoun RJ, Humbert P, et al. Algorithm for dermatocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(9):1071-80. DOI:10.1111/jdv.12082
- Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes.* 2015;6(8):1073-81. DOI:10.4239/wjdv.v6.i8.1073
- Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф., и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. *Современная Онкология.* 2020;22(4):56-9 [Mazurina NV, Artamonova EV, Beloyartseva MF, 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):56-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2020.4.200566
- Синдром Стивенса–Джонсона. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. 2020. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/> Ссылка активна на 15.11.2021 [Stevens–Johnson Syndrome. Clinical Guidelines of the Russian Society of Dermatovenereologists and cosmetologists. 2020. Available at: <https://www.rodv.ru/klinicheskie-rekomendacii/>. Accessed: 15.11.2021 (in Russian)].



OMNIDOCOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.12.2021

²Синдром Стивенса–Джонсона характеризуется острым дебютом поражения слизистых оболочек двух или более органов и до 10% кожного покрова, множественными полиморфными высыпаниями на коже лица и туловища в виде багрово-красных пятен с синюшным оттенком, папул, пузырьков, мишеневидных очагов, на фоне которых формируются пузыри, могущие достигать гигантского размера, быстро вскрываться с образованием обширных эрозий; сыпь сопровождается тяжелыми общими симптомами в виде высокой температуры тела, головной боли, сопорозного состояния, диспепсических явлений и др. [16].