

# V léčbě HR+ HER2– pokročilého karcinomu prsu s mutací PIK3CA alpelisib v kombinaci s fulvestrantem v porovnání se samotným fulvestrantem významně prodlužuje přežití bez progresse onemocnění (výsledky studie SOLAR-1)

## Úvod

Přibližně u 40 % HR-pozitivních HER2–negativních karcinomů prsu lze nalézt mutaci genu PIK3CA, která vede ke zvýšené aktivitě  $\alpha$  izofomy fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K). Zvýšená aktivace dráhy PI3K bývá často spojena s rezistencí na hormonální léčbu.

Standardem 1. linie léčby patientek s pokročilým HR-pozitivním HER2–negativním karcinomem prsu je hormonální léčba v monoterapii nebo v kombinaci s inhibitory CDK4/6. Po určité době však vždy bohužel dochází k rozvoji rezistence a je třeba přistoupit ke změně léčby. Alpelisib je  $\alpha$  specifický inhibitor fosfatidylinositol-3-kinázy třídy I (PI3K $\alpha$ ). V preklinických modelech a ve studii I. fáze byly nádory s mutací PIK3CA senzitivní na léčbu alpelisibem. Kombinace alpelisibu s fulvestrantem prokázala v xenograftových modelech synergickou protinádorovou aktivitu v porovnání s oběma látkami v monoterapii.

## Cíl studie

Cílem studie SOLAR-1 bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost alpelisibu v kombinaci s fulvestrantem v porovnání s fulvestrantem v kombinaci s placebem u předléčených pacientů s HR-pozitivním HER2–negativním pokročilým karcinomem prsu.

## Metodika

Do této randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie III. fáze mohli být zařazováni muži a postmenopauzální ženy s HR+ HER2– pokročilým karcinomem prsu, u kterých došlo k relapsu nebo progresi na předchozí léčbě inhibitory aromatázy (IA) v monoterapii nebo v kombinaci s inhibitory CDK4/6. Pacienti byli rozděleni do dvou kohort. Do první kohorty byli zařazeni pacienti s prokázanou

mutací PIK3CA a do druhé kohorty pacientů bez mutace PIK3CA. V každé kohortě byli pacienti randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě alpelisibem (300 mg p. o.) + fulvestrantem (500 mg i. m. v 1. a 15. den prvního cyklu a poté každých 28 dní) nebo placebem + fulvestrantem. Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti metastáz v plicích nebo játrech a podle předchozí léčby inhibitory CDK4/6. Předchozí léčba IA mohla být podávána v adjuvanci/neoadjuvanci nebo v 1. linii léčby pokročilého onemocnění. Ze studie byli vyloučeni pacienti s předchozí chemoterapeutickou léčbou pro pokročilé onemocnění, pacienti s předchozí léčbou fulvestrantem nebo inhibitory PI3K, Akt či mTOR. Zařazování byli pacienti ve výkonnostním stavu 0–1 dle ECOG.

Primárním sledovaným ukazatelem studie bylo přežití bez progresse onemocnění (PFS) při posouzení zkoušejícími v kohortě pacientů s mutací PIK3CA. Klíčovým sekundárním sledovaným ukazatelem bylo celkové přežití (OS) u pacientů s mutací PIK3CA. Další sekundární cíle zahrnovaly PFS a OS u pacientů bez mutace PIK3CA, PFS dle úrovně cirkulující nádorové DNA (ctDNA), celkovou četnost léčebných odpovědí (ORR), míru klinického prospěchu (CBR) a bezpečnost.

## Výsledky

### Charakteristika pacientů

Do studie bylo zařazeno celkem 572 pacientů. Z celkového počtu 341 pacientů, u kterých byla potvrzena mutace PIK3CA, bylo 169 pacientů randomizováno k léčbě alpelisibem a fulvestrantem a 172 pacientů k léčbě fulvestrantem a placebem. Charakteristiky pacientů byly dobře vyvážené.

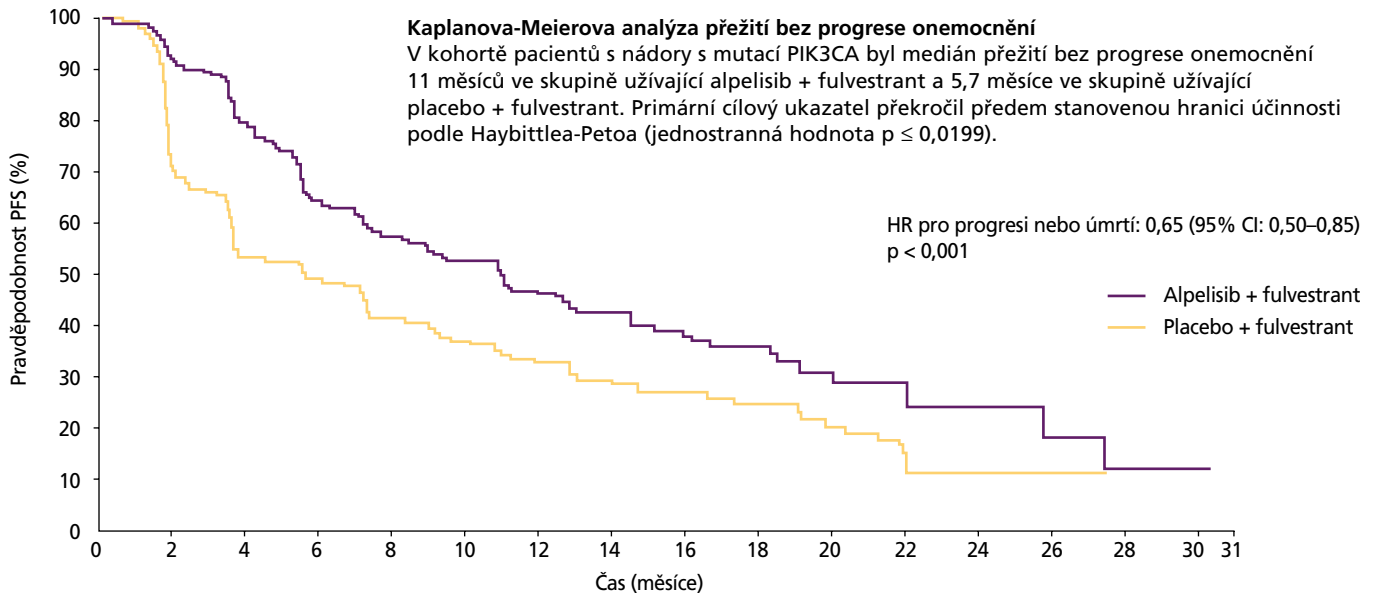
Medián věku byl 63 let. Plicní nebo jaterní metastázy mělo 49,9 % pacientů, 22,6 % pacientů mělo pouze kostní metastázy. Celkem 20 pacientů (5,9 %) bylo předléčeno inhibitory CDK4/6. 52 % pacientů bylo naposledy léčeno adjuvantní terapií (pacienti tedy užívali alpelisib + fulvestrant v 1. linii léčby pokročilého onemocnění) a 47 % pacientů bylo naposledy léčeno pro metastatické onemocnění (alpelisib + fulvestrant tedy užívali ve 2. linii léčby pokročilého onemocnění). Medián délky léčby alpelisibem byl 5,5 měsíce a medián délky léčby placebem byl 4,6 měsíce. Medián relativní dávkové intenzity pro alpelisib byl 82,7 %.

Do kohorty pacientů s nádorem bez mutace PIK3CA bylo zařazeno 231 pacientů. U této kohorty byla plánována tzv. „proof-of-concept“ analýza.

### Účinnost v kohortě pacientů s karcinomem prsu s mutací PIK3CA

Medián doby sledování byl 20 měsíců. Medián PFS byl v rameni s léčbou alpelisibem + fulvestrantem 11 měsíců (95% CI: 7,5–14,5) a v rameni s léčbou placebem + fulvestrantem 5,7 měsíce (95% CI: 3,7–7,4; HR: 0,65; 95% CI: 0,50–0,85;  $p < 0,001$ ). Po 12 měsících činil podíl pacientů bez progresse onemocnění 46,3 % v rameni s alpelisibem + fulvestrantem oproti 32,9 % v rameni s placebem + fulvestrantem. Výsledky získané při hodnocení zkoušejícími byly podpořeny výsledky získanými při hodnocení nezávislým zaslepeným výbořem, kdy PFS činilo 11,1 měsíce (95% CI: 7,3–16,8) v rameni s alpelisibem + fulvestrantem v porovnání s 3,7 měsíce (95% CI: 2,1–5,6) v rameni s placebem + fulvestrantem (HR: 0,48; 95% CI: 0,32–0,71). Přežití bez progresse bylo konzistentní napříč všemi podskupinami rozdělenými podle stratifi-

obrázek 1 Přežití bez progresie (PFS) v kohortě pacientů s karcinomem prsu s mutací PIK3CA (Podle 1)



kačních i podle důležitých demografických a prognostických faktorů.

Celková četnost léčebných odpovědí hodnocená u všech pacientů a u pacientů s měřitelným onemocněním byla vyšší ve skupině s alpelisibem oproti skupině s placebem (26,6 % vs. 12,8 %, resp. 35,7 % vs. 16,2 %).

#### Účinnost v kohortě pacientů s karcinomem prsu bez mutace PIK3CA

V této kohortě nebylo pozorováno zlepšení v parametru PFS. Medián PFS pro skupinu s léčbou alpelisibem + fulvestrantem byl 7,4 měsíce a pro skupinu s léčbou placebem + fulvestrantem 5,6 měsíce (HR: 0,85; 95% CI: 0,58–1,25).

#### Bezpečnost

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se objevily u více než 35 % pacientů v kterémkoli rameni, byly (v pořadí alpelisib vs. placebo) hyperglykemie (63,7 % vs. 9,8 %), průjem (57,7 % vs. 15,7 %), nauzea (44,7 % vs. 22,3 %), snížení chuti k jídlu (35,6 % vs. 10,5 %) a vyrážka (35,6 % vs. 5,9 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3–4 byly hyperglykemie (36,6 % vs. 0,7 %), vyrážka (9,9 % vs. 0,3 %), makulopapulózní vyrážka (8,8 % vs. 0,3 %) a průjem (6,7 % vs. 0,3 %). K trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 25 % pacientů léčených alpelisibem + fulvestrantem a u 4,2 % pacientů léčených fulvestrantem a placebem.

#### Závěr

Studie SOLAR-1 prokázala u pacientů s pokročilým HR+ HER2– karcinomem prsu s mutací PIK3CA po předchozí hormonální léčbě významně delší, téměř dvojnásobné přežití bez progresie onemocnění při léčbě alpelisibem + fulvestrantem v porovnání se samotným fulvestrantem, se snížením relativního rizika progresie o 35 %. Zaznamenána byla také významně vyšší nádorová odpověď.

■ Zpracovala MUDr. Jana Fabiánová

#### Literatura

1 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.

## Komentář ke studii

prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc. | Onkologická klinika 1. LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ, Praha

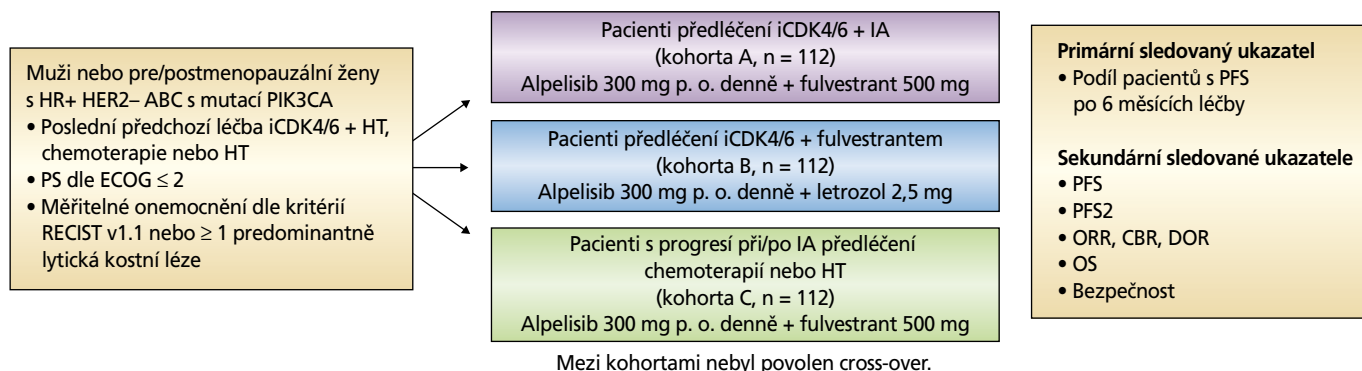
PI3K/Akt/mTOR je silná signální dráha ovlivňující buněčné přežití a proliferaci. Aktivace této signální cesty je klinicky významná z hlediska úniku nádoru z hormonální závislosti a způsobuje prodloužení přežívání nádorových buněk při estrogenní deprivaci. Mutace PIK3CA se vyskytuje nejčastěji u pacientek s HR-pozitivním (HR+) HER2–negativním (HER2–) pokročilým karcinomem prsu.

Přítomnost mutace PIK3CA u HR+ HER2– karcinomu prsu znamená nepříznivou prognózou a rezistenci na chemoterapii. Analýza DNA ze vzorků nádorové tkáně či plazmy od pacientek s HR+ HER2– pokročilým karcinomem prsu v klinických studiích III. fáze prokázala, že přibližně 40 % těchto pacientek má mutaci genu PIK3CA. Preklinické studie dokumen-

tovaly, že zvýšená aktivita dráhy PI3K/mTOR predikuje senzitivitu k léčbě inhibitory PI3K/mTOR. Mutační status PIK3CA se při rekurenci nebo progresi onemocnění u většiny pacientek nemění, mutační status při primární diagnóze lze proto využít pro volbu terapie inhibitory PI3K i při léčbě metastazujícího onemocnění. Skupina NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

obrázek 1 Uspořádání klinické studie II. fáze BYLieve

**Cíl studie:** zhodnocení účinnosti a bezpečnosti kombinace alpelisibu a HT (fulvestrant nebo letrozol) u nemocných s HR+ HER2– ABC s mutací PIK3CA po selhání iCDK4/6



**Vysvětlivky**

HT – hormonální léčba; ABC – pokročilý karcinom prsu; iCDK4/6 – inhibitory cyklindependentních kináz 4/6; PS – výkonnostní stav; IA – inhibitor aromatázy; PFS – přežití bez progresse; PFS2 – přežití bez progresse na následné léčbě; ORR – četnost objektivních léčebných odpovědí; CBR – četnost klinického přínosu; DOR – trvání léčebné odpovědi; OS – celkové přežití

doporučuje stanovit mutační stav PIK3CA z nádorové tkáně primárního nádoru nebo z periferní krve (ctDNA) u všech pacientek s HR+ HER2– metastazujícím karcinomem prsu.

V klinické studii SOLAR-1 bylo u pacientek s pokročilými HR+ HER2– karcinomy prsu s mutací PIK3CA po předchozí hormonální léčbě demonstrováno delší přežití bez progresse onemocnění (PFS) při terapii kombinací alpelisib + fulvestrant v porovnání se samotným fulvestrantem. V kohortě nemocných bez prokázané mutace PIK3CA nebyl přínos kombinace alpelisib + fulvestrant prokázán. Přínos alpelisibu byl doložen nezávisle na předchozí léčbě obsahující nebo neobsahující inhibitor cyklindependentních kináz 4 a 6 (iCDK4/6).

Problémem uplatnění pozitivních výsledků klinické studie SOLAR-1 je zásadní změna přístupu v 1. linii léčby nemocných s pokročilým HR+ HER2– karcinomem prsu,

ke které došlo až po zahájení klinické studie SOLAR-1. V současnosti je v 1. linii většina nemocných s metastazujícím HR+ HER2– karcinomem prsu léčena kombinací hormonální léčby a iCDK4/6 – kombinace hormonální léčby a iCDK4/6 je v současnosti léčbou první volby. Většina nemocných v klinické studii SOLAR-1 však byla předléčena samostatnou hormonální léčbou bez kombinace s iCDK4/6 a nemocné léčené v 1. linii kombinací hormonální léčby a iCDK4/6 tvořily početně velmi limitovanou podskupinu (n = 20, tj. 5,9 %). I v této početně slabé kohortě pacientek s mutací PIK3CA předléčených iCDK4/6 byly zaznamenány rozdíly ve prospěch alpelisibu: medián PFS 5,5 měsíce v rameni s alpelisibem vs. 1,8 měsíce v rameni s placebem. Účinnost alpelisibu po selhání léčby iCDK4/6 byla následně potvrzena na větším souboru pacientek v otevřené tříkohortové nezaslepené studii II. fáze BYLieve (obrázek 1),

jejíž výsledky byly prezentovány na virtuální konferenci ASCO 2020. Medián PFS byl 7,3 měsíce u nemocných léčených kombinací fulvestrant a alpelisib.

Možnosti léčby pacientek s metastazujícím hormonálně dependentním a HER2 independentním onemocněním podle NCCN 2020 jsou shrnuty v tabulce 1.

Standardem léčby HR+ HER2– pokročilých karcinomů prsu je hormonální léčba podávaná samostatně nebo v kombinaci iCDK4/6, v současnosti je tak většina nemocných léčena kombinací iCDK4/6 (ribociklib, palbociklib nebo abemaciclib) a endokrinní terapie. Problémem však stále zůstává získaná rezistence a selhání léčby. U nemocných s progresí při nebo po hormonální léčbě v kombinaci s iCDK4/6 s mutací PIK3CA byla v klinické studii SOLAR-1 a následně ve studii BYLieve prokázána účinnost kombinace alpelisibu a fulvestrantu.

tabulka 1 Zjednodušené schéma léčby pacientek s metastazujícím hormonálně dependentním a HER2 independentním onemocněním podle NCCN

1. linie	2. linie	3. linie
IA + iCDK4/6	Fulvestrant ± everolimus	Exemestan + everolimus
Fulvestrant + iCDK4/6	Exemestan + everolimus	
	Mutace PIK3CA: Fulvestrant + alpelisib	

**Vysvětlivky**

IA – inhibitor aromatázy; iCDK4/6 – inhibitory cyklindependentních kináz 4 a 6

## Komentář ke studii

MUDr. Katarína Petraková, Ph.D. | Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Hormonálně pozitivní HER2-negativní karcinom prsu je nejčtenějším podtypem všech karcinomů prsu a představuje z nich přibližně 70 %. Podle mezinárodních doporučení by pacientky s metastatickým hormonálně pozitivním HER2-negativním karcinomem měly být léčené hormonální terapií v 1. i 2. linii léčby. Hlavním důvodem je její vysoká účinnost a dobrá snášenlivost. Důvěra onkologů v samotnou hormonální léčbu však dosud nebyla velká.

Postoj onkologů se začal měnit až s prvními pozitivními výsledky klinických studií, které potvrdily účinnost léčby fulvestranem ve studiích SOFEA a FALCON. Dalším úspěchem byly výsledky klinické studie BOLERO-2, která kombinovala hormonální léčbu s everolimem, inhibitorem dráhy mTOR, jehož přidání k hormonální léčbě zdvojnásobilo medián přežití bez progresu onemocnění (PFS). Na podkladě těchto výsledků se začal měnit algoritmus léčby hormonálně pozitivního HER2-negativního karcinomu prsu; v odborných kruzích se začala diskutovat otázka nadměrného a zbytečného používání chemoterapie v časných liniích léčby. Retrospektivní data z klinické praxe prokázala, že až 40 % pacientek s HER2-negativním karcinomem prsu s pozitivitou estrogenových receptorů (ER) na českých pracovištích je léčeno

chemoterapií. Zásadní změna v myšlení klinických onkologů nastala po prezentaci až neuvěřitelně konzistentních a robustních výsledků klinických studií s inhibitory cyklin-dependentních kináz 4 a 6 (CDK4/6) palbociklibem, ribociklibem a abemaciklibem. Všechny tyto tři inhibitory shodně prokázaly prodloužení PFS na dvojnásobek, a to v 1. i 2. linii léčby, recentně byly publikovány i lepší výsledky stran celkového přežití. V současné době jsou tak standardem 1. nebo 2. linie léčby hormonálně pozitivního HER2-negativního karcinomu prsu.

Přibližně u 40 % pacientek s hormonálně pozitivním HER2-negativním karcinomem prsu se současně vyskytuje aktivační mutace genu PIK3CA, která vede k hyperaktivaci  $\alpha$  izofomy fosfatidylinositol-3-kinázy. Řada retrospektivních klinických studií prokázala horší prognózu těchto pacientek. Proto bylo snahou zlepšit léčebné výsledky kombinací hormonální léčby s inhibitory dráhy PI3K. V prvních klinických studiích byly však použity pan-PI3K inhibitory, jako je pictilisib ve studii FERGI či buparlisib ve studii BELLE 2 a 3, které byly málo účinné, a současně měly vyšší toxicitu. Proto se do klinické praxe nedostaly.

Pokrok přinesly až selektivní inhibitory specifické vůči PI3K $\alpha$ , mezi něž patří i alpelisib. V publikované klinické studii SOLAR-1

u pacientek s mutací PIK3CA prodloužilo přidání alpelisibu k hormonální léčbě medián PFS na dvojnásobek a stejně tak zdvojnásobilo četnost léčebných odpovědí. Tyto výsledky jsou podobné výsledkům, které byly prezentované ve studiích s inhibitory CDK4/6.

Při výběru vhodných nemocných pro léčbu alpelisibem je nutné znát a zohlednit jeho nežádoucí účinky: inhibitory dráhy PI3K/Akt/mTOR (PAM) zasahují do signální dráhy inzulínu, v důsledku čehož mohou způsobit inzulínovou rezistenci. To je vysvětlením, proč u řady léků, které ovlivňují dráhu PAM (jako je např. i everolimus), můžeme jako typický nežádoucí účinek pozorovat hyperglykémii. V případě alpelisibu se jedná o nežádoucí účinek s vysokou četností výskytu – hyperglykémie byla pozorována až v 63 % (hyperglykémie stupně 3–4 až v 36 %), a proto je nutné při léčbě těchto pacientek počítat se spoluprací s diabetologem. Nicméně se jedná o terapii účinnou, která si určitě najde své místo v algoritmu léčby metastatického hormonálně pozitivního HER2-negativního karcinomu prsu a v budoucnu může zlepšit prognózu pacientek s mutací PIK3CA.