

# Význam signálnej dráhy PI3K pri pokročilom karcinóme prsníka a možnosti cielej liečby

MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I. onkologická klinika LF UK a OÚSA, Bratislava

<sup>2</sup>Interná onkologická klinika, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

**Hormonálne pozitívne karcinómy predstavujú dominantnú skupinu nádorov prsníka. Hormonálna liečba je vysokoefektívna, s priaznivým profilom toxicity v porovnaní s chemoterapiou. Kľúčový problém v liečbe pokročilého ochorenia predstavuje získaná rezistencia na hormonálnu liečbu. Približne 40 % pacientok nesie mutácie v *PIK3CA* géne, ktoré spôsobujú aktiváciu fosfatidylinozitol 3-kináza (PI3K) signalizačnej kaskády, ktorá je zodpovedná za proliferáciu, migráciu a prežívanie nádorových buniek. Aktivácia PI3K kaskády a jej interakcia so signálnou dráhou estrogénového receptora je do veľkej miery zodpovedná za vývoj hormonálnej rezistencie. Ukazuje sa, že účinné ovplyvnenie PI3K signálnej dráhy je cestou na prekonanie hormonálnej rezistencie s efektom na liečebný výsledok u pacientov s potvrdenou aktivačnou mutáciou *PIK3CA*. Cielená biologická liečba na základe identifikácie mutácií v genóme nádoru predstavuje významný pokrok v ďalšej personalizácii liečby karcinómu prsníka.**

**Kľúčové slová:** karcinóm prsníka, PI3K signálna dráha, *PIK3CA*, alpelisib

## Relevance of the PI3K signaling pathway in advanced breast cancer and the possibilities of targeted treatment

**Hormone positive carcinomas represent the dominant group of breast tumors. Hormone therapy is highly effective, with a favorable toxicity profile compared to chemotherapy. However, a key issue in the treatment of advanced disease is the acquired resistance to hormonal treatment. Approximately 40% of patients carry mutations in the *PIK3CA* gene that cause activation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling cascade responsible for proliferation, migration, and survival of tumor cells. Activation of the PI3K cascade and its interaction with the estrogen receptor signaling pathway is responsible for the development of hormonal resistance. Effectively influencing the PI3K signaling pathway appears to be a way to overcome hormonal resistance with an effect on the therapeutic outcome, especially in patients with activating *PIK3CA* mutations. Targeted biologic therapy based on the identification of mutations in the tumor genome represents a significant advance in the further personalization of breast cancer treatment.**

**Key words:** breast cancer, PI3K signaling pathway, *PIK3CA*, alpelisib

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(5):334-342

## PI3K signálna cesta

Signálna dráha fosfatidylinozitol 3-kináza-AKT-cicavčí cieľ rapamycínu („mammalian target of rapamycin“) (PI3K/AKT/mTOR) zohráva v zdravých bunkách dôležitú úlohu pri normálnom raste a proliferácii. Integruje extracelulárne signály s aktiváciou receptorov s tyrozínkinázovou aktivitou a receptorov spojených s G-proteínom (GPCR). PI3K- $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ) je heterodimerický proteínový komplex zložený z katalytickej podjednotky p110 $\alpha$  fosfatidylinozitol (4,5)-bisfosfát 3-kinázy (kódovanej génom *PIK3CA*) a regulačnej podjednotky p85 $\alpha$  (kódovanej génom *PIK3R1*). Katalytická podjednotka p110 $\alpha$ , ktorá sa viaže s regulačnou podjednotkou p85 $\alpha$  a je ňou inhibovaná, katalyzuje fosforyláciu lipidového fosfatidylinozitolu 4,5-bisfosfátu (PIP2) na fosfatidylinozitol 3,4,5-trifosfát (PIP3) (1). V nádorových bunkách signálna dráha PI3K/AKT/

mTOR vo zvýšenej miere aktivuje proliferáciu, migráciu a prežívanie nádorových buniek.

K onkogénnej aktivácii dráhy môže dochádzať pri zvýšenej kinázovej aktivite v dôsledku mutácií génu so zmenou zmyslu (typ „missense“) pre katalytickú podjednotku *PIK3CA*. Mutácie v *PIK3CA* zohrávajú významnú úlohu v karcinogéneze a patria medzi najčastejšie genetické alterácie solídnych nádorov. Vyskytujú sa napríklad u 42 – 55 % nádorov endometria, 27 – 36 % karcinómov prsníka, 18 % nádorov kolorekta, 13 % nádorov hlavy a krku a 12 % nádorov vaječníkov (2). Signálna dráha PI3K/AKT/mTOR vykazuje komplexnú priamu aj nepriamu interakciu s estrogénovým receptorom a jeho signálnou kaskádou. Pri karcinóme prsníka sa mutácie *PIK3CA* častejšie vyskytujú pri nádoroch s pozitívnymi hormonálnymi receptormi (HR+), než pri trojito negatívnych nádoroch (TNBC)

alebo nádoroch s pozitivitou receptora 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2) (3). V *in vitro* modeloch bola aktivácia kaskády spojená so vznikom rezistencie na hormonálnu liečbu a aktiváciou estrogénového receptora (ER) nezávislou od estrogénu. Cielená liečba inhibítormi PI3K a mTOR kombinovaná s hormonálnou liečbou dokázala zlepšiť senzitivitu na hormonálnu liečbu v bunkových kultúrach karcinómu prsníka (3, 4).

Aktivácia PI3K-AKT-mTOR signálnej dráhy nastáva aj pod vplyvom rôznych iných faktorov, medzi ktoré patrí aktivácia HER2, receptora pre fibroblastový rastový faktor 1 (FGFR1), alebo receptora pre inzulínu-podobný faktor 1 (IGF1R). Proteíny PI3K sa hromadia na plazmatickej membráne, čo vedie k fosforylácii PIP2 a vzniku PIP3. Akumulácia PIP3 na plazmatickej membráne pôsobí ako druhý posol a spúšťa signálnu kaskádu zahŕňajúcu aktiváciu AKT. Pod vply-



klinické dôkazy úzkej interakcie s dráhou PI3K patrili zistenia z klinickej štúdie fázy III BOLERO-2, ktoré preukázali zlepšenie prežívania bez progresie (PFS) u pacientok s HR+ karcinómom prsníka pri liečbe inhibítorom mTOR everolimom v kombinácii s aromatázovým inhibítorom (AI) exemestánom (18). Napriek minimálnej aktivite inhibítorov mTOR v monoterapii (častočne v dôsledku aktivácie kompenzačných dráh) (19, 20) výsledky poukázali na synergickú aktivitu pri duálnom zacielení na dráhy PI3K a ER (18). Pri ďalšom skúmaní selektívnych inhibítorov PI3K sa zistila adaptívna reakcia nádorov na liečbu, ktorá paradoxne aktivovala transkripciu sprostredkovanú ER a viedla k rezistencii na liečbu, pričom reakciu bolo možné zvrátiť pridaním endokrinnnej liečby (1, 21). Uvedeným mechanizmom inhibícia PI3K zvyšuje závislosť prežitia buniek od signálnych dráh hormonálnych receptorov nielen pri rakovine prsníka, ale aj pri karcinóme prostaty (22).

Mechanizmus interakcie signálnych dráh ER a PI3K sa vysvetlil pomocou identifikovania epigenetického regulátora – histónovej metyltransferázy KMT2D (23). Interakcia dráh prebieha oboma smermi, čiže upregulácia ER inhibíciou PI3K sprostredkuje rezistenciu na liečbu PI3K inhibítormi, ale aj, naopak, aktivácia PI3K je asociovaná s *de novo* získanou rezistenciou na endokrinnú liečbu. V tejto súvislosti sa ukázalo, že vyradenie PTEN alebo zvýšená regulácia onkogénov, ktoré aktivujú dráhu PI3K (napríklad HER2, IGF1R a AKT1), sprostredkovávajú rezistenciu na antiestrogénovú terapiu karcinómu prsníka (24). Spomínané mechanizmy predstavujú významnú časť oveľa komplexnejšej a vzájomne viacnásobne prepojenej interakcie signálnych dráh s pozitívnymi a negatívnymi spätnými väzbami (1). Pri HR+ nádoroch prsníka je táto interakcia zodpovedná za neúčinnosť terapie, ktorá je zameraná len na jednu z týchto dráh, a dala logický základ dizajnu štúdií s kombinovanou liečbou.

### Možnosti inhibície PI3K signálnej cesty

Pan-PI3K inhibítory ako napríklad buparlisib, pictilisib, PX-866, CH5132799 a SF1126 inhibujú katalytickú aktivitu všetkých štyroch izoformami PI3K triedy

I PI3K $\alpha$  (kódovaných PIK3CA), PI3K $\beta$  (kódovaných PIK3CB), PI3K $\gamma$  (kódovaných PIK3CG) a PI3K $\delta$  (kódované PIK3CD). V predklinických modeloch kombinácia buparlisibu a fulvestrantu znížila rast nádoru v modeli karcinómu prsníka rezistentného na everolimus (25, 26). V klinických štúdiách s buparlisibom, napríklad štúdie Breast Cancer Clinical Evaluation (BELLE) 2 a 3, pacientky síce dosiahli predĺženie prežívania bez progresie, ktoré bolo signifikantné, avšak nie klinicky významné (27, 28). Pri značnej toxicite preparátov (najmä gastrointestinálna toxicita, hepatotoxicita a zmeny duševného stavu – napríklad depresia a úzkosť) bola expozícia obmedzená na dva mesiace liečby. Napriek sľubným výsledkom v predklinických modeloch sa ďalší klinický vývoj väčšiny pan-PI3K inhibítorov pozastavil z dôvodu nedostatočnej účinnosti, toxicity a absencie biomarkerov ako prediktorov citlivosti alebo rezistencie.

Pri ďalšom skúmaní potenciálu PI3K inhibítorov bolo kľúčové zmiernenie toxicity režimov a vývoj izotypovo-špecifických inhibítorov so širším terapeutickým oknom a vyššou účinnosťou. Ukázalo sa, že tieto podmienky by mohli spĺňať inhibítory izoformami pri PIK3CA-mutovaných nádoroch v monoterapii alebo kombinácii s endokrinnou liečbou.  $\beta$  inhibítory PI3K ako taselisib v kombinácii s fulvestrantom síce dokázali predĺženie PFS, ktoré bolo významné, avšak nie klinicky významné (5, 6). Na druhej strane sa ukazuje, že inhibítory špecifické pre  $\alpha$  izoformu umožňujú podanie vo vyššom, farmakologicky aktívnom dávkovaní s menšou a manažovateľnou toxicitou (2, 28). Kombinovaná liečba fulvestrantom a špecifickým PI3K $\alpha$  inhibítorom alpelisibom dosiahla jasný a klinicky významný prínos u pacientok s HR+, HER2- karcinómom prsníka s mutáciou PIK3CA, čo viedlo k schváleniu kombinácie FDA (24. 5. 2019) a EMA (27. 7. 2020) (29, 30).

### Alpelisib

Alpelisib je perorálny  $\alpha$ -špecifický inhibítor PI3K, ktorý selektívne inhibuje p110 $\alpha$  približne 50-krát silnejšie ako iné izoformy (5). PIK3CA mutované nádory vykazovali citlivosť na alpelisib v predklinických modeloch (31) aj v klinickej štúdií

fázy I u pacientov s pokročilými solídnyimi nádormi (2). V štúdií fázy IB u pacientok s výrazne predliečeným PIK3CA mutovaným, HR+ pokročilým karcinómom prsníka viedla kombinácia liečby alpelisib plus fulvestrant k úplnej alebo čiastočnej odpovedi v 29 % prípadov. Hyperglykémia a makulopapulárny raš patrili medzi najčastejšie nežiaduce účinky liečby 3. a 4. stupňa (2). Tieto zistenia viedli k dizajnu randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej štúdií fázy III SOLAR-1 (Clinical Studies of Alpelisib in Breast Cancer 1), ktorá hodnotila účinnosť a bezpečnosť liečby alpelisibom v kombinácii s fulvestrantom u postmenopauzálnych žien a mužov s HR+, HER2- pokročilým (lokoregionálne rekurentným alebo metastatickým) karcinómom prsníka, ktorých ochorenie progredovalo na liečbe inhibítorom aromatázy (v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 alebo bez neho) (5). Do štúdie bolo zaradených 572 pacientov, ktorí sa stratifikovali podľa prítomnosti mutácie PIK3CA. Pacienti boli randomizovaní do ramena s liečbou alpelisib 300 mg plus fulvestrant verzus placebo plus fulvestrant. Medián veku pacientov predstavoval 63 rokov, pričom 49,7 % pacientov malo dokázanú prítomnosť metastáz v pečeni a/alebo pľúcach. V ramene kombinovanej liečby s alpelisibom sa dosiahlo štatisticky významné zlepšenie PFS – 11,0 mesiacov verzus 5,7 mesiaca pri monoterapii fulvestrantom, s odhadovaným 35 % znížením rizika progresie ochorenia alebo úmrtia. Efekt liečby bol konzistentný v prospech ramena s alpelisibom bez ohľadu na prítomnosť pľúcnych alebo pečenných metastáz. U 6 % pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu inhibítorom CDK4/6, bol pomer rizík (hazard ratio, HR) 0,48 (95 % IS: 0,17; 1,36), medián PFS bol 1,8 mesiaca (95 % IS: 1,7; 3,6) v ramene placebo plus fulvestrant a 5,5 mesiaca (95 % IS: 1,6; 16,8) v ramene s alpelisibom plus fulvestrant. U pacientov bez potvrdenej mutácie PIK3CA sa nepozoroval žiadny prínos v PFS (5) (tabuľka 1, obrázok 2).

Klinická štúdia fázy II BYLieve má za úlohu posúdiť efektívnosť alpelisibu práve v skupine pacientov, ktorí progredovali na hormonálnej liečbe s pridaním inhibítora CDK4/6, keďže v štúdií SOLAR-1 bol zaradený nízky počet takto predliečených pacientov (6 %).

Vzhľadom na dosiahnuté výsledky pri HR+ karcinóme prsníka (5) sa v prebiehajúcich klinických štúdiách hodnotí efektivita alpelisibu aj pri ostatných podskupinách karcinómu prsníka, kde sa vyskytujú mutácie PIK3CA. Mutácie sú prítomné aj z 25 – 40 % pacientov s TNBC, pričom sa popisuje korelácia mutácií PIK3CA s expresiou androgénnych receptorov a apokrinným fenotypom nádoru. Zaujímavé je, že mutácie PIK3CA boli pozorované častejšie pri metastatických TNBC, ktorých pôvodná histológia z primárneho nádoru bola HR+ (61 %) (12).

### Ďalšie inhibítory PI3K signálnej cesty

Aktuálny rozsah poznatkov umožňuje identifikovanie ďalších možných biologických cieľov aj v nadväznom pokračovaní tejto dôležitej proliferlačnej kaskády. Ako prvé sa dostali do bežnej klinickej praxe mTOR inhibítory everolimus a temsirolimus (deriváty rapamycínu). Ako monoterapia boli tieto inhibítory schválené v liečbe karcinómu obličky, avšak s obmedzenou aktivitou, pravdepodobne v dôsledku aktivácie kompenzačných mechanizmov, ktoré sa podieľajú na vnútornej a adaptívnej rezistencii (20). V diagnóze HR+ karcinómu prsníka sa potvrdila efektivita everolimu v kombinácii s exemestánom (18).

Ďalšími klinicky skúmanými preparátmi boli kompetitívne inhibítory mTOR kinázy, ktoré sú účinné proti mTORC1 aj mTORC2 a inhibujú aktiváciu AKT. Aj tieto však pri monoterapii dosiahli len malú klinickú aktivitu (19).

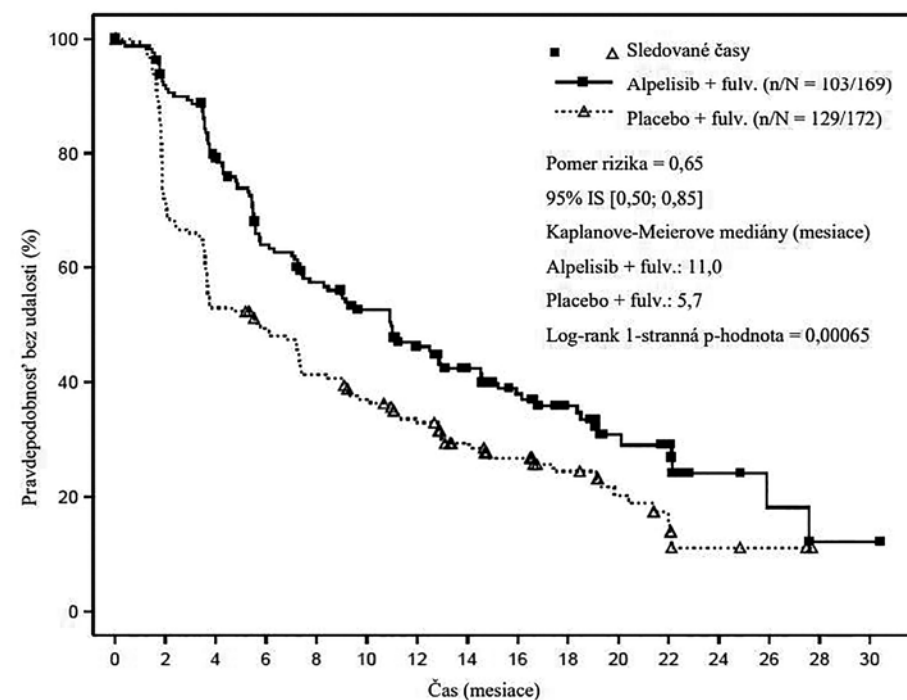
Selektívne inhibítory AKT proteínov, ktoré bránia aktivácii mTORC1 a následnej kaskády, boli skúšané pri solídnych nádoroch rôzneho pôvodu (33). Aktivačné mutácie AKT sa vyskytujú približne u 7 % pacientok s karcinómom prsníka (34). Napriek tomu, že sú tieto mutácie menej časté ako mutácie PI3K, môžu takisto viesť k aktivácii signálnej dráhy. Klinická štúdia fázy II poukázala na potencionálny benefit pridania pan-AKT inhibítora kapivaser-tibu k fulvestrantu u pacientok s HR+ nádorom prsníka rezistentným na liečbu AI v zmysle predĺženia PFS (35). Uvedená kombinácia je aktuálne ďalej skúmaná v klinickej štúdiu fázy III (36).

**Tabuľka 1.** Súhrn výsledkov účinnosti (skupina s mutáciami PIK3CA) na základe výsledkov štúdie FIII SOLAR-1 z SPC (39)

	alpelisib + fulvestrant (n = 169)	placebo + fulvestrant (n = 172)
<i>Údaje na základe primárnej analýzy údajov s dátumom ukončenia zberu údajov 12. júna 2018</i>		
<b>Medián prežívania bez progresie ochorenia (PFS) (mesiace, 95 % IS)</b>		
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim <sup>#</sup>		
Skupina s mutáciami PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 – 14,5)	5,7 (3,7 – 7,4)
Pomer rizika (95 % IS)	0,65 (0,50 – 0,85)	
p-hodnota	0,00065	
Hodnotenie zaslepenou nezávislou revíznou komisiou <sup>**</sup>		
Skupina s mutáciami PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 – 16,8)	3,7 (2,1 – 5,6)
Pomer rizika (95 % IS)	0,48 (0,32 – 0,71)	
p-hodnota	N/A	
<i>Údaje na základe druhej predbežnej OS analýzy s dátumom ukončenia zberu údajov 30. septembra 2019</i>		
<b>Medián prežívania bez progresie ochorenia (PFS) (mesiace, 95 % IS)</b>		
Rádiologické hodnotenie skúšajúcim <sup>#</sup>		
Skupina s mutáciami PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 – 14,5)	5,7 (3,7 – 7,4)
Pomer rizika (95 % IS)	0,64 (0,50 – 0,81)	
p-hodnota	N/A	
<b>Celkové prežitie (OS) (mesiace, 95 % IS)</b>		
Skupina s mutáciami PIK3CA (N=341)	40,6 (32,2 – NE)	31,2 (26,8 – NE)
Hazard ratio (95 % CI)	0,77 (0,56 – 1,06)	
p-value	0,06	

Vysvetlivky: IS = interval spoľahlivosti; N = počet pacientov; N/A = neaplikovateľné; NE = nehodnotiteľné a p-hodnota je získaná z jednostranného stratifikovaného log-rank testu.  
<sup>#</sup> Podľa RECIST 1.1  
<sup>\*\*</sup> Na základe 50 % kontrolovaného prístupu

**Obrazok 2.** Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia v skupine s mutáciami PIK3CA na základe hodnotenia lokálneho skúšajúceho (39)



Duálne inhibítory PI3K a mTOR kinázy (napríklad PQR309, LY3023414 a PF-04691502) dosiahli aktivitu v predklinických modeloch a aktuálne sa skúšajú v klinických štúdiách tak v monoterapii, ako aj v kombinácii s inými biologikami.

Predklinické dáta a výsledky klinických štúdií skorších fáz poukazujú na sľubnú

aktivitu uvedených, ako aj ďalších molekúl, ktoré sú predmetom ďalšieho klinického skúšania. Vzhľadom na nepopierateľný význam aktivácie tejto signálnej cesty vo vývoji a ďalšej progresii karcinómu prsníka sa dá očakávať vývoj v tejto oblasti aj na úrovni identifikácie biomarkerov ako prediktorov citlivosti alebo rezistencie biologickej liečby.

**Tabuľka 2.** Súhrn aktuálne prebiehajúcich klinických štúdií s možnosťou náboru pacientok s HR+ lokálne pokročilým a/alebo metastatickým karcinómom prsníka s cieľom signálnej cesty PI3K/AKT/mTOR (36)

Skúšaná molekula	Číslo klinickej štúdie	Fáza klinickej štúdie	Populácia pacientok	Počet pacientok	Primárny cieľ	Sekundárny cieľ	Čas ukončenia (odhad)	Kontrolné rameno	Liečebné kombinácie
<b>GDC-0077</b>	NCT04191499	II a III	PIK3CA mutovaný, HR+, HER2- lokálne pokročilý a/alebo metastatický karcinóm prsníka s progresiou na adjuvantnej hormonálnej liečbe, resp. do 12 mesiacov po nej	400	PFS	počet odpovedí (RR), trvanie odpovede, OS a ďalšie	január 2025	áno	GDC-0077 + palbociklib + fulvestrant vs. placebo + palbociklib + fulvestrant
<b>Kopanisib</b>	NCT03803761	I a II	HR+, HER2- lokálne pokročilý a/alebo metastatický karcinóm prsníka po progresii na predchádzajúcej liečbe AI+ CDKI 4/6	66	Dávku limitujúca toxicita (DLT)	PFS, RR v poskupine so stratou PTEN, toxicita a iné	február 2021	nie	kopanisib + fulvestrant
	NCT03939897	I a II	HR+, HER2- karcinóm prsníka v IV. štádiu	194	Dávku limitujúca toxicita (DLT), PFS	RR, klinický benefit, OS, PFS v podskupinách podľa mutácií a ďalšie	november 2022	áno	fulvestrant + abemaciklib + kopanisib vs. fulvestrant + abemaciklib
<b>Ipatasertib</b>	NCT04060862	III	HR+, HER2- lokálne pokročilý inoperabilný a/alebo metastatický karcinóm prsníka po relapse alebo progresii na hormonálnej liečbe	370	PFS	RR, klinický benefit, OS a ďalšie	január 2026	áno	ipatasertib + palbociklib + fulvestrant vs. placebo + palbociklib + fulvestrant
	NCT03337724	II a III	HR+, HER2-; alebo trojito negatívny lokálne pokročilý a/alebo metastatický karcinóm prsníka nevhodný na hormonálnu liečbu	450	PFS	RR, trvanie odpovede, klinický benefit, OS, QoL (kvalita života) a ďalšie	december 2021	áno	ipatasertib + paklitaxel vs. placebo + paklitaxel
<b>Kapivasertib</b>	NCT04305496	III	HR+, HER2- lokálne pokročilý inoperabilný a/alebo metastatický karcinóm prsníka po rekurencii alebo progresii na liečbe AI	834	PFS	PFS v podskupinách podľa mutácií PIK3CA/AKT1/PTEN, OS, RR, trvanie odpovede, klinický benefit, QoL a ďalšie	júl 2024	áno	kapivasertib + fulvestrant vs. placebo + fulvestrant

## Diskusia

Optimálna sekvencia hormonálnej liečby HR+, HER2- karcinómu prsníka nie je jednoznačná. Závisí to od predchádzajúcej liečby v neo/adjuvantnej intencii, trvania liečebnej odpovede, rozsahu ochorenia s vplyvom na orgánové funkcie, preferencie pacienta a v neposlednom rade dostupnosti preparátov. Aktuálne možnosti zahŕňajú inhibítory aromatázy, resp. fulvestrant s prípadným pridaním inhibítora CDK4/6, resp. tamoxifén (37). Významným problémom klinickej praxe je rezistencia na hormonálnu liečbu. Vzhľadom na komplexnú interakciu signálnych dráh PI3K a ER vieme, že aktivácia PI3K/AKT/mTOR je spojená s rezistenciou na endokrinnú liečbu. Signálna dráha PI3K predstavuje atraktívny cieľ pri vývoji biologickej liečby. V tejto publikácii sme stručne sumarizovali podstatu fungovania kaskády, ako aj miesta, ktoré je potenciálne možné využiť ako ciele biologickej liečby. Uvedené

preparáty boli a sú predmetom predklinického a klinického výskumu, pričom je rozumné pacientkam ponúknuť zapojenie sa do aktuálne prebiehajúcich štúdií (tabuľka 2) (36). Medzi naše aktuálne liečebné možnosti na ovplyvnenie PI3K signálnej cesty schválené autoritami patrí indikácia everolimu v kombinácii s exemestánom u postmenopauzálnych pacientok s HR+, HER2- karcinómom prsníka bez prejavov viscerálnej krízy, po recidíve alebo progresii na nesteroidnom inhibítore aromatázy. Ďalšou možnosťou je indikácia alpelisibu v kombinácii s fulvestrantom v liečbe postmenopauzálnych žien a mužov s HR+, HER2- karcinómom prsníka, s potvrdenou mutáciou PIK3CA po progresii ochorenia na hormonálnej liečbe v monoterapii.

## Záver

Cielená biologická liečba na základe identifikácie mutácií v genóme nádoru predstavuje významný pokrok v onko-

logickej liečbe a mení pohľad onkológov na personalizáciu protinádorovej liečby v súčasnosti.

## Literatúra

- Vasan N, Toska E, Scaltriti M. Overview of the relevance of PI3K pathway in HR-positive breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(Suppl\_10):x3-x11.
- Juric D, Rodon J, Tabernero J, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase  $\alpha$ -selective inhibition with alpelisib (BYL719) in PIK3CA-altered solid tumors: results from the first-in-human study. *J Clin Oncol*. 2018;36:1291-9.
- Arthur LM, Turnbull AK, Renshaw L, et al. Changes in PIK3CA mutation status are not associated with recurrence, metastatic disease or progression in endocrine-treated breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;147(1):211-9.
- Ma CX, Crowder RJ, Ellis MJ. Importance of PI3-kinase pathway in response/resistance to aromatase inhibitors. *Steroids*. 2011;76(8):750-752.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
- Baselga J, Dent S, Cortés J, et al. Phase III study of taselisib (GDC-0032) + fulvestrant (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: Suppl:LBA 1006. abstract.

7. Shoman N, Klassen S, McFadden A, et al. Reduced PTEN expression predicts relapse in patients with breast carcinoma treated by tamoxifen. *Modern Pathol.* 2005;18(2):250-259.
8. Saal LH, Holm K, Maurer M, 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):2554-2559.
9. Perez-Tenorio G, Alkhorri L, Olsson B, 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):3577-3584.
10. Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, et al. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. *J Clin Oncol.* 2012;30(23):2919-2928.
11. Aleskandarany MA, Rakha EA, Ahmed MAH, et al. PIK3CA expression in invasive breast cancer: a biomarker of poor prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):45-53.
12. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-386.
13. Pang B, Cheng S, Sun SP, et al. Prognostic role of PIK3CA mutations and their association with hormone receptor expression in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4(1): 6255.
14. Liu YR, Jiang YZ, Zuo WJ, et al. PIK3CA mutations define favorable prognostic biomarkers in operable breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2014; 7:543-552.
15. Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Stemke-Hale K, et al. PI3K pathway mutations and PTEN levels in primary and metastatic breast cancer. *Mol Cancer Ther.* 2011;10(6):1093-1101.
16. Kirkegaard T, Witton CJ, McGlynn LM, et al. AKT activation predicts outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *J Pathol.* 2005;207(2):139-146.
17. Green KA, Carroll JS. Oestrogen-receptor-mediated transcription and the influence of co-factors and chromatin state. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(9):713-722.
18. Baselga J, Campono M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-529.
19. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science.* 2005;307(5712):1098-1101.
20. Altman JK, Plataniotis LC. An overview of the mTOR pathway as a target in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012; 16(5):481-9.
21. Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, et al. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7(283):283ra51.
22. Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell.* 2011;19(5):575-586.
23. Toska E, Osmanbeyoglu HU, Castel P, et al. PI3K pathway regulates ER-dependent transcription in breast cancer through the epigenetic regulator KMT2D. *Science.* 2017;355(6331):1324-1330.
24. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem.* 2001;276(13):9817-9824.
25. Miller TW, Balko JM, Fox EM, et al. ERalpha-dependent E2F transcription can mediate resistance to estrogen deprivation in human breast cancer. *Cancer Discov.* 2011;1(4):338-351.
26. Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):627-644.
27. Baselga J, Im SA, 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.
28. 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.
29. US Food and Drug Administration. FDA approves alpelisib for metastatic breast cancer. Dostupné na: [www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer](http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-alpelisib-metastatic-breast-cancer); navštívené október 2020.
30. European Medicines Agency, Piqray- Alpelisib. Dostupné na: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray); navštívené október 2020.
31. 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 Ther.* 2014;13:1117-29.
32. Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib + fulvestrant in patients with PIK3CA-mutated hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor + aromatase inhibitor: BYLieve study results. ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract 1006.
33. Hyman DM, Smyth LM, Donoghue MTA, et al. AKT inhibition in solid tumors with AKT1 mutations. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2251-2259.
34. Razavi P, Chang MT, Xu G, et al. The Genomic Landscape of Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancers. *Cancer Cell.* 2018;34(3):427-438.e6.
35. Jones RH, Casbard A, Carucci M, et al. Fulvestrant plus capivasertib versus placebo after relapse or progression on an aromatase inhibitor in metastatic, oestrogen receptor-positive breast cancer (FAKTION): a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):345-357.
36. Prebiehajúce klinické štúdie- dostupné na: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); navštívené november 2020.
37. European Medicines Agency, Piqray- Alpelisib. Dostupné na: [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/piqray); navštívené október 2020.
38. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; S0923-7534(20)42460-3.
39. Súhrn charakteristických vlastností lieku Alpelisib. Dostupné na: [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information\\_sk.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_sk.pdf); navštívené október 2020.
40. Hennessy BT, Smith DL, Ram PT, et al. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005 Dec;4(12):988-1004.

SK2011273602

**MUDr. Bela Mriňáková, PhD., MPH**  
 Onkologický ústav sv. Alžbety  
 Heydukova 10, 812 50 Bratislava  
 bela.mrinakova@ousa.sk