

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES



APLIKASI PEMERIKSAAN MUTASI PIK3CA PADA KANKER PAYUDARA

Rina Triana



PENDAHULUAN

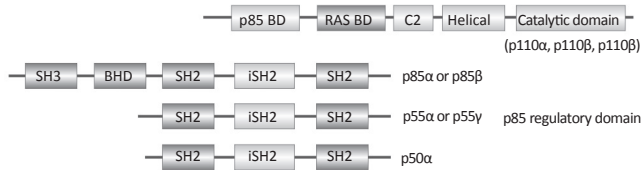
Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita di seluruh dunia. Lebih dari 80% kanker payudara diklasifikasikan sebagai kanker payudara hormon reseptor-positif (HR+). Strategi terapeutik saat ini untuk kanker payudara dengan HR+ terdiri dari terapi endokrin, mTOR, atau penghambatan *cyclin-dependent kinase* 4/6 (CDK4/6). Namun demikian, perkembangan penyakit, metastasis, dan resistensi obat tetap dapat berkembang. Jalur yang beragam (misalnya, RAS/MAPK, NFkB, atau PI3K/AKT/mTOR) terlibat dalam resistensi obat terhadap terapi saat ini. Monoterapi yang menargetkan jalur tunggal dapat dengan mudah gagal dalam menghasilkan manfaat klinis karena adanya aktivasi pensinyalan *bypass* yang menyimpang. Secara khusus, jalur *phosphatidylinositol* (3,4,5)-*trisphosphate kinase* (PI3K) adalah jalur yang

paling sering diubah pada kanker payudara dengan HR+. Oleh karena itu, penghambatan jalur pensinyalan PI3K harus menjadi prioritas utama untuk mengatasi tantangan terapeutik pada kanker payudara dengan HR+. Jalur PI3K dapat diaktivasi melalui mutasi PIK3CA (1,2).

STRUKTUR PI3K DAN JALUR PERSINYALANNYA

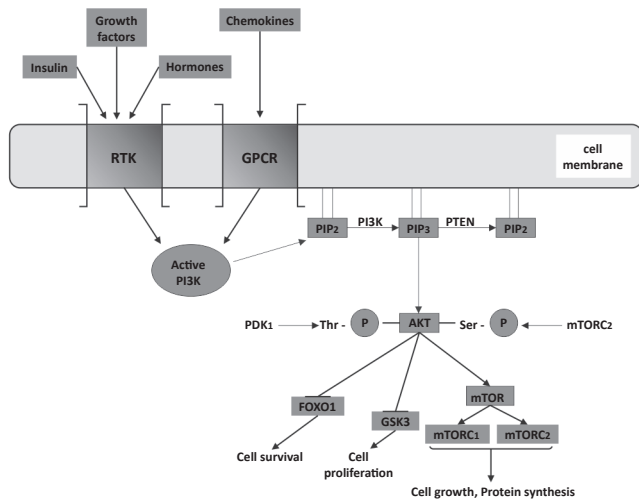
PI3K dikelompokkan menjadi tiga kelas (I-III) berdasarkan struktur dan kekhususan substratnya. PI3K kelas I terbagi menjadi dua, yaitu kelas IA dan IB. PI3K kelas IA adalah kelas yang paling dekat keterlibatannya dalam kanker (Gambar 1). PI3K kelas IA terdiri dari domain katalitik p110 dan domain *regulatory* p85. Ada tiga isoform dari domain katalitik p110, yaitu p110 α (disandi oleh PIK3CA), p110 β , dan p110 δ . Isoform

p110 δ diekspresikan hampir secara eksklusif dalam leukosit, sementara p110 α dan p110 β diekspresikan pada semua jenis sel. Domain *regulatory* p85 mempunyai 3 subunit, yaitu PIK3R1 (kode p85 α atau varian *splicing*nya p55 α atau p50 α), PIK3R2 (kode p85 β), dan PIK3R3 (kode p55 γ) (3).



Gambar 1. Struktur PI3K Kelas IA (3).

PI3K adalah enzim yang terikat pada membran plasma yang dapat diaktivasi oleh reseptor tirosin kinase (RTK) dan reseptor protein G (GPCR). Reseptor tersebut akan berikatan dengan ligan ekstraselular yang spesifik, sehingga mengaktivasi PI3K. PI3K yang aktif akan mengkatalisasi fosforilasi dari PIP2 untuk menghasilkan pesan kedua (*second messenger*) yaitu PIP3. PIP3 adalah efektor dari beberapa target hilir dari jalur PI3K (Gambar 2) (4).

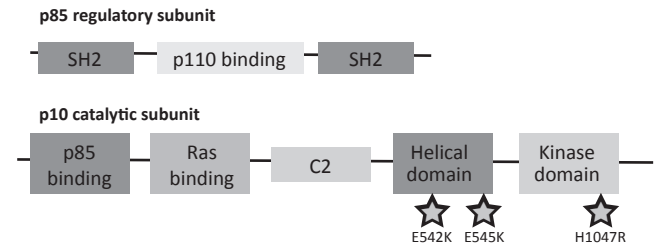


Gambar 2. Jalur persinyalan PI3K (4).

PIK3CA

Mutasi somatik PIK3CA yang mengkode p110 α pada berbagai keganasan tumor padat pertama kali dilaporkan pada tahun 2004. Pada kanker payudara, mutasi somatik PIK3CA ditemukan pada kromosom 3q26 dan dilaporkan terjadi pada 18-40% kasus. Mayoritas mutasi somatik PIK3CA terletak di dua “*hot spot*” yaitu E542K atau E545K di ekson 9, dan H1047R atau H1047L (jarang) di ekson 20 (Gambar 3). Kedua

jenis mutasi tersebut terbukti merupakan mutasi *gain-of-function* yang mengakibatkan aktivasi protein PI3K berlebih dan memiliki kapasitas transformasi. Mutasi ekson 9 terletak di domain heliks p110 α , dan dianggap memungkinkan p110 α untuk melepaskan diri dari efek penghambatan p85 melalui domain Src-homology 2 (SH2). Mutasi ekson 20 terletak di dekat loop aktivasi dalam domain kinase, tetapi mekanisme untuk mempromosikan pensinyalan PI3K konstitutif masih belum jelas (3,5,6).



Gambar 3. Mutasi pada PIK3CA subunit katalitik p110 ekson 9 dan 20 (5).

MUTASI PIK3CA PADA KANKER PAYUDARA

Mutasi PIK3CA pada kanker payudara awalnya dilaporkan oleh Samuels, dkk. pada tahun 2004. Dalam penelitian mereka, hanya satu dari 12 pasien yang mengalami mutasi pada PIK3CA (7). Laporan ini memicu kelompok penelitian lain untuk secara komprehensif melakukan analisis mutasi PIK3CA pada kanker payudara. Dalam kurun waktu yang sangat singkat, beberapa mutasi pada PIK3CA ditemukan, dan menjadikannya onkogen yang paling sering bermutasi pada kanker payudara (8,9). Saal, dkk. adalah orang pertama yang melaporkan korelasi klinis yang pasti dari mutasi PIK3CA pada kanker payudara. Mereka melaporkan bahwa mutasi PIK3CA berkorelasi dengan intact PTEN, metastasis kelenjar getah bening, dan ekspresi ER, PR, dan HER2 (9).

Studi Barbareschi, dkk. melaporkan adanya efek yang berbeda berdasarkan lokus mutasi. Mereka melaporkan bahwa mutasi yang terjadi di ekson 9 dikaitkan dengan prognosis yang buruk, sedangkan yang terjadi di ekson 20 dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Penelitian mereka menunjukkan bahwa mutasi PIK3CA ekson 9 bisa menjadi target terapeutik paling penting untuk obat penghambat PI3K (10). Studi Deng, dkk. menunjukkan bahwa mutasi PIK3CA secara signifikan mengurangi kelangsungan hidup

bebas penyakit (*Disease Free Survival/DFS*) dibandingkan dengan PIK3CA *wild type* (WT) pada pasien dengan tumor ER-positif. Mutasi PIK3CA juga dapat menjadi faktor risiko untuk kelangsungan hidup bebas perkembangan penyakit yang lebih pendek (*Progression Free Survival/PFS*) (11,12).

ALPELISIB SEBAGAI PENGHAMBAT PI3K SELEKTIF

Pada tahun 2016, Pictilisib, inhibitor PI3K non-selektif, bersama dengan fulvestrant diuji dalam studi fase II, acak, terkontrol vs plasebo (Studi FERGIE II). Percobaan ini menemukan bahwa tidak ada perbedaan dalam kelangsungan hidup bebas perkembangan (PFS) antara kelompok perlakuan (6,6 bulan; interval kepercayaan 95% [CI] = 3,9-9,8) dan plasebo (5,1 bulan; 95% CI = 3,6- 7,3). Para penulis menyimpulkan bahwa dosis Pictilisib dibatasi karena toksisitas, sehingga membuat dosis tertinggi Pictilisib tidak efektif. Inhibitor PI3K non-selektif lainnya, termasuk Buparlisib dan Taselisib memiliki keterbatasan serupa karena toksisitas dalam uji klinis. Oleh karena itu, dihipotesiskan bahwa hal ini dapat diatasi dengan agen yang lebih selektif untuk menargetkan subunit katalitik jalur PI3K (13,14).

Kemudian dimulai studi pada Alpelisib (Piqray), penghambat PI3K yang secara selektif menargetkan protein p110 α . Alpelisib secara selektif mengikat 50 kali lebih efisien ke isoform α daripada isoform lain yang ditemukan di jalur ini. Pada Mei 2019, *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui Alpelisib dalam kombinasi dengan fulvestrant untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut atau metastasis dengan mutasi HR-positif, HER2-negatif, mutasi PIK3CA, yang mengalami perkembangan penyakit setelah terapi hormonal (14).

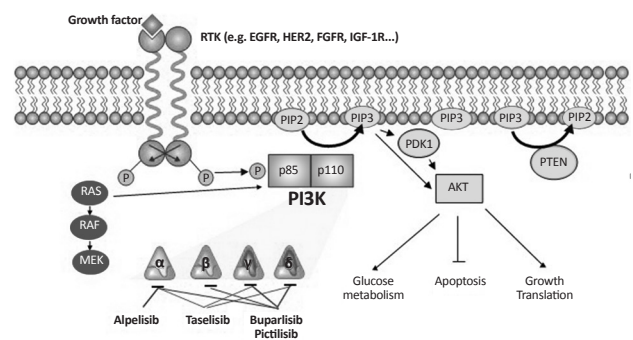
MEKANISME AKSI ALPELISIB

Mekanisme novel Alpelisib adalah secara selektif menghambat jalur PI3K, mutasi *driver* yang ditemukan pada kanker payudara dengan HR-positif, HER2-negatif. Mekanisme Alpelisib yang selektif berbeda dengan Pictilisib, Buparlisib dan Taselisib yang non-selektif. Aktivasi

konstitutif dari pensinyalan PI3K dikenal sebagai langkah penting dalam memediasi potensi transformasi onkogen dan penekan tumor pada banyak jenis tumor (14).

Pada Gambar 4, gen PIK3CA memberikan instruksi pembuatan protein p110 α yang merupakan salah satu subunit dari enzim PI3K. Protein p110 α adalah subunit katalitik yang melakukan aksi PI3K. PI3K memfosforilasi molekul pensinyalan tertentu, yang memicu serangkaian reaksi tambahan yang mengirimkan sinyal di dalam sel. Pensinyalan PI3K penting untuk banyak aktivitas sel, termasuk pertumbuhan dan proliferasi sel, pergerakan sel, produksi protein baru, pengangkutan bahan di dalam sel, angiogenesis dan kelangsungan hidup sel. Mutasi pada gen ini telah ditemukan pada banyak jenis kanker, termasuk payudara, ovarium, paru-paru, otak, dan perut (14,15).

Ketika mutasi PIK3CA terlibat pada kanker, maka akan bermanifestasi sebagai mutasi somatik, yang berarti mutasi diperoleh setelah lahir dalam rentang usia hidup seseorang dan hanya ada di sel yang mengalami kanker. Perubahan genetik PI3K terkait kanker menghasilkan mutasi *driver* yang menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol yang mengarah pada perkembangan kanker. Resistensi terhadap berbagai intervensi terapeutik yang digunakan, termasuk kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi anti-HER2 juga dapat dikaitkan dengan aktivasi jalur PI3K secara konstitutif. Inaktivasi gen penekan tumor fosfatase dan tensin homolog (PTEN) melalui mutasi kehilangan fungsi, penghapusan gen, atau penurunan regulasi transkripsi juga menyebabkan aktivasi jalur PI3K (14,16).



Gambar 4. Mekanisme Aksi Alpelisib (15).

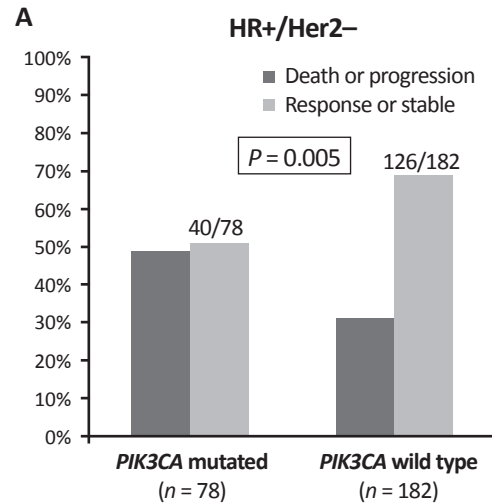
PROGNOSIS PASIEN DENGAN MUTASI PIK3CA

Mutasi PIK3CA memiliki implikasi klinis yang berbeda pada kanker payudara metastatik dibandingkan dengan kanker payudara stadium awal. Tabel 1 merangkum efek mutasi PIK3CA terhadap prognosis pada hasil pengobatan kanker payudara metastasis yang mengevaluasi terapi endokrin dengan atau tanpa agen PI3K *inhibitor* (15).

Kelangsungan hidup bebas perkembangan penyakit (PFS) di antara kohort yang menggunakan terapi berbasis penghambat non-PI3K secara numerik lebih pendek pada pasien yang bermutasi PIK3CA dibandingkan dengan pasien yang tidak bermutasi. Analisis subkelompok studi SAFIRO2 memberikan informasi tentang efek mutasi PIK3CA pada kanker payudara metastasis dengan ER+/HER2- yang diobati dengan kemoterapi. Di antara 364 pasien, 337 (93%) telah menerima terapi hormon dan 149 (28%) memiliki mutasi PIK3CA. Pasien dengan mutasi PIK3CA kurang sensitif terhadap kemoterapi dibandingkan dengan kohort *wild type* (WT). Sebanyak 51% pasien dengan mutasi PIK3CA menunjukkan penyakit yang stabil atau respons objektif setelah kemoterapi induksi, dibandingkan dengan 69%

pasien dengan WT ($P = 0,005$) (Gambar 5). Pasien dengan mutasi PIK3CA juga memiliki OS yang lebih buruk, dengan median 19,6 bulan dibandingkan 23,5 bulan untuk mereka yang tidak memiliki mutasi PIK3CA ($p = 0,04$) (17).

Uji klinis fase III SOLAR-1 adalah uji coba penting yang menghasilkan persetujuan FDA untuk Alpelisib pada tahun 2019. Ini adalah uji coba fase III secara acak untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan Alpelisib plus



Gambar 5. Respons kemoterapi pada kanker payudara metastasis dengan HR+/Her2- menurut status mutasi PIK3CA (17).

Tabel 1. Prognosis Status Mutasi PIK3CA dan Hasil Pengobatan pada Kanker Payudara Metastasis Tipe Luminal (15).

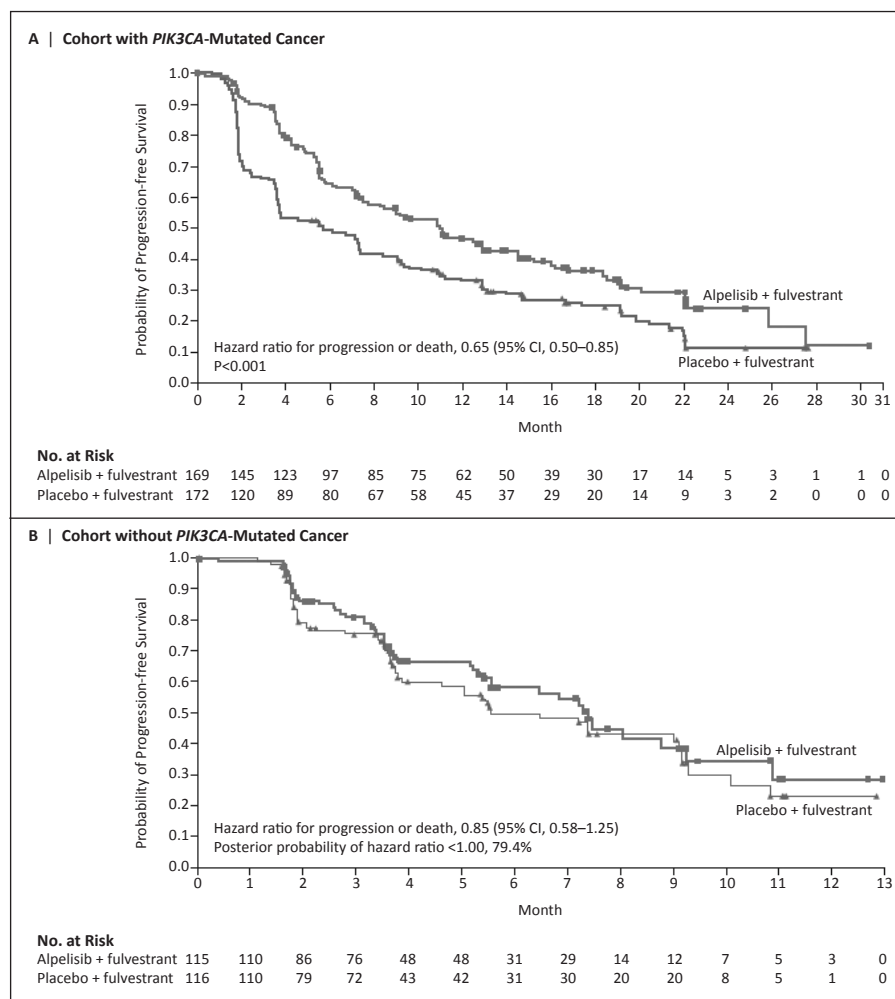
Study Name (1st Author) ^{Ref}	Treatments	Median Months PFS (95% CI)		Hazard Ratio (95% CI)	
		Mutated PIK3CA	Wild-Type PIK3CA	Mutated PIK3CA	Wild-Type PIK3CA
In more than one line treatment of metastatic breast cancer					
Hormone therapy ± PI3K inhibitors					
BELLE-2 (Baselga) ⁶²	Buparlisib + Fulvestrant	7.0 (5.0–10.0)	6.8 (4.7–8.5)	0.58 (0.41–0.82)	1.02 (0.79–1.30)
	Placebo + Fulvestrant	3.2 (2.0–5.1)	6.8 (4.7–8.6)		
BELLE-3 (Di Leo) ⁶³	Buparlisib + Fulvestrant	4.2 (2.8–6.7)	3.9 (4.7–8.5)	0.46 (0.29–0.73)	0.73 (0.53–1.00)
	Placebo + Fulvestrant	1.6 (1.4–2.8)	2.7 (4.7–8.6)		
FERGI (Krop) ⁶⁴	Pictilisib + Fulvestrant	6.5 (3.7–9.8)	5.8 (3.6–11.1)	0.73 (0.42–1.28)	0.72 (0.42–1.23)
	Placebo + Fulvestrant	5.1 (2.6–10.4)	3.6 (2.8–7.3)		
SOLAR-I (Andrè) ⁴	Alpelisib + Fulvestrant	11.0 (7.5–14.5)	7.4 (5.4–9.3)	0.65 (0.50–0.85)	0.85 (0.58–1.25)
	Placebo + Fulvestrant	5.7 (3.7–7.4)	5.6 (3.9–9.1)		
SANDPIPER (Baselga) ⁶⁵	Taselisib + Fulvestrant	7.4 (7.3–9.1)	5.6 (4.1–9.1)	0.70 (0.56–0.89)	0.69 (0.44–1.08)
	Placebo + Fulvestrant	5.4 (3.7–7.3)	4.0 (1.9–6.0)		

fulvestrant pada pasien kanker payudara stadium lanjut dengan mutasi PIK3CA, HR+ dan HER2- yang telah menerima terapi endokrin sebelumnya. Studi ini menemukan bahwa pengobatan dengan Alpelisib dan fulvestrant memperpanjang PFS di antara populasi pasien ini. Peserta uji coba dipisahkan menjadi dua kelompok berdasarkan status mutasi PIK3CA. Kelompok pengobatan, menerima Alpelisib oral dengan dosis 300 mg terlepas ditambah fulvestrant yang diberikan sebagai injeksi intramuskular 500 mg. Kelompok pembandingan menerima plasebo plus fulvestrant. Titik akhir dalam uji coba ini adalah PFS dan kelangsungan hidup secara keseluruhan (14,18).

Sebanyak 572 pasien menjalani penelitian acak. Dari jumlah tersebut, 341 pasien memiliki mutasi PIK3CA. 169 pasien diacak untuk mendapat pengobatan dengan Alpelisib plus fulvestrant dan 172 menerima plasebo plus

fulvestrant. 231 pasien yang tersisa tidak mempunyai mutasi PIK3CA, dan sebanyak 115 menerima alpelisib plus fulvestrant dan 116 menerima plasebo plus fulvestrant. Kelompok perlakuan seimbang, dengan usia rata-rata 63 tahun. Dalam kelompok dengan mutasi PIK3CA, durasi rata-rata paparan alpelisib adalah 5,5 bulan (kisaran interkuartil [IQR], 1,6-13,0 bulan) dibandingkan dengan plasebo pada 4,6 bulan (IQR, 1,9-4,6 bulan). Alasan paling umum untuk penghentian terapi dalam kelompok ini adalah perkembangan penyakit (55% pada kelompok alpelisib dan fulvestran dan 68% pada kelompok plasebo dan fulvestran) (14,18).

Kemanjuran Alpelisib plus fulvestrant pada kelompok mutasi PIK3CA menunjukkan rata-rata PFS 11,0 bulan dibandingkan dengan 5,7 bulan pada kelompok plasebo (Gambar 6A). Pada bulan ke-12, persentase pasien dengan PFS adalah 46,3%



Gambar 6. Analisis PFS pada studi SOLAR1 pada pasien kanker payudara dengan dan tanpa mutasi PIK3CA (18).

pada kelompok Alpelisib dan fulvestrant dan 32,9% pada kelompok plasebo dan fulvestrant. Respons keseluruhan di antara semua pasien dalam percobaan ini lebih besar pada kelompok Alpelisib- fulvestrant dibandingkan pada kelompok plasebo-fulvestrant (26,6% vs 12,8%), begitu juga dengan manfaat klinisnya (61,5% vs. 45,3%). Jika membandingkan hasil ini dengan kohort pada kelompok tanpa mutasi PIK3CA, tampak bahwa peningkatan PFS lebih baik dan dapat terlihat pada kelompok pasien yang bermutasi PIK3CA. Median PFS adalah 7,4 bulan (95% CI = 5,4-9,3) pada kelompok Alpelisib dan fulvestrant dan 5,6 bulan (95% CI = 3,9-9.1) pada kelompok plasebo dan fulvestrant (Gambar 6B). Pada bulan ke-12, PFS adalah 28,4% pada kelompok Alpelisib-fulvestrant dan 22,2% pada kelompok plasebo-fulvestrant. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan hampir dua kali lipat pada hasil pasien dengan penambahan Alpelisib pada kanker payudara stadium lanjut dengan mutasi PIK3CA, HR+, HER-. Temuan ini memvalidasi penggunaan PI3K sebagai target pengobatan penting dalam populasi pasien yang telah melanjutkan terapi endokrin (14,18).

GUIDELINE PEMERIKSAAN PIK3CA

Persetujuan Alpelisib menandai pertama kalinya rencana pengobatan dapat dikembangkan sesuai profil genom pasien khususnya dengan biomarker PIK3CA. Pasien yang telah diketahui mempunyai kanker payudara dengan HR-positif

dan HER2-negatif stadium lanjut atau metastatik lokal harus dinilai untuk mutasi PIK3CA dengan sampel tumor atau biopsi cair sesuai rekomendasi *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) versi 3 tahun 2021. Jika pasien memiliki mutasi PIK3CA, Alpelisib harus dipertimbangkan sebagai bagian dari rencana pengobatan setelah pasien melanjutkan terapi berbasis endokrin di awal dengan/atau tanpa penghambat CDK4/6. Alpelisib adalah pilihan pengobatan kelas satu untuk kanker payudara yang mempunyai mutasi PIK3CA. Penggunaan Alpelisib dalam kombinasi dengan fulvestrant merupakan rekomendasi NCCN Kategori 1 untuk kanker payudara berulang atau stadium IV pada pasien HR-positif, HER2-negatif, dan pascamenopause dengan tumor yang mempunyai mutasi PIK3CA. Oleh karena itu, mutasi PIK3CA merupakan pemeriksaan yang penting untuk dilakukan (19,20).

PENUTUP

Mutasi gen PIK3CA secara klinis penting untuk diketahui terutama pada kanker payudara. Mutasi ini menyebabkan hiperaktivasi aktivitas kinase pada jalur PI3K, yang mengakibatkan proliferasi sel yang dideregulasi. Selain itu, mutasi ini berimplikasi pada efektivitas pengobatan dan prognosis kanker. Oleh karena itu, pemeriksaan PIK3CA dapat digunakan untuk manajemen prognosis dan pengobatan pasien kanker payudara secara personal.

ADDITIONAL TARGETED THERAPIES AND ASSOCIATED BIOMARKER TESTING
FOR RECURRENT UNRESECTABLE (LOCAL OR REGIONAL) OR STAGE IV (M1) DISEASE

Biomarkers Associated with FDA-Approved Therapies					
Breast Cancer Subtype	Biomarker	Detection	FDA-Approved Agents	NCCN Category of Evidence	NCCN Category of Preference
Any ^a	BRCA1 mutation BRCA2 mutation	Germline Sequencing	Olaparib Talazoparib	Category 1 Category 1	Preferred
HR-positive/ HER2-negative ^b	PIK3CA activating mutation	PCR (blood or tissue block if blood negative). molecular panel testing	Alpelisib + fulvestrant ^d	Category 1	Preferred second-line therapy
HR-negative/ HER2-negative ^c	PD-L1 expression • Threshold for positivity: ≥1% on tumor-infiltrating immune cells PD-L1 expression • Threshold for positivity combined positive score ≥10	IHC	Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel ^e Pembrolizumab + chemotherapy (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, or gemcitabine and carboplatin) ^e	Category 1 Category 1	Preferred first-line therapy ^h
Any	NTRK fusion	FISH, NGS, PCR (tissue block)	Larotrectinib ^f Entrectinib ^f	Category 2A Category 2A	Useful in certain circumstances ^e
Any	MSI-H/dMMR TMB-H (≥10 muts/mb)	IHC, PCR (tissue block) NGS	Pembrolizumab ^{e,g}	Category 2A	Useful in certain circumstances ⁱ

Gambar 7. Rekomendasi Pemeriksaan PIK3CA dan Terapinya pada NCCN (19).

DAFTAR PUSTAKA

1. Wang M, Li J, Huang J, Luo M. The Predictive Role of PIK3CA Mutation Status on PI3K Inhibitors in HR+ Breast Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 1598037.
2. Kalinsky K, Jacks LM, Heguy A, Patil S, Drobnjak M, Bhanot UK, et al. PIK3CA mutation associates with improved outcome in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2019;15(16):5049-59.
3. Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer*. *Dove Med Press*. 2015;7:111-23.
4. Miricescu D, Totan A, Stanescu-Spinu II, Badoiu SC, Stefani C, Greabu M. PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):173.
5. Dumont AG, Dumont SN, Trent JC. The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chin J Cancer*. 2012;31(7):327-34.
6. Alqahtani A, Ayes HSK, Halawani H. PIK3CA Gene Mutations in Solid Malignancies: Association with Clinicopathological Parameters and Prognosis. *Cancers*. 2020;12:93.
7. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*. 2004;304(5670):554.
8. Bachman KE, Argani P, Samuels Y, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol. Ther*. 2004; 3(8):772-5.
9. Saal LH, Holm K, Maurer M, Memeo L, Su T, Wang X, et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma. *Cancer Res*. 2005;65(7):2554-9.
10. Barbareschi M, Buttitta F, Felicioni L, Cotrupi S, Barassi F, Grammastio MD, et al. Different prognostic roles of mutations in the helical and kinase domains of the PIK3CA gene in breast carcinomas. *Clin. Cancer Res*. 2007;13:6064-9.
11. Deng L, Zhu X, Sun Y, Wang J, Zhong X, Li J, et al. Prevalence and Prognostic Role of PIK3CA/AKT1 Mutations in Chinese Breast Cancer Patients. *Cancer Res Treat*. 2019;51(1):128-40.
12. Pérez-Tenorio G, Alkhori L, Olsson B, Waltersson MA, Nordenskjöld B, Rutqvist LE, et al. PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(12):3577-84.
13. Krop IE, Mayer IA, Ganju V, Dickler M, Johnston S, Morales S, 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.
14. Wilhoit T, Patrick JM, May MB. Alpelisib: A Novel Therapy for Patients With PIK3CA-Mutated Metastatic Breast Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2020;11(7):768-75.
15. 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.
16. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2012; 490(7418): 61-70.
17. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran-Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(3):377-86.
18. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
19. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Version 3.2021 | NCCN [Internet]. www.nccn.org. 2021 [cited 10 September 2020]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
20. Novartis Pharmaceuticals Corporation. (2019). Piqray (alpelisib) package insert. Retrieved from <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/piqray.pdf>

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 3/2021

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada

Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430

Telepon: (021) 3144182 (Hunting)

Fax: (021) 3926675

e-mail: produk@prodia.co.id

website: www.prodia.co.id

Anggota Dewan Redaksi

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Ardian Susanto, M.Farm.

Matthew Justyn, S.Si.



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS