

# Doelgerichte therapie ER+/HER2- gemetastaseerd mamma carcinoom (mBC)

Prof. dr. Vivianne Tjan-Heijnen  
Medisch oncoloog, Maastricht UMC+  
27 november 2024



**ONCOLOGIE UPDATE 2024**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

## Disclosure

(Potentiële) belangenverstrengeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gilead, Novartis, E Lilly, AstraZeneca, Daiichi Sankyo</li><li>• E Lilly, Novartis</li><li>• Geen</li><li>• Geen</li></ul>

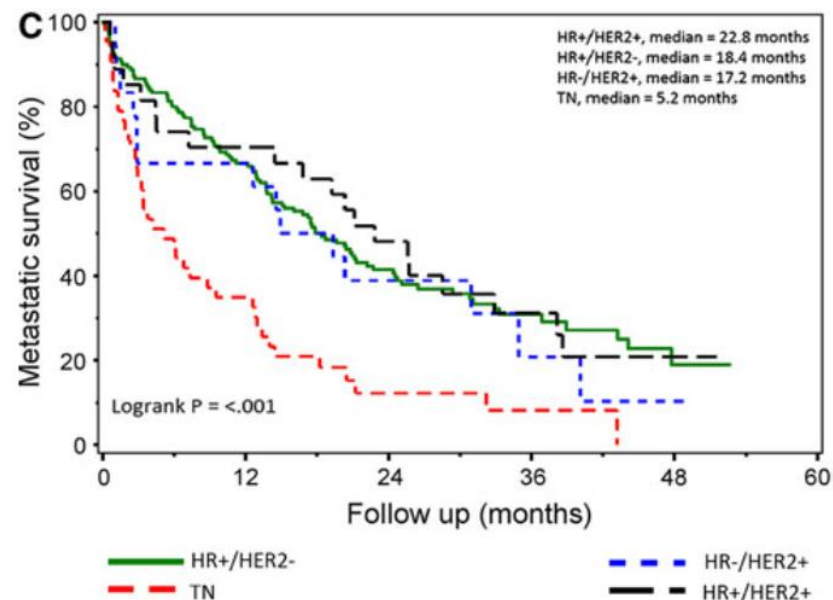
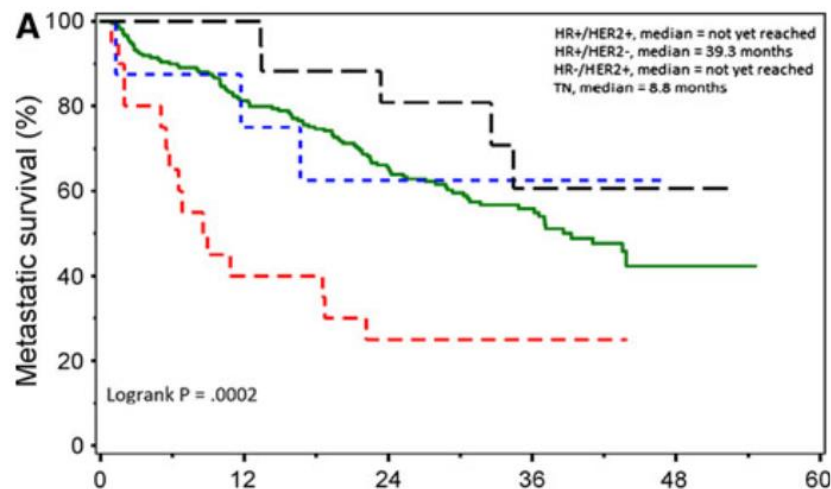


# ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Diagnose ER+/HER2- mBC

- Lokalisatie en aantal organen



SONABRE Registry  
cohort 2007-2009:

## HR+/HER2-

- Alleen  
botmeta's  
mOS >4 jaar

## HR+/HER2-:

- Multipele  
organen  
mOS <2 jaar

BCRT 2013; 141:507-514

# ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Diagnose ER+/HER2- mBC

- Lokalisatie en aantal meta's
- Systemische therapie eBC
- Ziektevrij interval

## ER+ ≠ hormoontherapie sensitief

1. Endocrien naïef ≈ hormoontherapie sensitief
2. Primair endocrien resistent (<2jr eBC, <6mnd mBC)
3. Secundair endocrien resistent (> 2 jr eBC, > 6 mnd mBC)
4. Endocrien ongevoelig

Let ook op PgR%, graad en/of Ki67: Luminal A / B-like

*ABC guideline, The Breast 2024; 76: 103756*

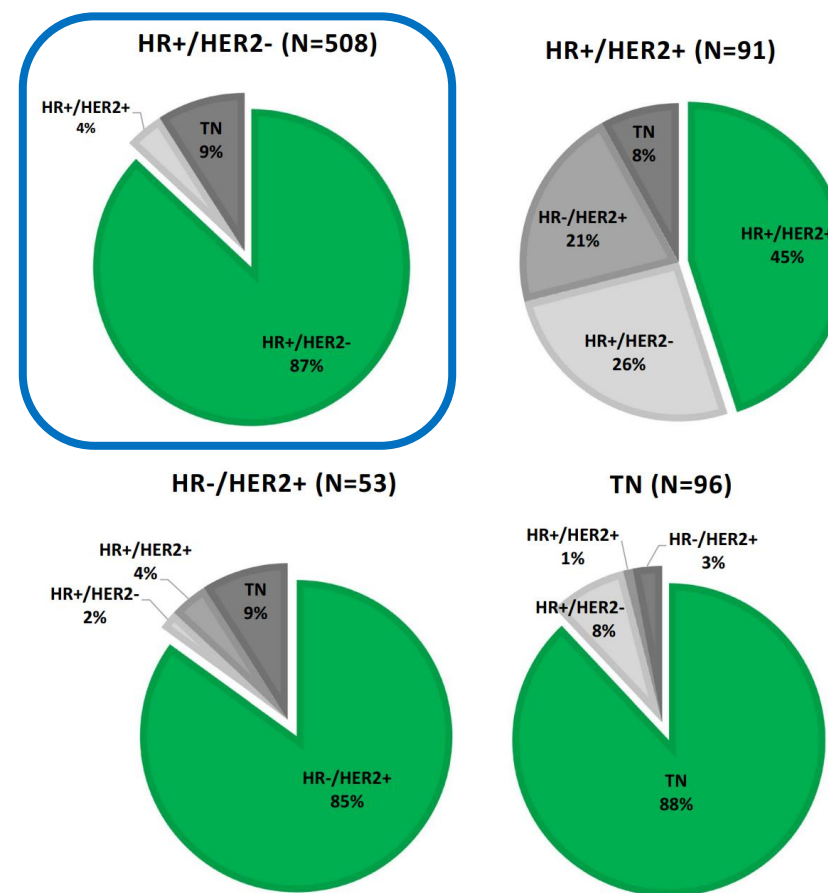
**ONCOLOGIE UPDATE 2024**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Diagnose ER+/HER2- mBC

- Lokalisatie en aantal meta's
- Systemische therapie EBC
- Ziektevrij interval
- PA bewijs meta mammacarcinoom
- 1:8 HR+/HER2- → HER2+ of TN

## SONABRE Registry



BRCT 2022; 192:331–342

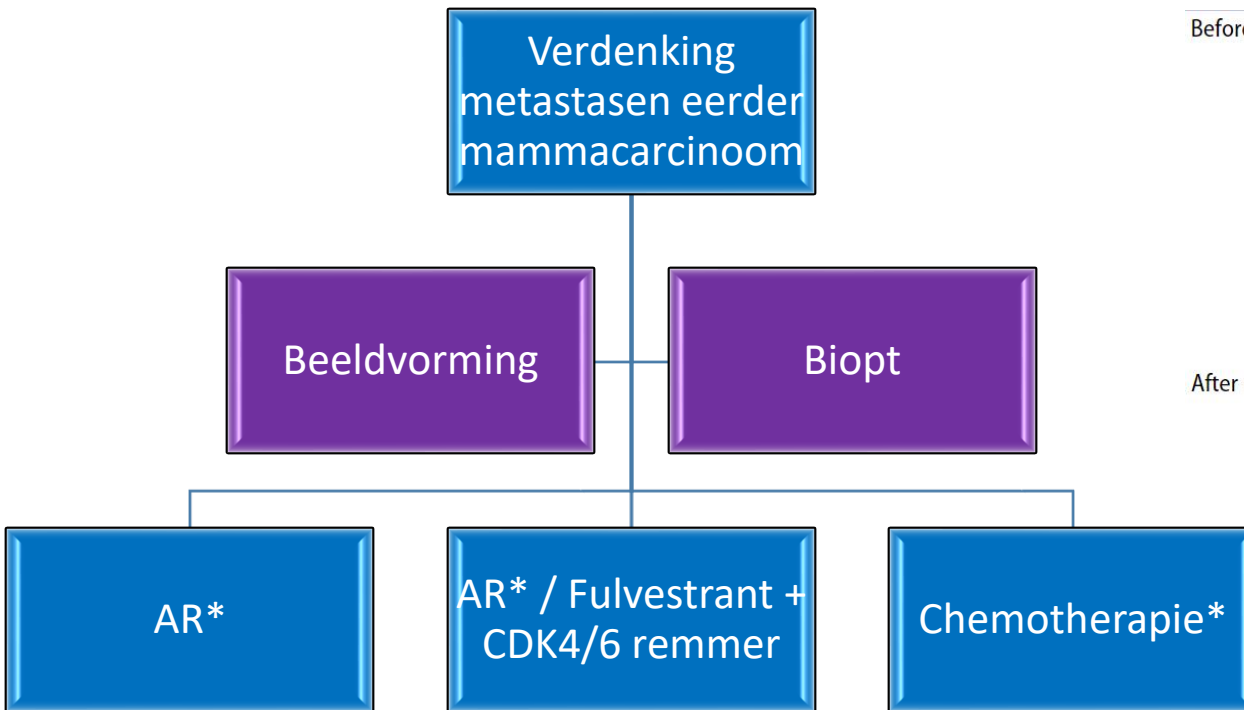


# ONCOLOGIE UPDATE 2024

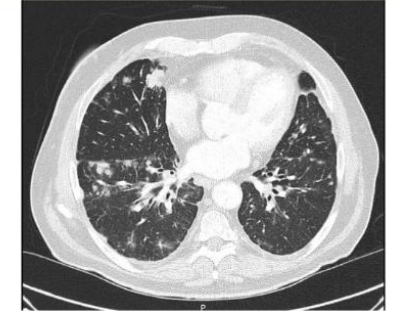
Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# 1<sup>e</sup> lijns therapie van ER+/HER2- mBC:

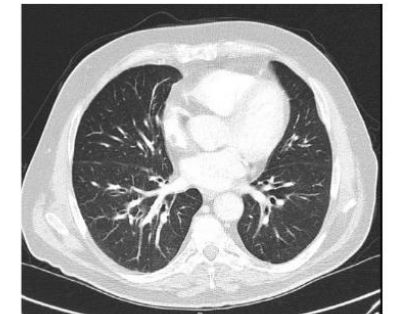
Chemotherapie zelden nodig, namelijk met CDK4/6i snel effect:



Before start of therapy



After 4 months of therapy



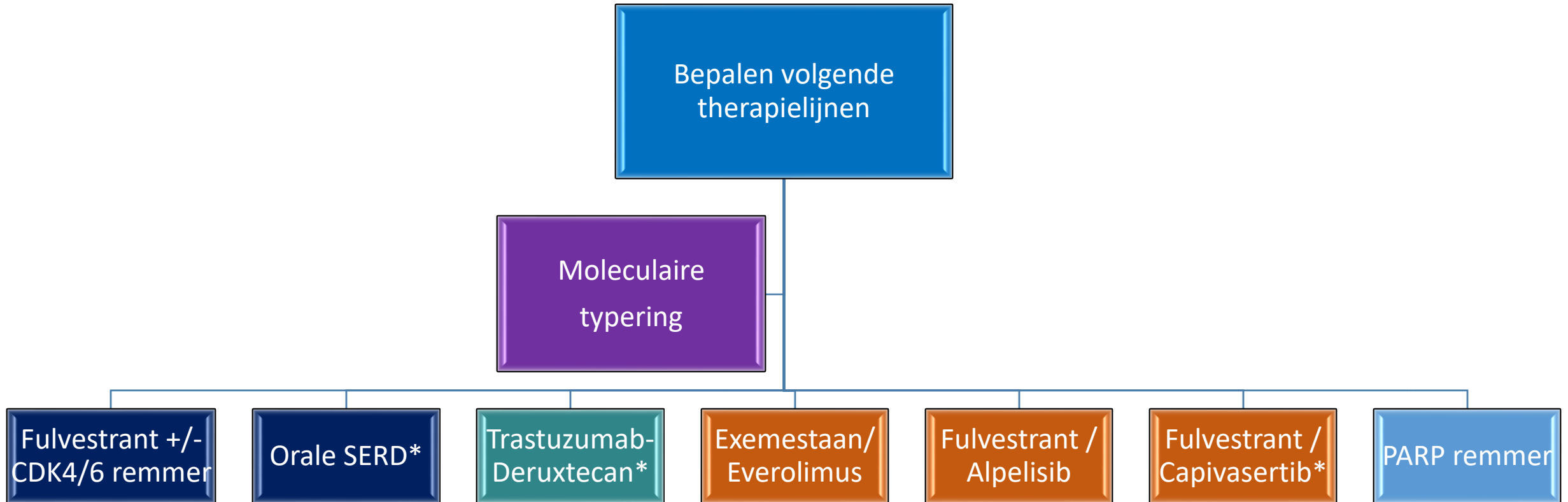
**\* Voor iedereen geldt: eierstokfunctie moet definitief zijn uitgeschakeld**

*J CHEMOTHERAPY 2024, VOL. 36, NO. 4, 343–350*

## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Progressie van ER+/HER2- mBC op 1<sup>e</sup> lijn therapie:



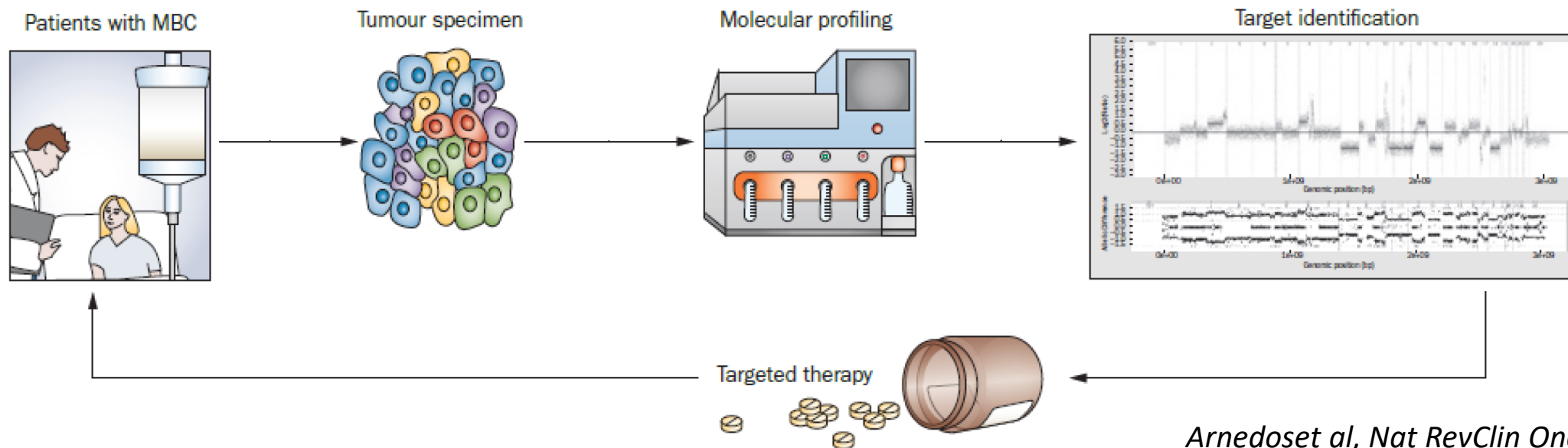
\* Nog niet beschikbaar / vergoed in NL

(chemotherapie en sacituzumab-govitecan nu even buiten beschouwing gelaten gezien ontbreken van biomarkers)

**ONCOLOGIE UPDATE 2024**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

Als we het mechanisme van progressie in een specifieke patiënt kunnen identificeren en blokkeren, dan zou de prognose moeten verbeteren



*Arnedo et al, Nat Rev Clin Oncol, 2015*

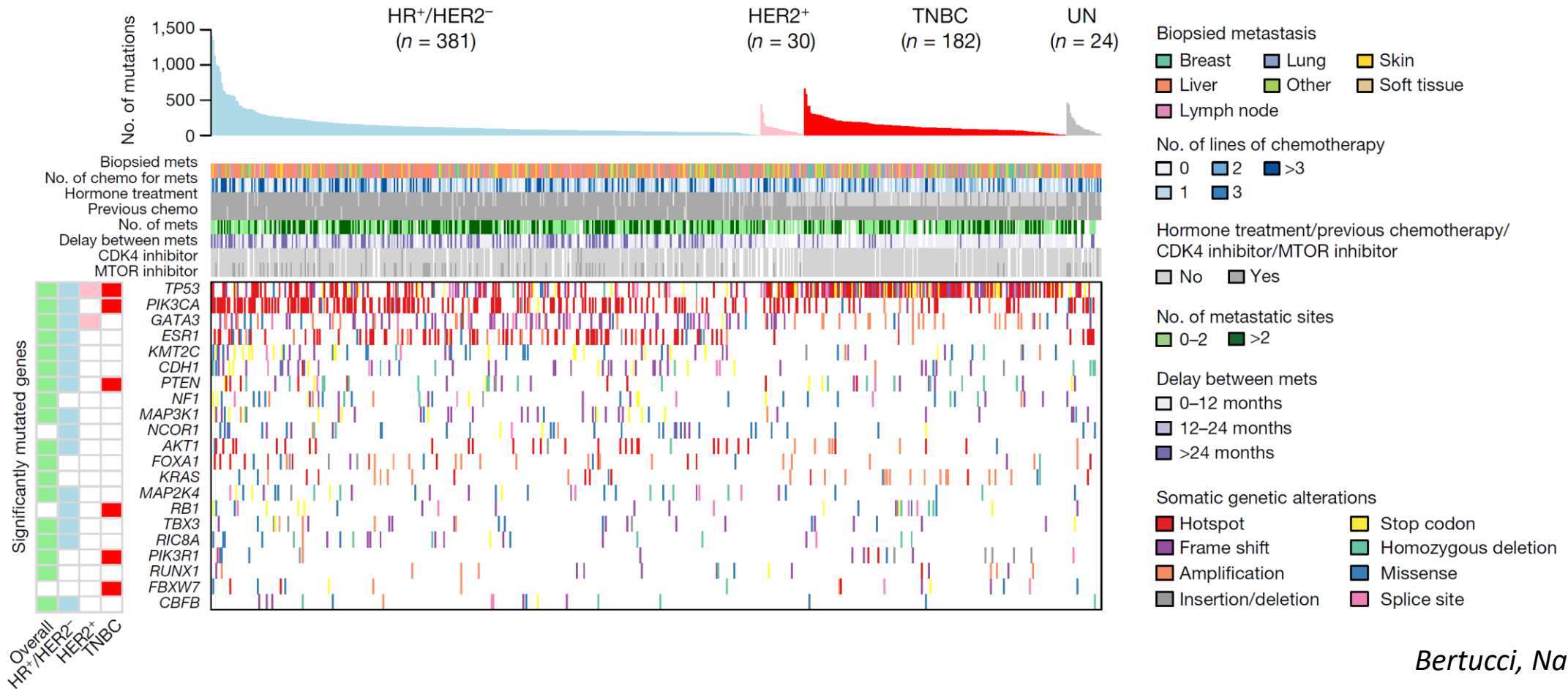


# ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie



# Somatische genveranderingen bij mBC



## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

**Table 3.** List of genomic alterations level I/II according to ESCAT in advanced breast cancer

Gene	Alteration	Estimated prevalence	ESCAT score	Drug class matched	References
ERBB2	Amplifications	15%-20%	IA	Anti-HER2 monoclonal antibodies HER2 TKIs Anti-HER2 ADCs	Baselga et al., <i>N Engl J Med</i> 2012 <sup>55</sup> Krop et al., <i>Lancet Oncol</i> 2014 <sup>56</sup> Lin et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>57</sup> Saura et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>58</sup> Rugo et al., <i>JAMA Oncol</i> 2021 <sup>59</sup>
	Hotspot mutations	4%	IIB	Pan-HER TKIs Anti-HER2 ADCs	Hyman et al., <i>Nature</i> 2018 <sup>51</sup> Smyth et al., <i>Cancer Discov</i> 2020 <sup>60</sup> Li et al., <i>Ann Oncol</i> 2023 <sup>61</sup>
PIK3CA	Hotspot mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC)	$\alpha$ -specific PI3K inhibitors*	André et al., <i>N Engl J Med</i> 2019 <sup>62</sup> Rugo et al., <i>Lancet Oncol</i> 2021 <sup>63</sup> Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 <sup>70</sup>
ESR1	Mutations	30%-40%	IA (ER-positive HER2-negative ABC resistant to AI)	SERDs	Bidard et al., <i>J Clin Oncol</i> 2022 <sup>64</sup> Bardia et al., <i>Cancer Res</i> 2023 <sup>65</sup>
BRCA1/2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	4%	IA	PARP inhibitors	Litton et al., <i>N Engl J Med</i> 2018 <sup>66</sup> Robson et al., <i>Eur J Cancer</i> 2023 <sup>67</sup>
	Somatic mutations	3%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>68</sup>
PTEN	Mutations/deletions	7%	I/II	AKT inhibitors	Schmid et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>69</sup> Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 <sup>70</sup>
AKT1	Mutations (p. E17K)	5%	I/II	AKT inhibitors	Kalinsky et al., <i>JAMA Oncol</i> 2021 <sup>71</sup> Turner et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 <sup>70</sup>
PALB2	Germline pathogenic/likely pathogenic variants	1%	IIB	PARP inhibitors	Tung et al., <i>J Clin Oncol</i> 2020 <sup>68</sup> Gruber et al., <i>Nat Cancer</i> 2022 <sup>72</sup>

Indien effectiviteit van doelgerichte therapie bewezen is op geleide van genetische verandering > ESCAT I / II

*Ann Oncol* 2024; 35: 588-606

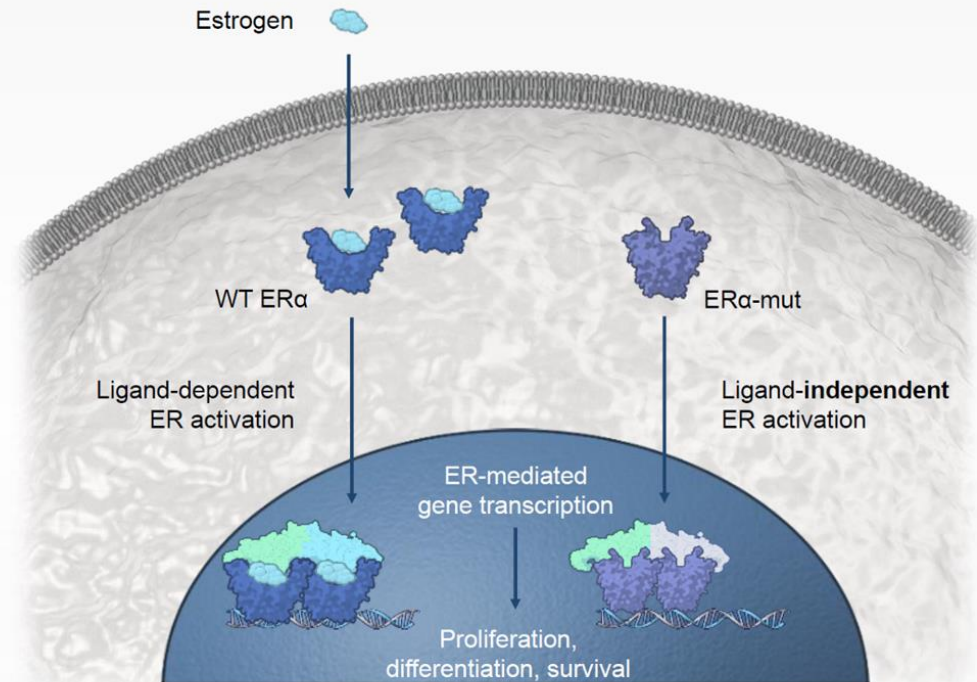


## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# ESR1-mut heeft invloed op ligandbinding

> rol voor SERD's (selectieve estrogen receptor downregulators)



Wild-type estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) is bound by the estrogen ligand, leading to ligand-dependent activation, coactivator recruitment, and downstream regulation of gene expression and associated cancer growth<sup>1</sup>

*ESR1*-mut predominantly occurs after ET in the metastatic setting resulting in ligand independent estrogen receptor activation and constitutive ER signaling<sup>1</sup>

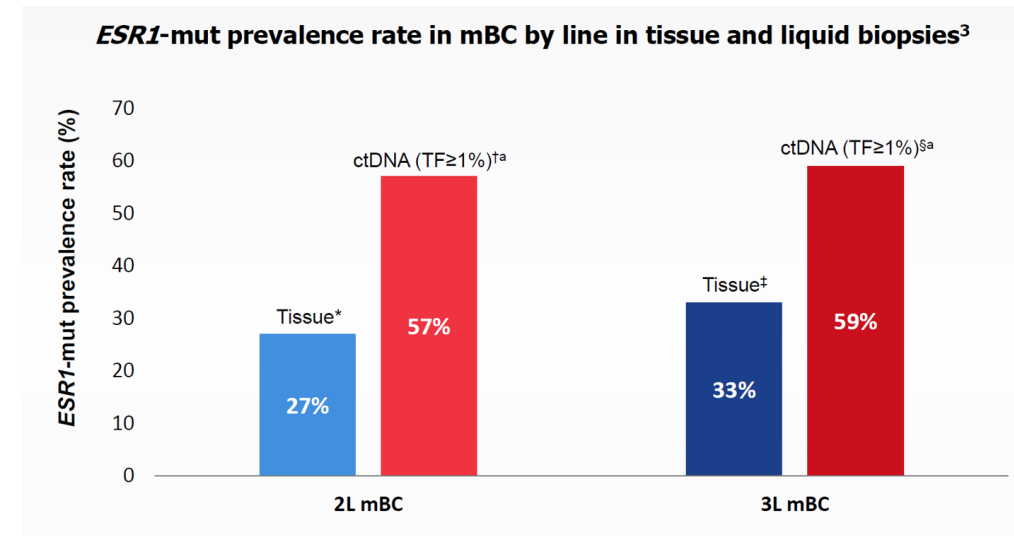
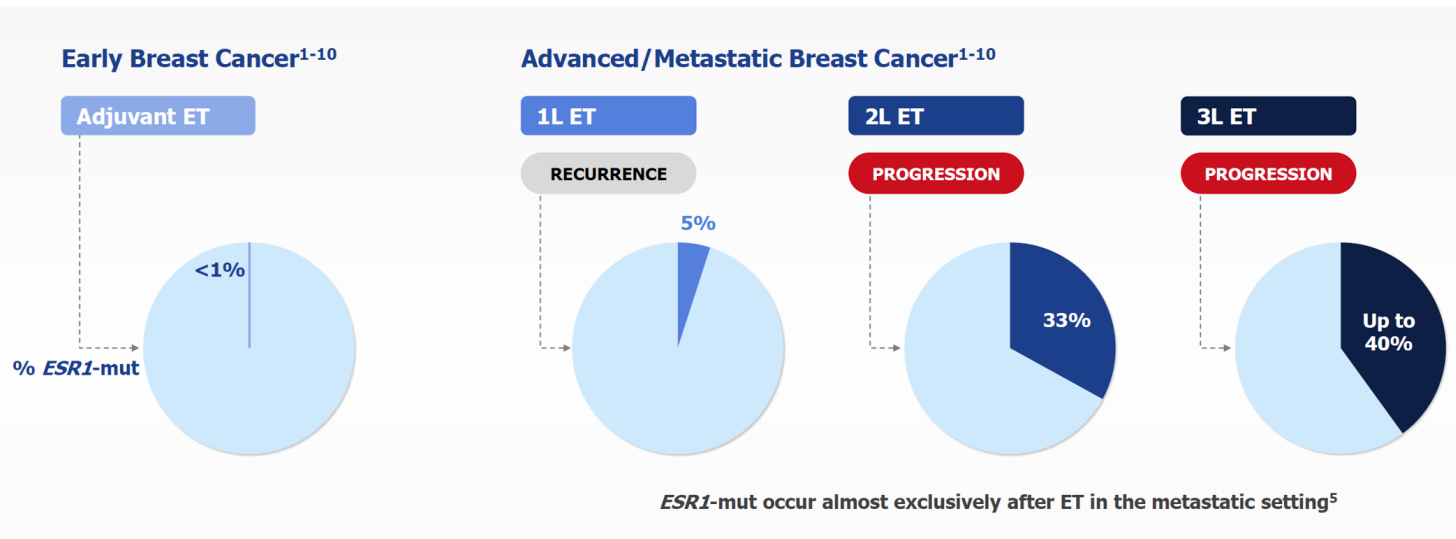
Figure adapted from Bardia A, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:1946-53.

## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# ESR1-mut ontstaan o.i.v. ET, met name AR (40%)

## ESR1-mut zijn subclonaal, heterogeen (tumor vs ctDNA)



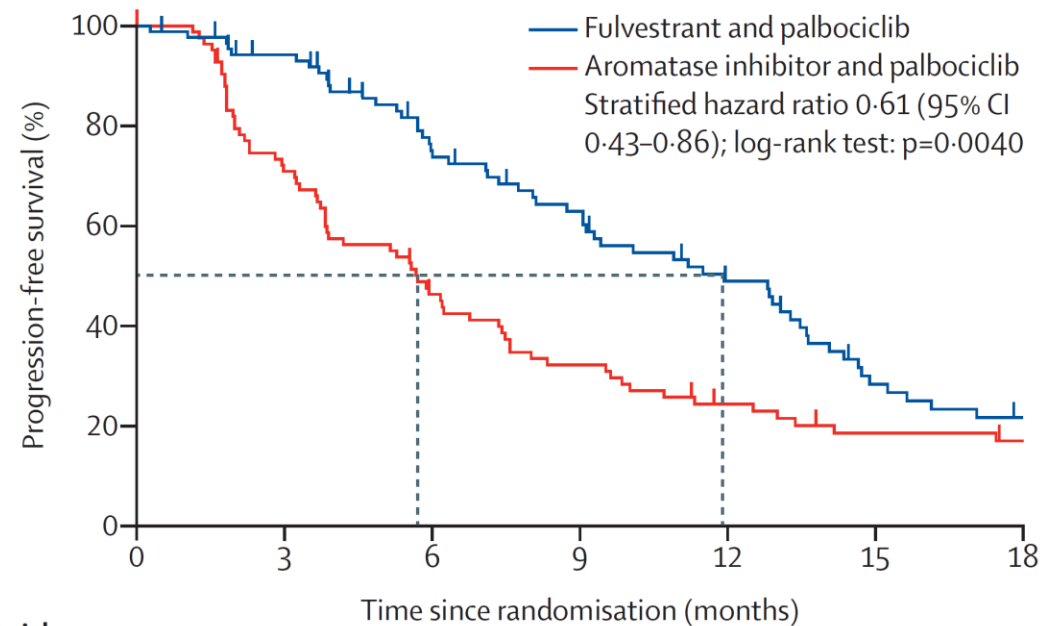
1. Clin Cancer Res. 2014;20:1757-1767. 2. Cancer Cell. 2018;33:173-186. 3. Breast Cancer Res. 2018;20:40. 4. Sci Transl Med. 2015;7(313):313ra182. 5. Breast Cancer Res. 2021;23(1):85. 6. Nat Genet. 2013;45(12):1439-1445. 7. J Clin Oncol. 2022;40:3246-3256. 8. Ann Oncol. 2023;34(suppl\_2):S334-S390. 9. Ann Oncol. 2023;34(suppl\_2):S334-S390. 10. Breast Cancer Res Treat. 2024. doi:10.1007/s10549-024-07376-w.



# ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# PADA-1 trial: switch van AR/Palbo naar Fulv/Palbo zodra ESR1mut+ in ctDNA, zonder RECIST 1.1 progressie



mPFS: 11.9 mnd versus 5.7 mnd  
 HR 0.61

	Number at risk (number censored)						
	0	3	6	9	12	15	18
Fulvestrant and palbociclib	88 (0)	78 (5)	57 (11)	46 (13)	32 (17)	17 (19)	12 (20)
Aromatase inhibitor and palbociclib	84 (1)	58 (2)	36 (4)	25 (4)	17 (6)	12 (7)	10 (8)

*Lancet Oncol* 2022; 23: 1367–77



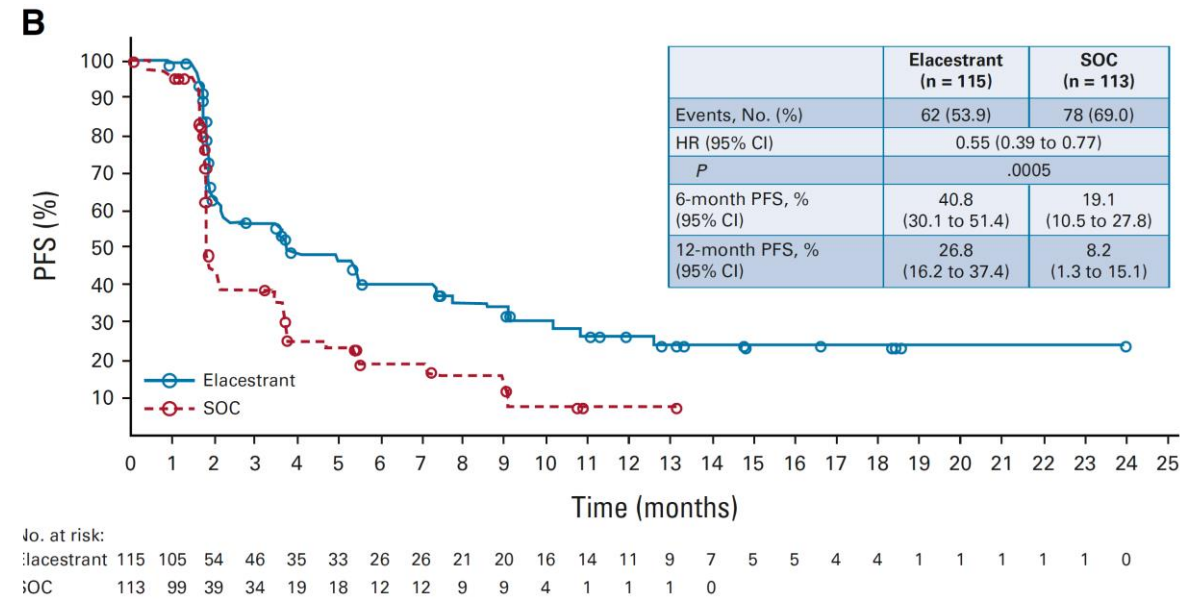
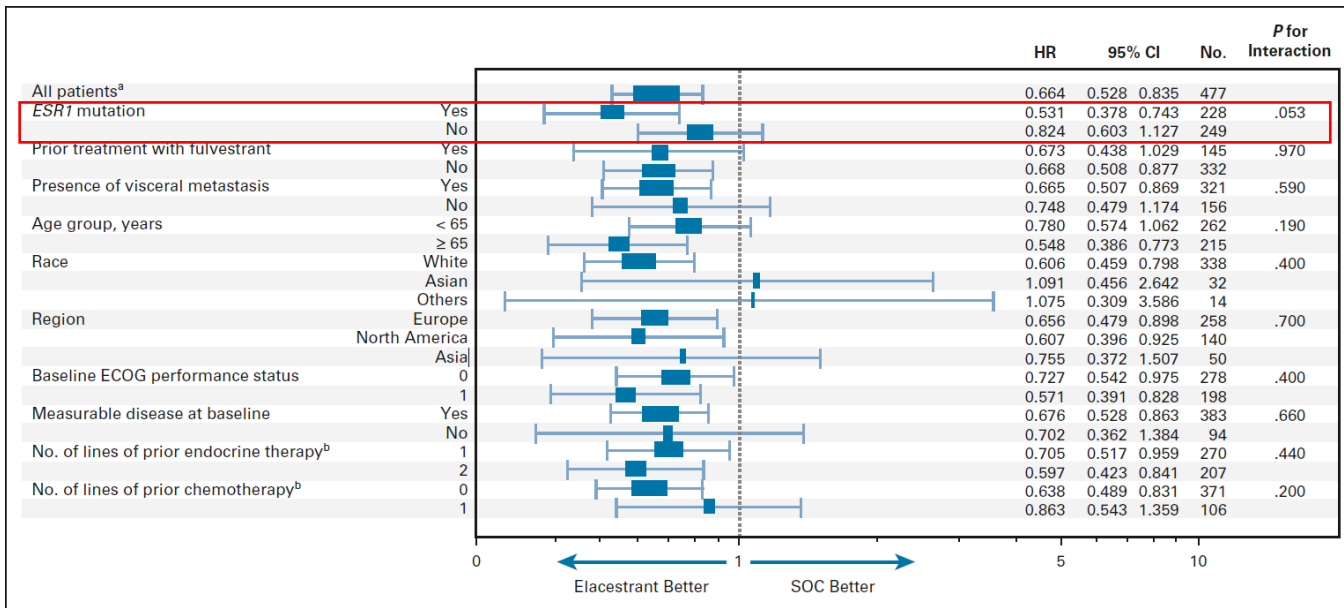
## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# Emerald studie: Elacestrant versus SOC na AR

Links: alle patiënten, subgroep analyses

Rechts: patiënten met ESR1-mut



*J Clin Oncol 2022; 40:3246-3256.*

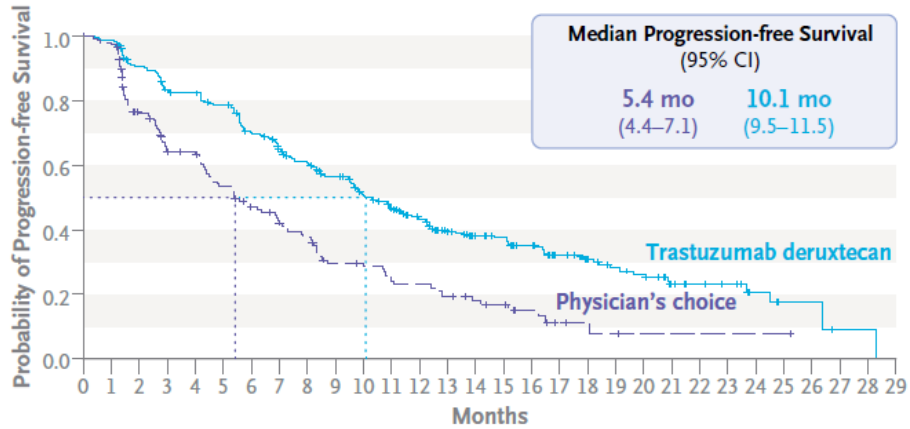


## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

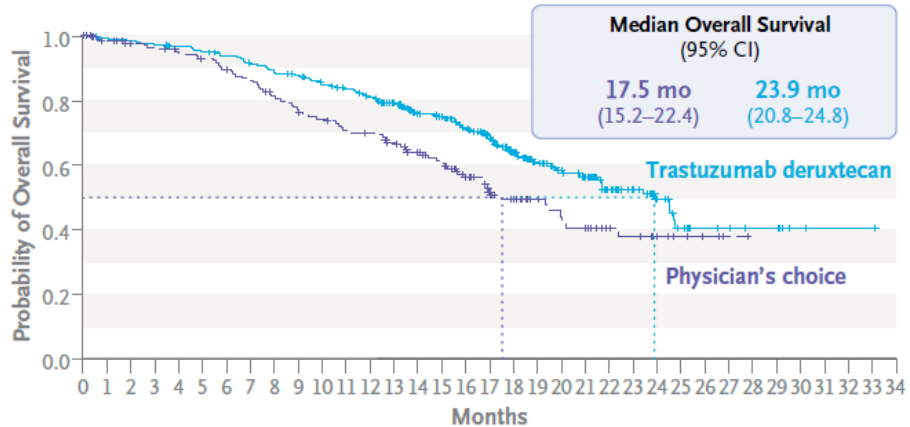
### Progression-free Survival in Hormone Receptor–Positive Cohort

HR for progression or death, 0.51; 95% CI, 0.40–0.64; P<0.001



### Overall Survival in Hormone Receptor–Positive Cohort

HR for death, 0.64; 95% CI, 0.48–0.86; P=0.003



*Destiny Breast 04: NEJM 2022, 387: 9-20*

## Trastuzumab-Deruxtecan

bij HER2-laag (IHC 1+/2+, zonder ISH amplificatie)

Spectrum of HER2 positivity according to ASCO/CAP guidelines

	IHC score	HER2 test interpretation	HER2 status	Spectrum of HER2 positivity
	0	No staining or incomplete and faint/barely perceptible membrane staining in $\leq 10\%$ of tumor cells	Negative	
	1+	Incomplete and faint/barely perceptible membrane staining in $>10\%$ of tumor cells	Low	
	2+	Weak-moderate complete membrane staining in $>10\%$ of tumor cells OR intense membrane staining in $\leq 10\%$ of tumor cells	ISH amplification?	
	3+	Complete and intense membrane staining in $>10\%$ of tumor cells	Positive	

*Virchows Archiv (2024) 484:3–14*

# ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

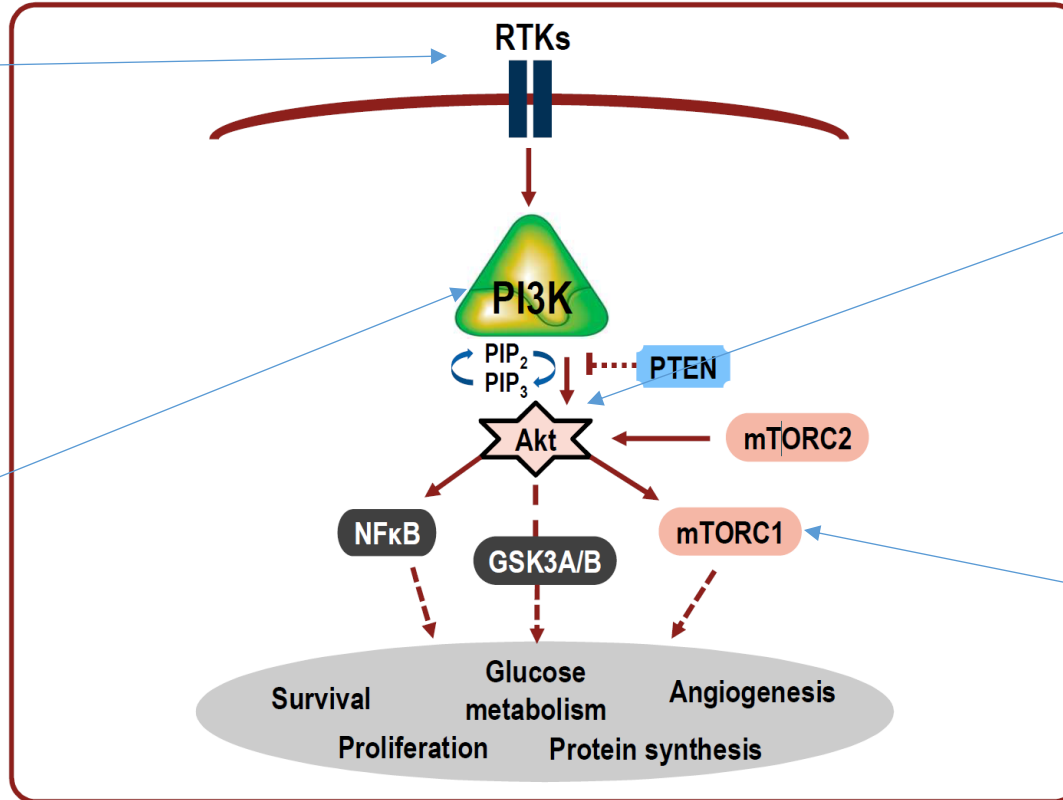
# PI3K-Akt-mTOR signaalpad: mutaties of activaties

## RTK:

EGFR, HER2, HER3,  
HER4, IGFR1, FGFR,  
..., ...

## PI3K

- PIK3CA mutatie



## AKT

- PIK3CA mutatie
- AKT mutatie
- PTEN mutatie

## mTORC1

1. Miller TW, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:4452-4461; 2. Saal LH, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7564-7569; 3. Hosford SR, Miller TW. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014;7:203-215; 4. Shaw RJ & Cantley LC. *Nature* 2006;441:424-430.

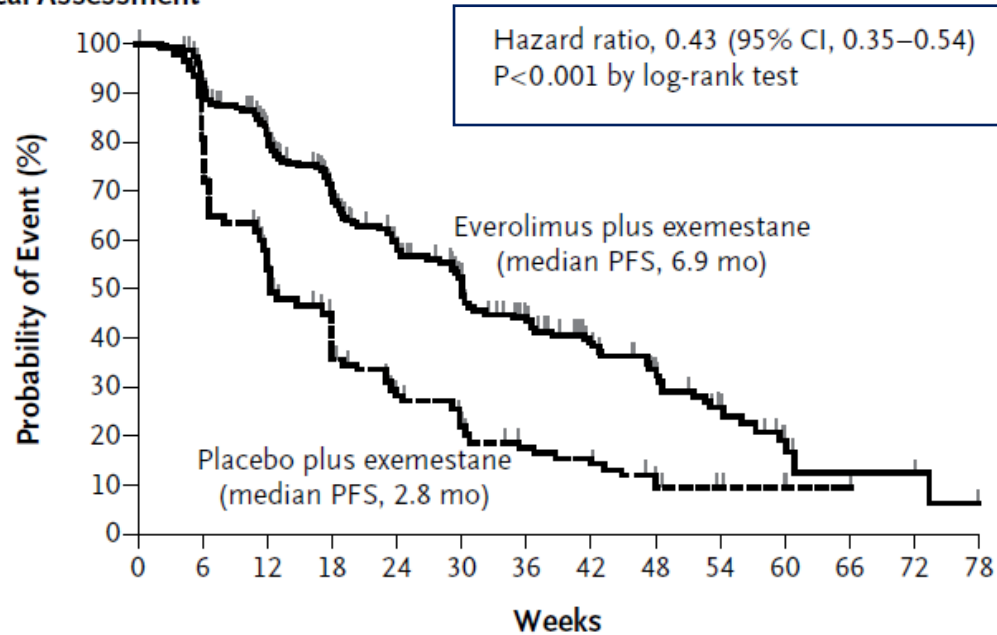
# ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie



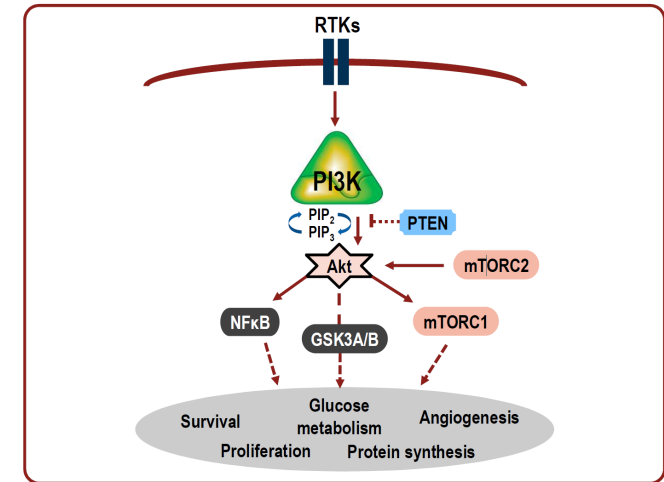
# BOLERO-2 trial: Exemestaan + /- Everolimus (mTORC1-remmer)

## A Local Assessment



### No. at Risk

Everolimus	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
Placebo	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0



1. Miller TW, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:4452–4461; 2. Saal LH, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7564–7569; 3. Hosford SR, Miller TW. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014;7:203–215; 4. Shaw RJ & Cantley LC. *Nature* 2006;441:424–430.

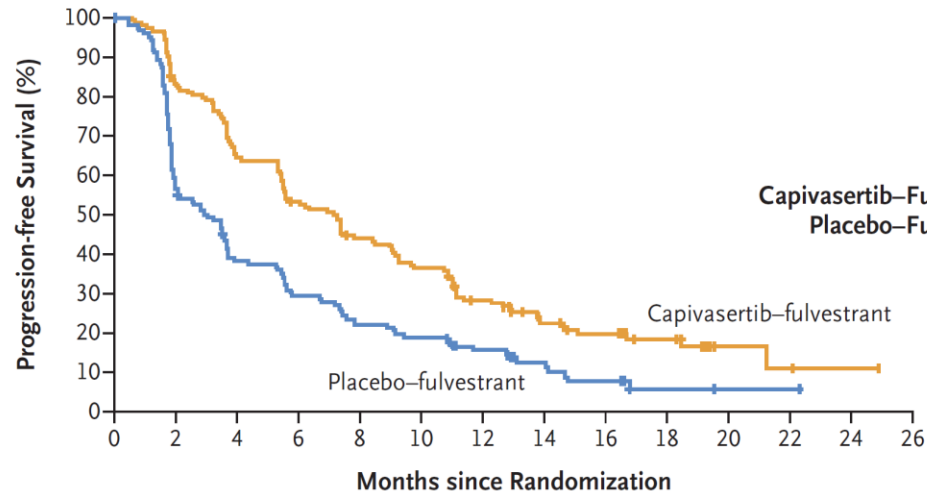
*Engl J Med* 2012;366:520-9.

# ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# CAPItello 291- trial: Fulvestrant +/- Capiivasertib (AKT-remmer)

B Patients with AKT Pathway–Altered Tumors

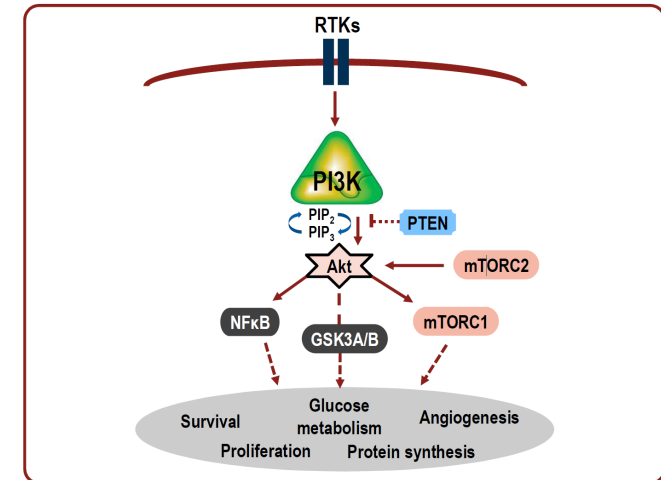


	No. of Patients	No. of Events	Median Progression-free Survival (95% CI) mo
Capiivasertib–Fulvestrant	155	121	7.3 (5.5–9.0)
Placebo–Fulvestrant	134	115	3.1 (2.0–3.7)

Adjusted hazard ratio for disease progression or death, 0.50 (95% CI, 0.38–0.65)  
P<0.001

No. at Risk

Capiivasertib–fulvestrant	155	127	99	80	65	54	38	26	21	12	3	2	1	0
Placebo–fulvestrant	134	77	48	37	28	24	17	11	6	2	1	1	0	0



1. Miller TW, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:4452–4461; 2. Saal LH, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7564–7569; 3. Hosford SR, Miller TW. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014;7:203–215; 4. Shaw RJ & Cantley LC. *Nature* 2006;441:424–430.

Met geactiveerd pad door PIK3CA, AKT of PTEN mutaties

- HR 0.50 (95%CI 0.38-0.65)

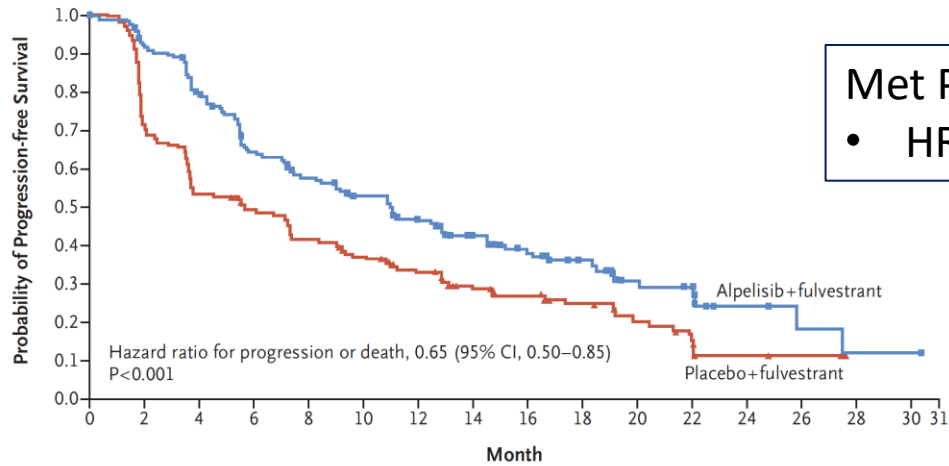
NEJM 2023, 388: 22: 2058-2070

## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# SOLAR-1 trial: 1<sup>e</sup>/2<sup>e</sup> L Fulv +/- Alpelisib (PI3K $\alpha$ -remmer) na AR

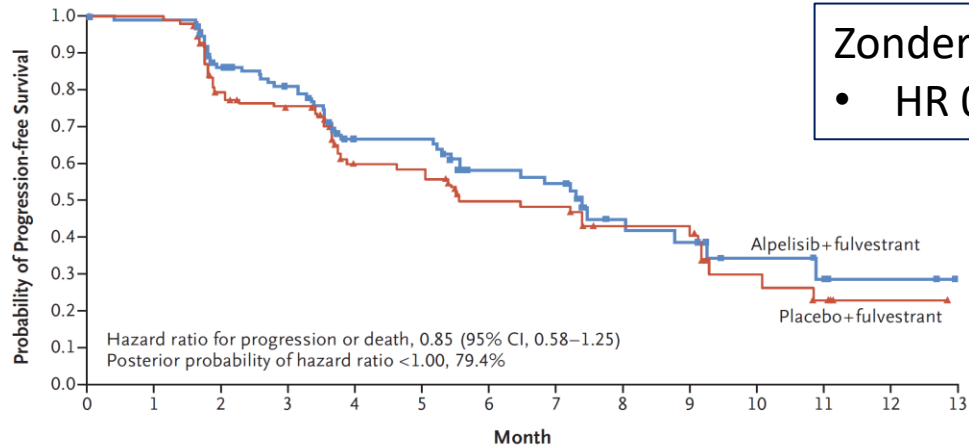
A Cohort with *PIK3CA*-Mutated Cancer



No. at Risk

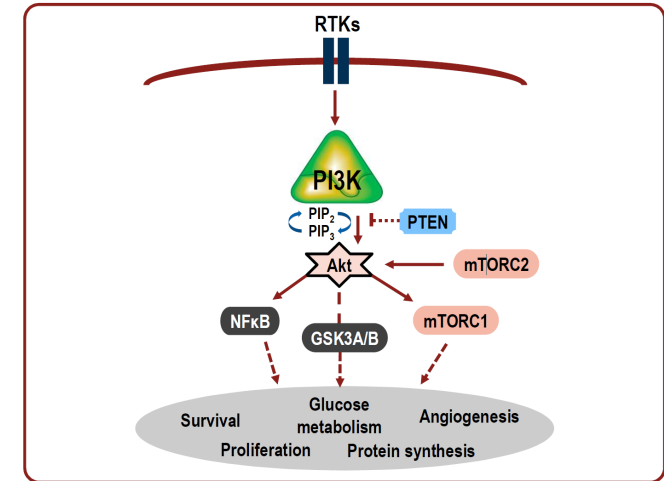
Alpelisib+fulvestrant	169	145	123	97	85	75	62	50	39	30	17	14	5	3	1	1	0
Placebo+fulvestrant	172	120	89	80	67	58	48	37	29	20	14	9	3	2	0	0	0

B Cohort without *PIK3CA*-Mutated Cancer



No. at Risk

Alpelisib+fulvestrant	115	110	86	76	48	48	31	29	14	12	7	5	3	0
Placebo+fulvestrant	116	110	79	72	43	42	31	30	20	20	8	5	1	0



1. Miller TW, et al. *J Clin Oncol* 2011;29:4452-4461; 2. Saal LH, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:7564-7569; 3. Hosford SR, Miller TW. *Pharmacogenomics Pers Med* 2014;7:203-215; 4. Shaw RJ & Cantley LC. *Nature* 2006;441:424-430.

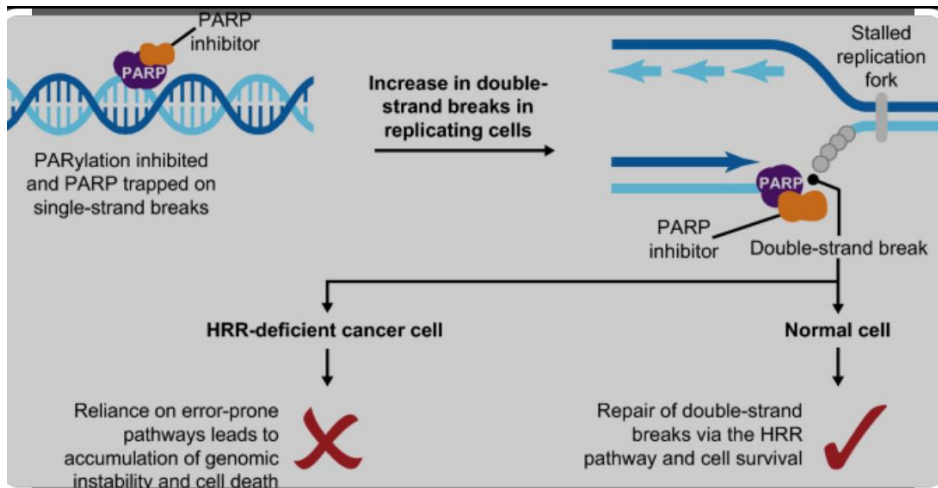
*N Engl J Med* 2019;380:1929-40.

## ONCOLOGIE UPDATE 2024

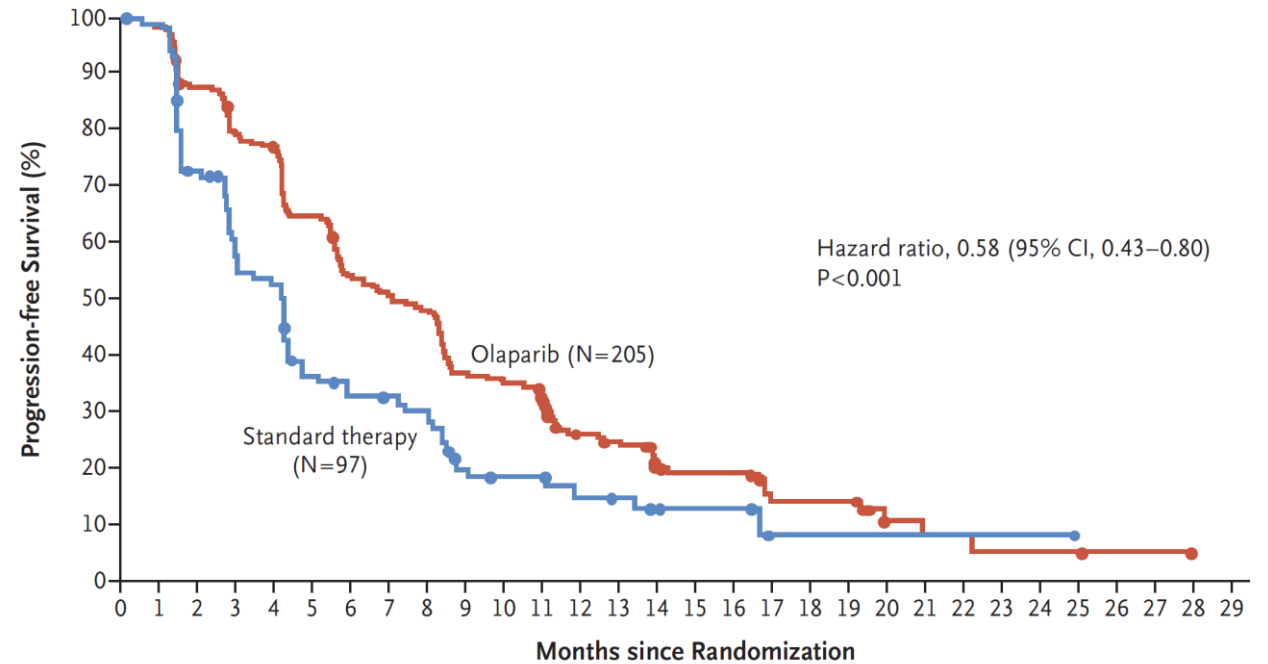
Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie

# PARPi bij gBRCA1/2-mut HER2- mBC (ook testen als fam-)

(\* sBRCA1/2-mut, g/sPALB2-mut: in NL niet vergoed)



A Progression-free Survival



No. at Risk

Olaparib	205	201	177	159	154	129	107	100	94	73	69	61	40	36	23	21	21	11	11	11	4	3	3	2	2	1	1	1	0
Standard therapy	97	88	63	46	44	29	25	24	21	13	11	11	8	7	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Robson, NEJM 2017;377:523-33.

## ONCOLOGIE UPDATE 2024

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie



# Take home message

## Doelgerichte therapie ER+/HER2- mBC

- ER+/HER2- mBC:
  - Analyse van mutaties is belangrijk bij het bepalen van de vervolghtherapie
- Momentum van moleculaire diagnostiek:
  - Bij progressie op 1e lijn (onder therapiedruk relevante afwijkingen bij 30-40% van patiënten)
  - Dus, analyses niet op oud archiefmateriaal verrichten
- Somatische mutaties:
  - NGS op weefsel of plasma
- Kiembaanmutaties:
  - Via DNA-first, ongeacht resultaat NGS-analyse in tumor



**ONCOLOGIE UPDATE 2024**

Predictieve diagnostiek voor immuun- en doelgerichte therapie