



Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker

Practopics-Plus 26-01-2024

Borstkliniek GZA Ziekenhuizen – Dienst Medische Oncologie

Dr. Kevin Punie – Medisch Oncoloog GZA

Laure de Man – Verpleegkundig Consulente Borstkliniek GZA

Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker



- Types borstkanker
- Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie adjuvante chemotherapie
- Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval
- Immunotherapie bij triple-negatieve borstkanker
- Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/BRCA2* mutaties
- Trends in supportieve zorg

Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker



- Types borstkanker
- Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie adjuvante chemotherapie
- Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval
- Immunotherapie bij triple-negatieve borstkanker
- Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/BRCA2* mutaties
- Trends in supportieve zorg

Types borstkanker

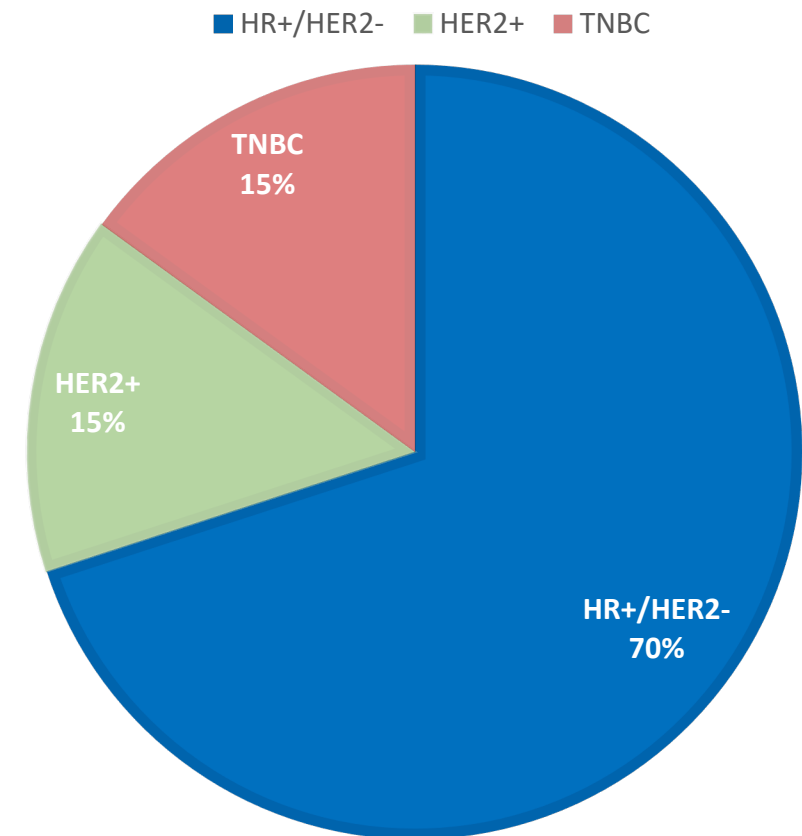


Oestrogeen
receptor

Progesterone
receptor

HER2
receptor

- Hormoonreceptor positief (HR+) / HER2 negatief (HER2-)
- HER2 positief (HER2+)
- Triple negatief (TNBC)



Types borstkanker

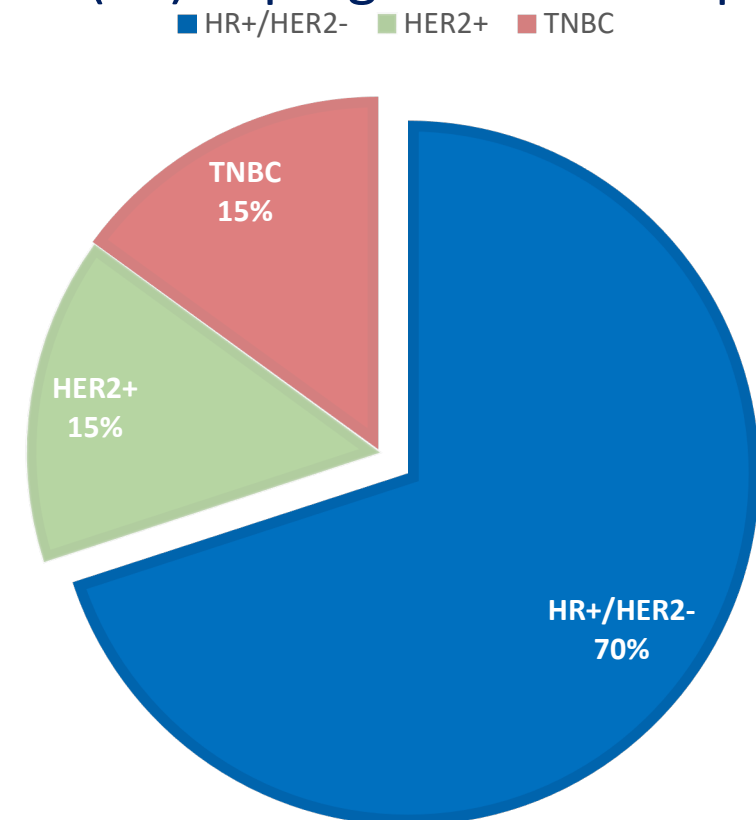


Oestrogeen
receptor

Progesterone
receptor

HER2
receptor

- **Hormoonreceptor positief (HR+) / HER2 negatief (HER2-)**
 - $\geq 1\%$ van de tumorcellen kleurt voor oestrogeen receptor (ER) of progesterone receptor (PR)
 - Voorspelt gevoeligheid aan antihormonale therapie
 - 1-10% aankleuring = ER zwak positief
 - In België +/- 70% van alle borstkankers
- **HER2 positief (HER2+)**
- **Triple negatief (TNBC)**



Types borstkanker

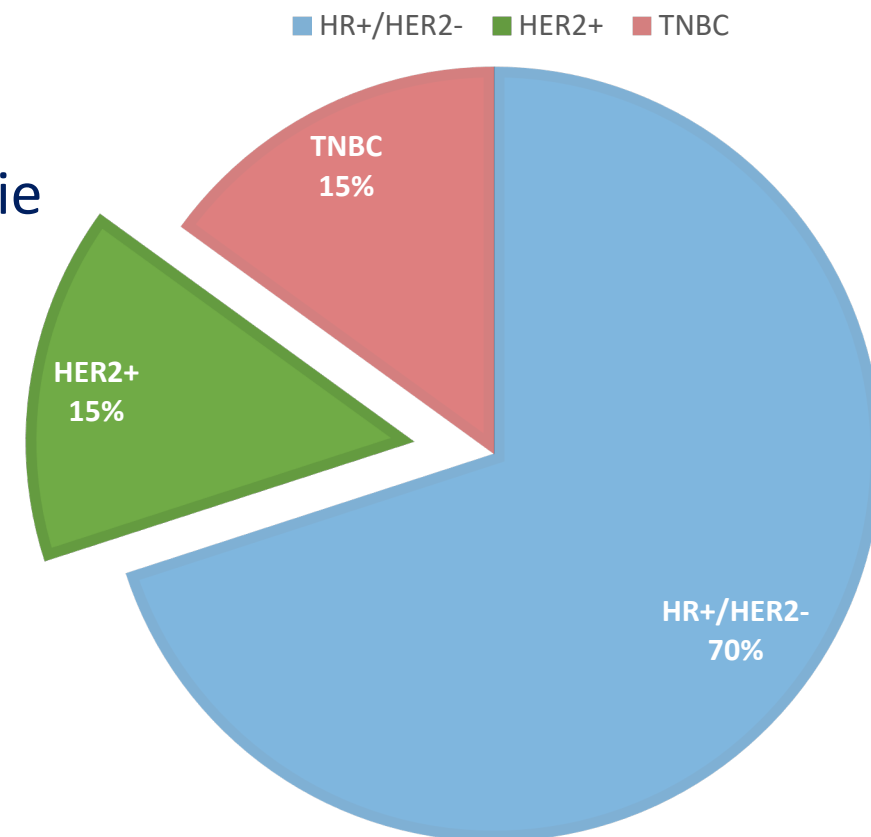


Oestrogeen
receptor

Progesterone
receptor

HER2
receptor

- HR+ / HER2-
- HER2 positief (HER2+)
 - HR+ (2/3) of HR- (1/3)
 - Voorspelt gevoeligheid aan anti-HER2 therapie
 - In België +/- 15% van alle borstkankers
- Triple negatief (TNBC)



Types borstkanker

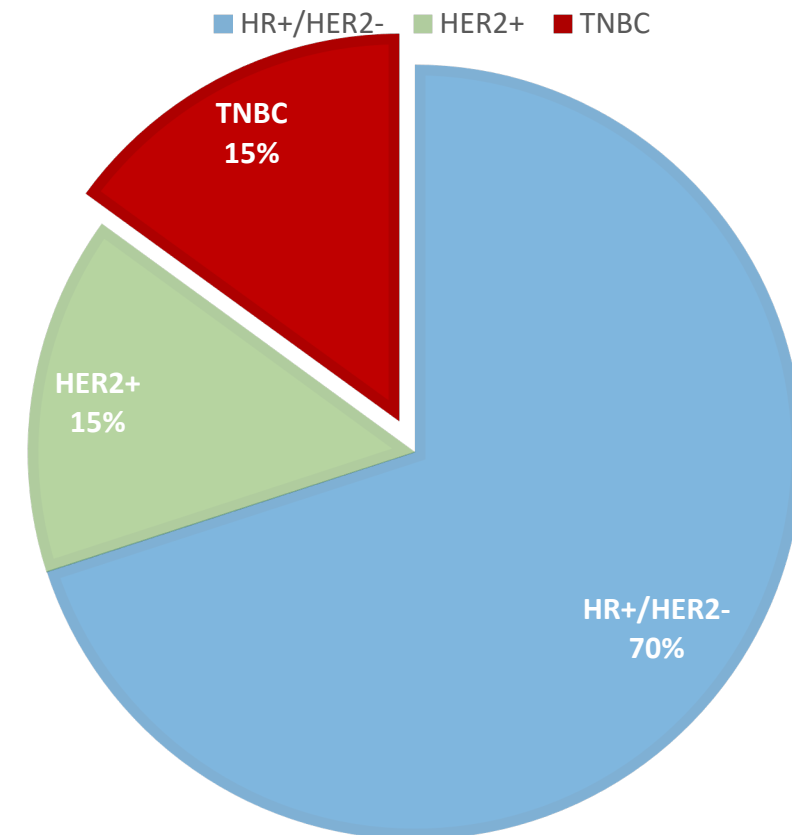


Oestrogeen
receptor

Progesterone
receptor

HER2
receptor

- HR+ / HER2-
- HER2+
- **Triple negatief (TNBC)**
 - HR- en HER2-
 - In België +/- 15% van alle borstkankers
 - Niet gevoelig aan antihormonale therapie en anti-HER2 therapie
 - Gevoeliger aan immuuntherapie



Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker



- Types borstkanker
- **Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie adjuvante chemotherapie**
- Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval
- Immunotherapie bij triple-negatieve borstkanker
- Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/BRCA2* mutaties
- Trends in supportieve zorg

Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Is chemotherapie nodig bij vroegtijdige borstkanker?

- Chemotherapie bij vroegtijdige borstkanker is altijd een preventieve behandeling om eventuele micrometastasen permanent uit te schakelen
- We kunnen de aanwezigheid van micrometastasen niet betrouwbaar aantonen of uitsluiten
- Als micrometastasen overleven geven ze aanleiding tot herval op afstand = ongeneeslijk
- Risicostratificatie = cruciaal

Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Benefit van chemotherapie (CT) bij vroegtijdige borstkanker verschilt sterk per subtype

- Triple-negatief en HER2+:
 - CT adjuvant (= na de operatie) te overwegen vanaf 5 mm (zonder klier aantasting)
 - CT adjuvant (= na de operatie) te adviseren vanaf 10 mm (zonder klier aantasting)
 - CT neoadjuvant (= voor de operatie) meestal vanaf 21 mm of bij klier aantasting
- Bij HER2+: altijd + gerichte anti-HER2 therapie
- Bij TNBC: soms + immunotherapie
- Winst van chemotherapie bij HER2+ en TNBC = belangrijk
 - Geen gebruik van genexpressieprofiel
- Grotere winst bij groter risico op herval
 - Minder intensieve chemotherapie-schema's bij lager risico

Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Bij HR+/HER2- is er vaak een randindicatie voor adjuvante chemotherapie

Bv. Te verwachten absolute overlevingswinst van $\sim 5\%$

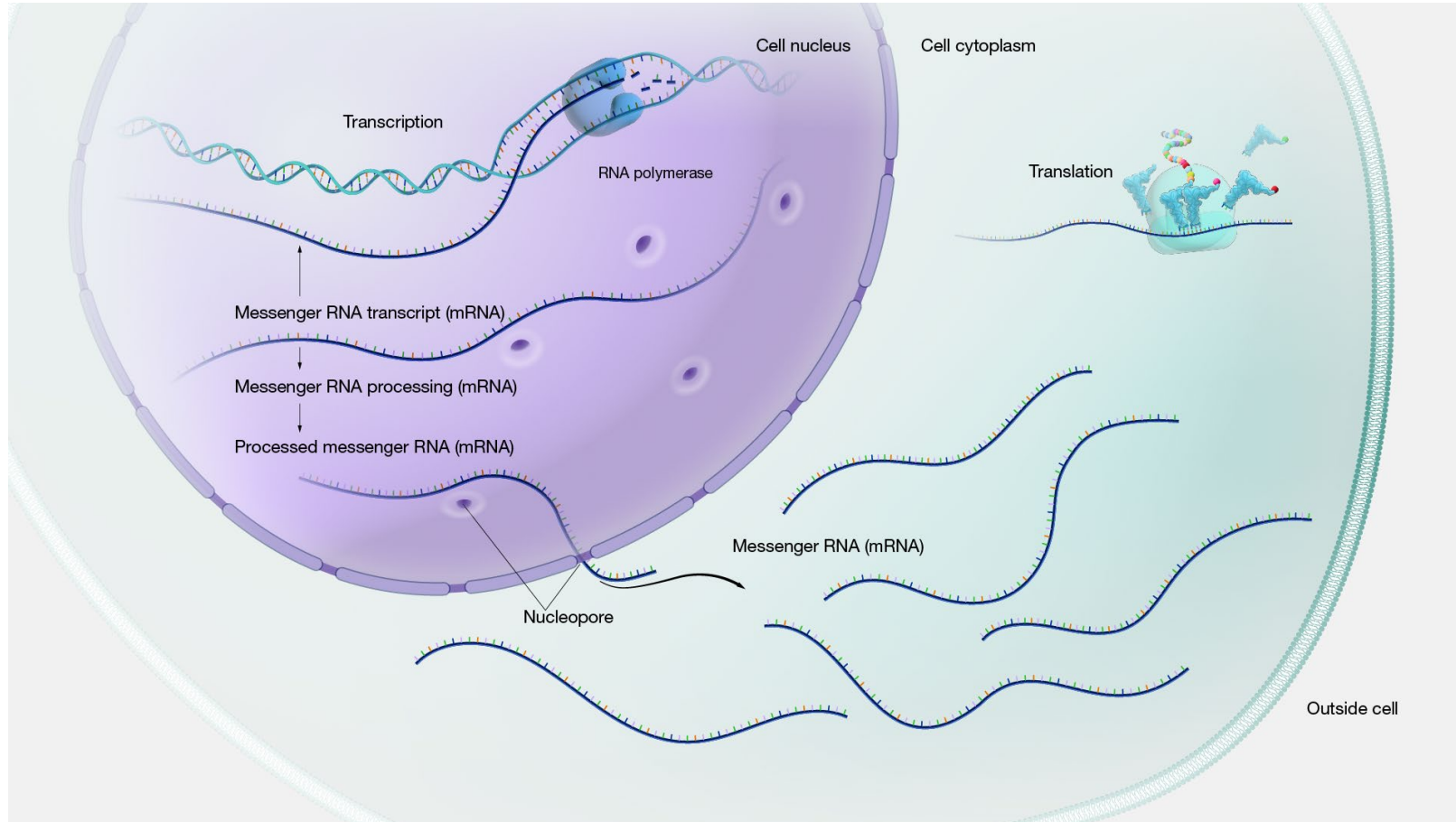
vs korte- en lange termijn impact van adjuvante chemotherapie

Overbehandeling is een groot probleem

***Betere predictie van chemotherapie-winst is cruciaal !
Te verwachten winst moet acceptabel zijn voor patiënt !***



Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Genexpressieprofiel gebeurt op tumorweefsel en is complex = kost tijd (weken)

Best gevalideerde genexpressieprofielen = MammaPrint en OncotypeDx

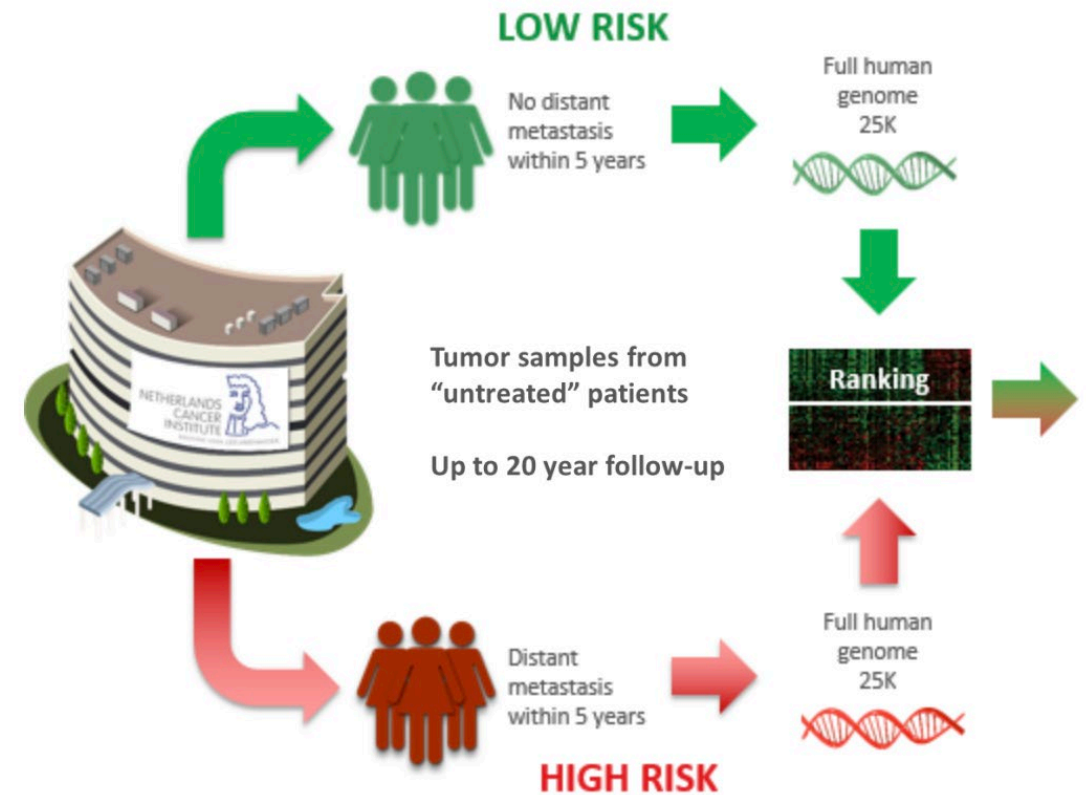
Enkel gevalideerd voor HR+/HER2- borstkanker, gelimiteerde terugbetaling = patiënt selectie

Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Uit een zoektocht naar betere voorspellers van individueel benefit van chemotherapie bleek **genexpressie sterk gerelateerd aan:**

- **Prognose:** lager risico = lagere kans op herval
- **Chemotherapie winst:** lager risico = lagere winst van chemotherapie

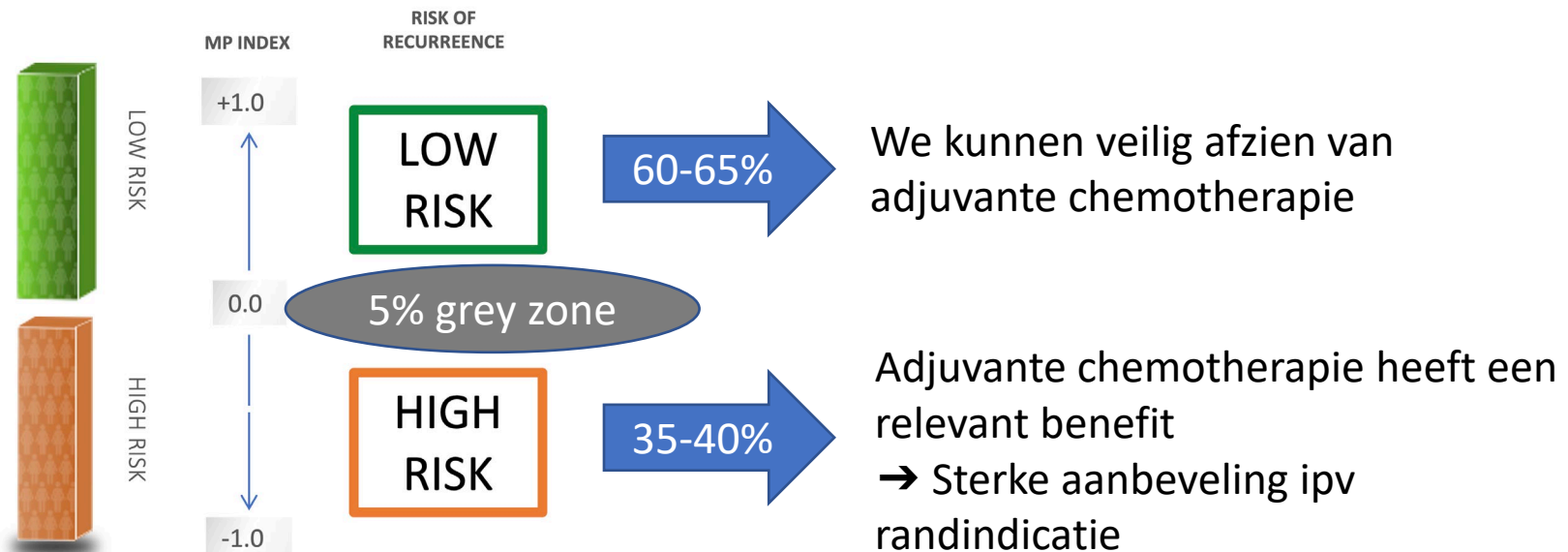


Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Bij **HR+/HER2-** tumoren ≤ 5 cm met max. 3 aangetaste klieren kan een genexpressieprofiel aangevraagd worden om de indicatie voor adjuvante chemotherapie beter in te schatten

- MammaPrint® Index



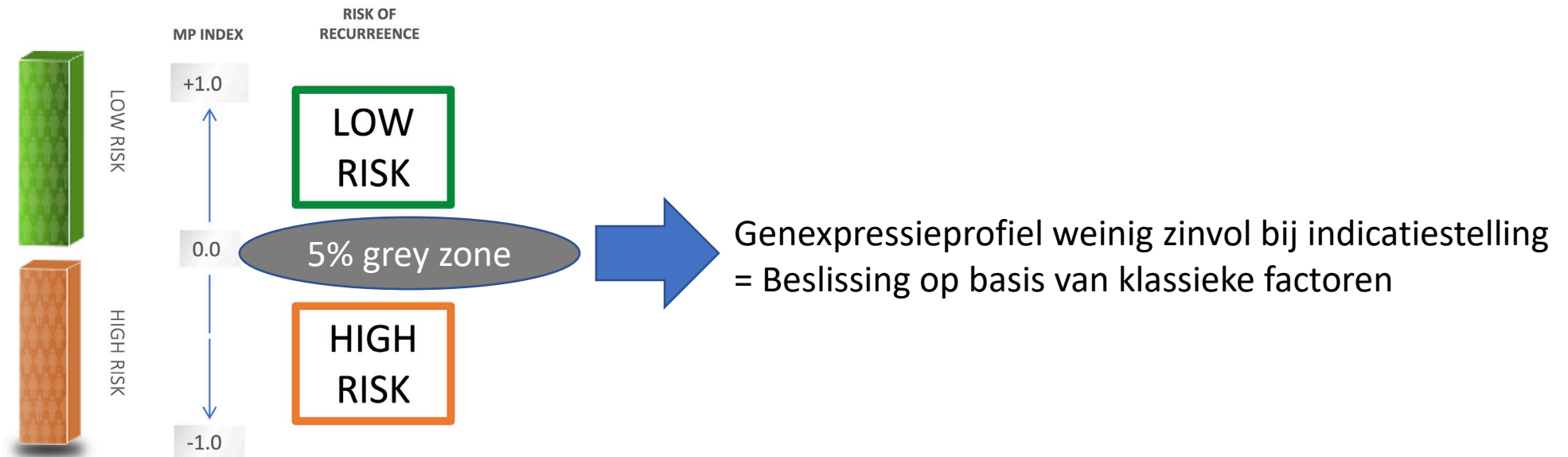
Interpretatie minder eenduidig bij premenopauzale patiënten

Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Genexpressieprofiel is een (heel) belangrijk onderdeel van de puzzel, maar de interpretatie is niet altijd eenduidig

- MammaPrint[®] Index



Interpretatie minder eenvoudig bij premenopauzale patiënten

Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie voor adjuvante chemotherapie



Impact van pilootproject in België = de-escalatie en optimalisatie!

		CT → CT	CT → no CT	no CT → CT	no CT → no CT
Clinical , Genomic Risk					
Low clinical risk according to MDT Low genomic risk	N=99	13	58	0	28
High clinical risk according to MDT Low genomic risk	N=491	85	319	5	82
Low clinical risk according to MDT High genomic risk	N=60	50	1	8	1
High clinical risk according to MDT High genomic risk	N=522	484	5	32	1
Total	N=1172*	632 (53.9%)	383 (32.7%)	45 (3.8%)	112 (9.5%)

Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker

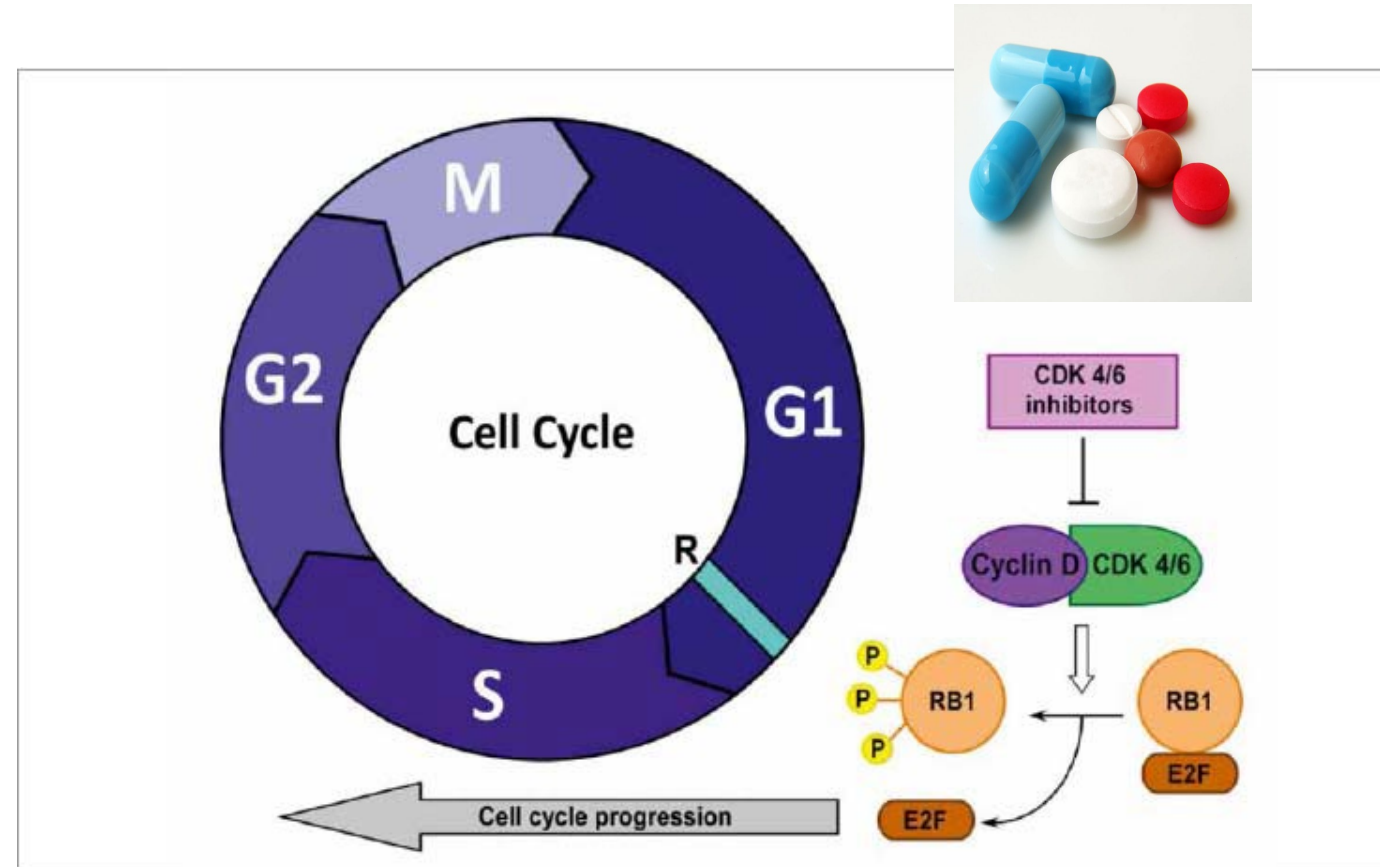


- Types borstkanker
- Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie adjuvante chemotherapie
- **Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval**
- Immunotherapie bij triple-negatieve borstkanker
- Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/BRCA2* mutaties
- Trends in supportieve zorg

Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval



- Celcyclus remmer
- Orale therapie
- HR+/HER2- borstkanker met **hoog risico op herval**
 - ≥ 4 aangetaste lymfeklieren
 - 1-3 aangetaste lymfeklieren + (graad 3 OF tumor ≥ 5 cm)
- **Altijd in combinatie met antihormonale therapie**
- Uitbreiding terugbetaling naar intermediair risico?



Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval



- Abemaciclib (Verzenios)

28 dagen

startdosis

2*/dag
1 tablet 150 mg

= terugbetaald in België sinds 1/6/2023

te combineren eerste 2 jaar van antihormonale therapie

- Ribociclib (Kisqali)

21 dagen

7 dagen

1*/dag
3 tabletten 200 mg

terugbetaling in België te verwachten

te combineren eerste 3 jaar van antihormonale therapie

Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval : nevenwerkingen



Hematologisch: Ribociclib > Abemaciclib

Diarree: Abemaciclib > Ribociclib

Hepatobiliary toxiciteit: Ribociclib > Abemaciclib

Nausea: Ribociclib > Abemaciclib

QT verlenging: Ribociclib

Veneuze tromboembolie: Abemaciclib

Vermoeidheid

Alopecia (geen volledig haarverlies)

Interstitieel longlijden

Geen relevant verhoogd infectierisico

Drug-drug interacties !

Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker

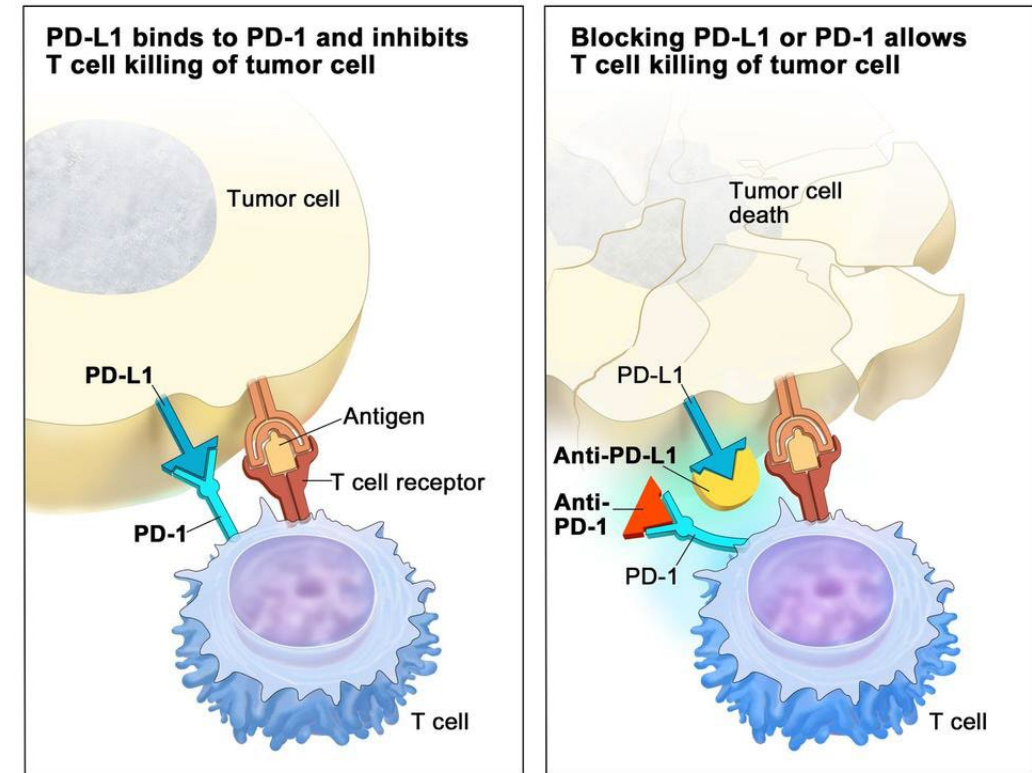


- Types borstkanker
- Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie adjuvante chemotherapie
- Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval
- **Immuuntherapie bij triple-negatieve borstkanker**
- Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/BRCA2* mutaties
- Trends in supportieve zorg



Immuuntherapie

- Immuuntherapie met immuun checkpoint inhibitoren (ICIs) tracht het immuunsysteem te activeren tegen de kankercellen
- Werken door natuurlijke rem op het immuunsysteem op te heffen
- Blokkeren PD-1 of PD-L1 receptor
- Veel andere vormen van immuuntherapie, momenteel niet bij borstkanker



© 2015 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights

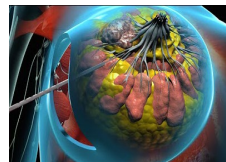


Immuuntherapie

- Voor de overgrote meerderheid van patiënten met borstkanker heeft immuuntherapie geen bewezen nut
- Enkel indicatie obv daling hervalrisico **bij stadium 2-3 TNBC**
- Enkel bewezen zinvol zo neoadjuvante behandeling
- Immuuntherapie wordt altijd minstens tijdelijk **gecombineerd met chemotherapie** en daarna in principe verdergezet in onderhoudsfase
- Pembrolizumab, q3w of q6w IV, totale behandelingsduur 1 jaar



Chemotherapie +
Immunotherapie



Immunotherapie

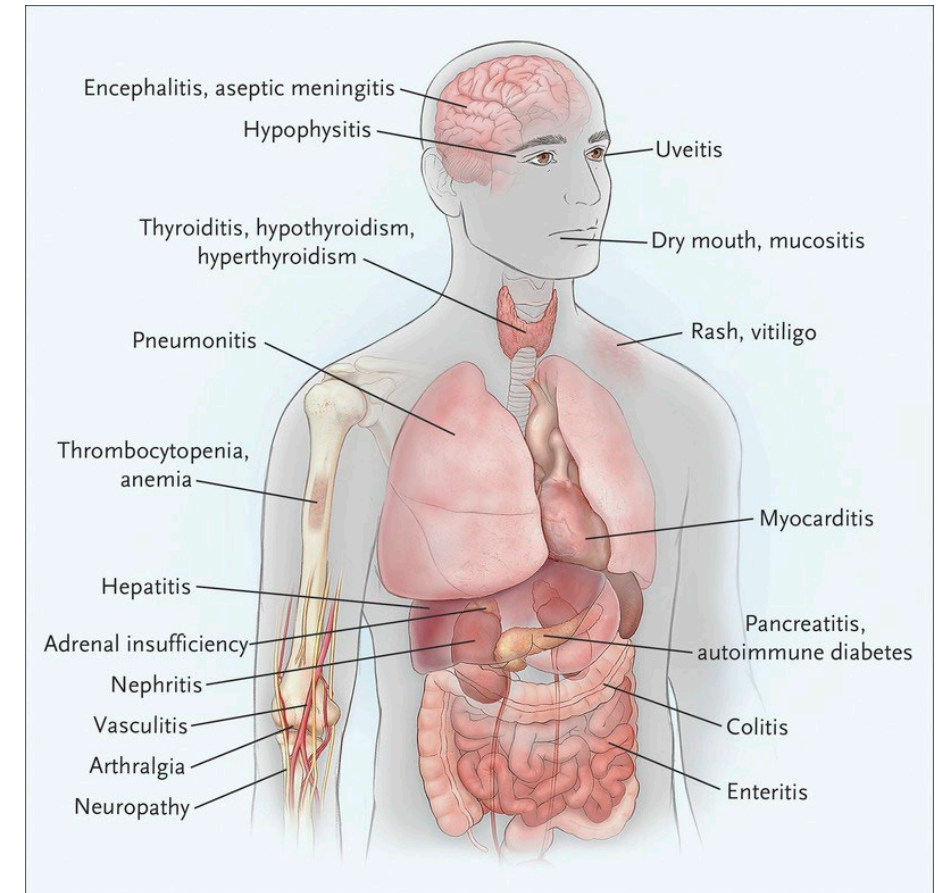
Radio-
therapie

+/- orale chemotherapie



Immuuntherapie = auto-immune nevenwerkingen

- Divers
- Vaak atypische klinische presentatie
- Kan zeer laattijdig ontstaan
- Niet zelden permanent
- Weinig gekend over effect op fertiliteit
- Vroege detectie en adequate behandeling belangrijk



Medical need voor betere biomarkers

Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker

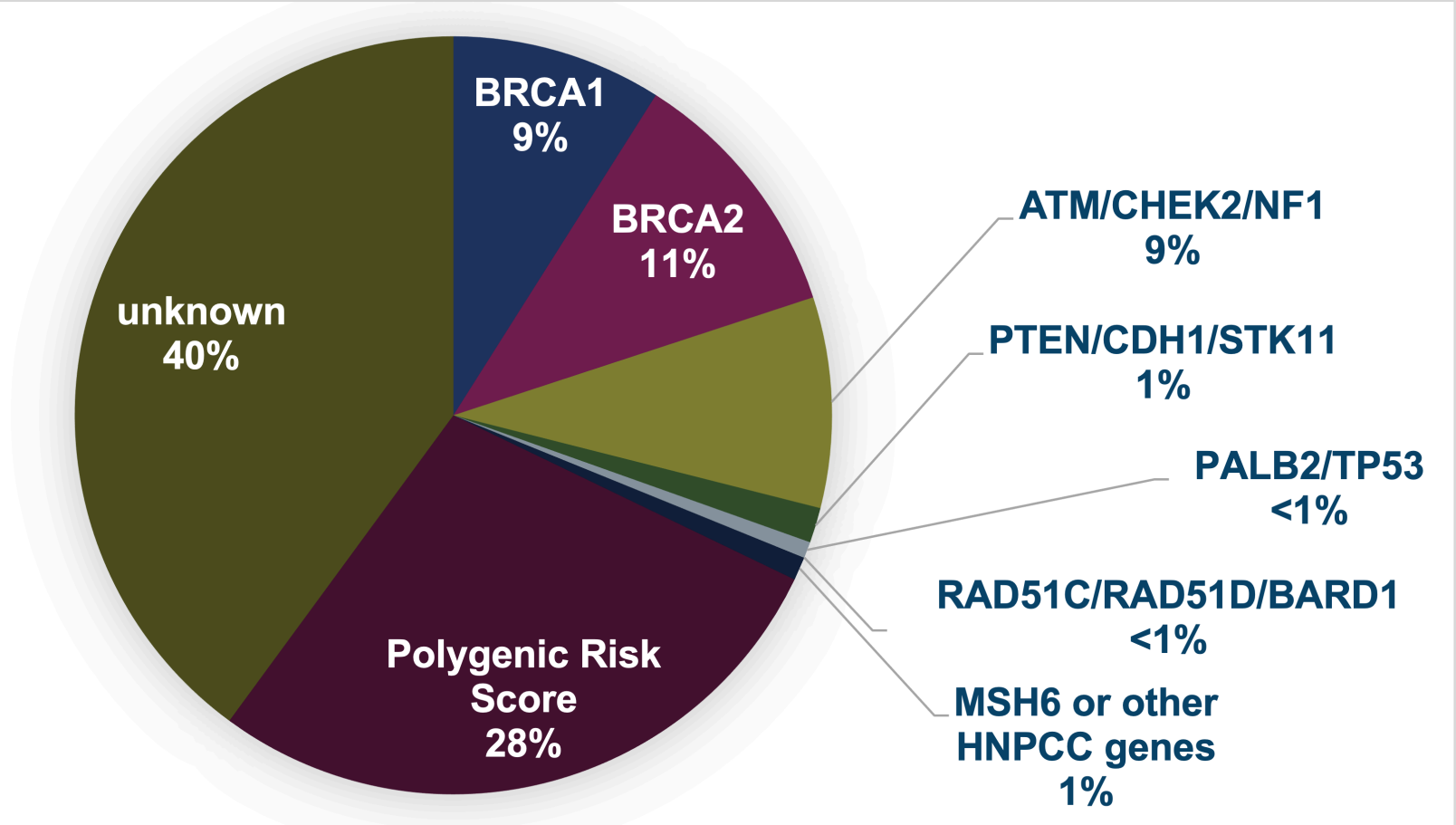


- Types borstkanker
- Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie adjuvante chemotherapie
- Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval
- Immunotherapie bij triple-negatieve borstkanker
- **Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/BRCA2* mutaties**
- Trends in supportieve zorg

Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/2* mutaties



Familiale en erfelijke borstkanker 2024

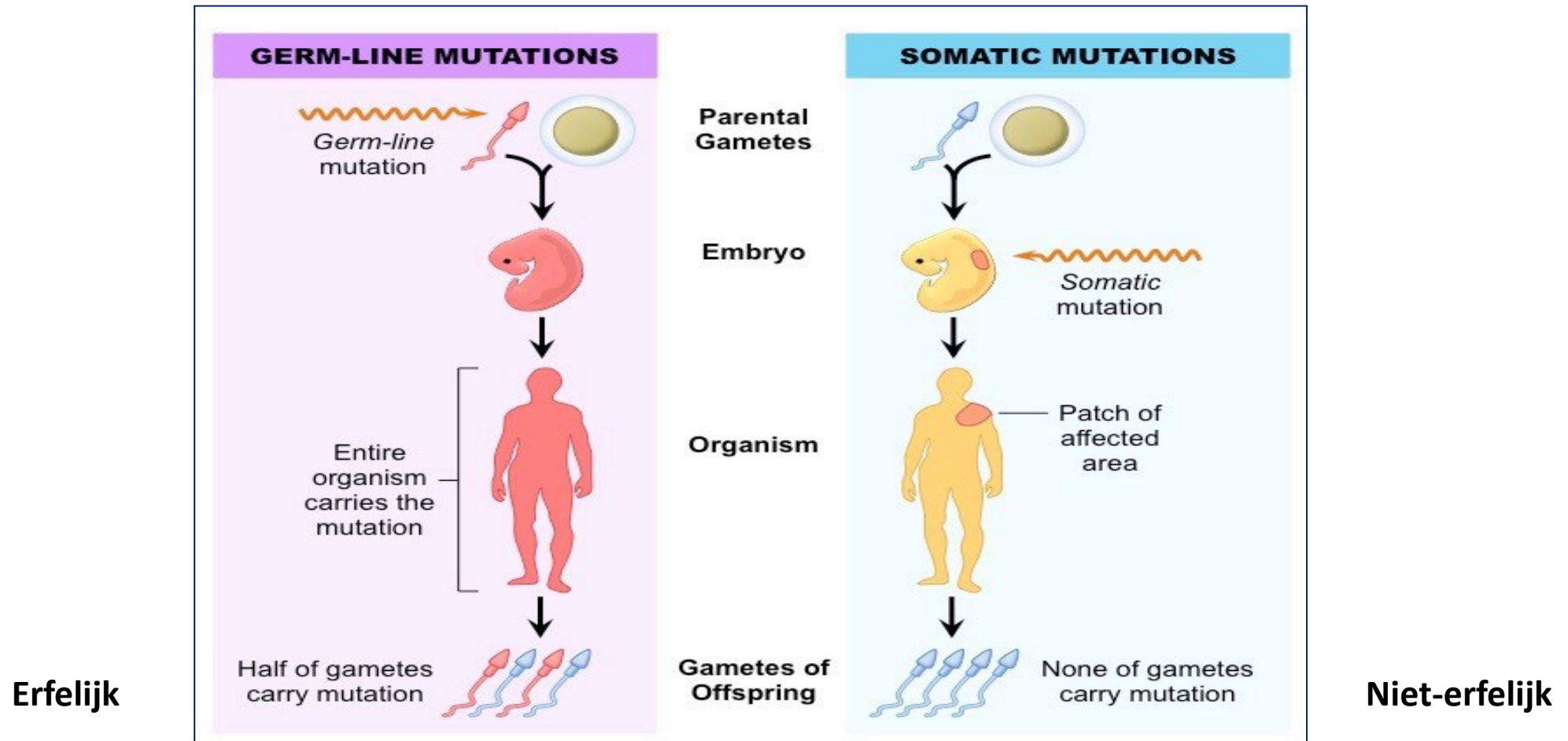


SNPs: single nucleotide polymorphisms

Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/2* mutaties



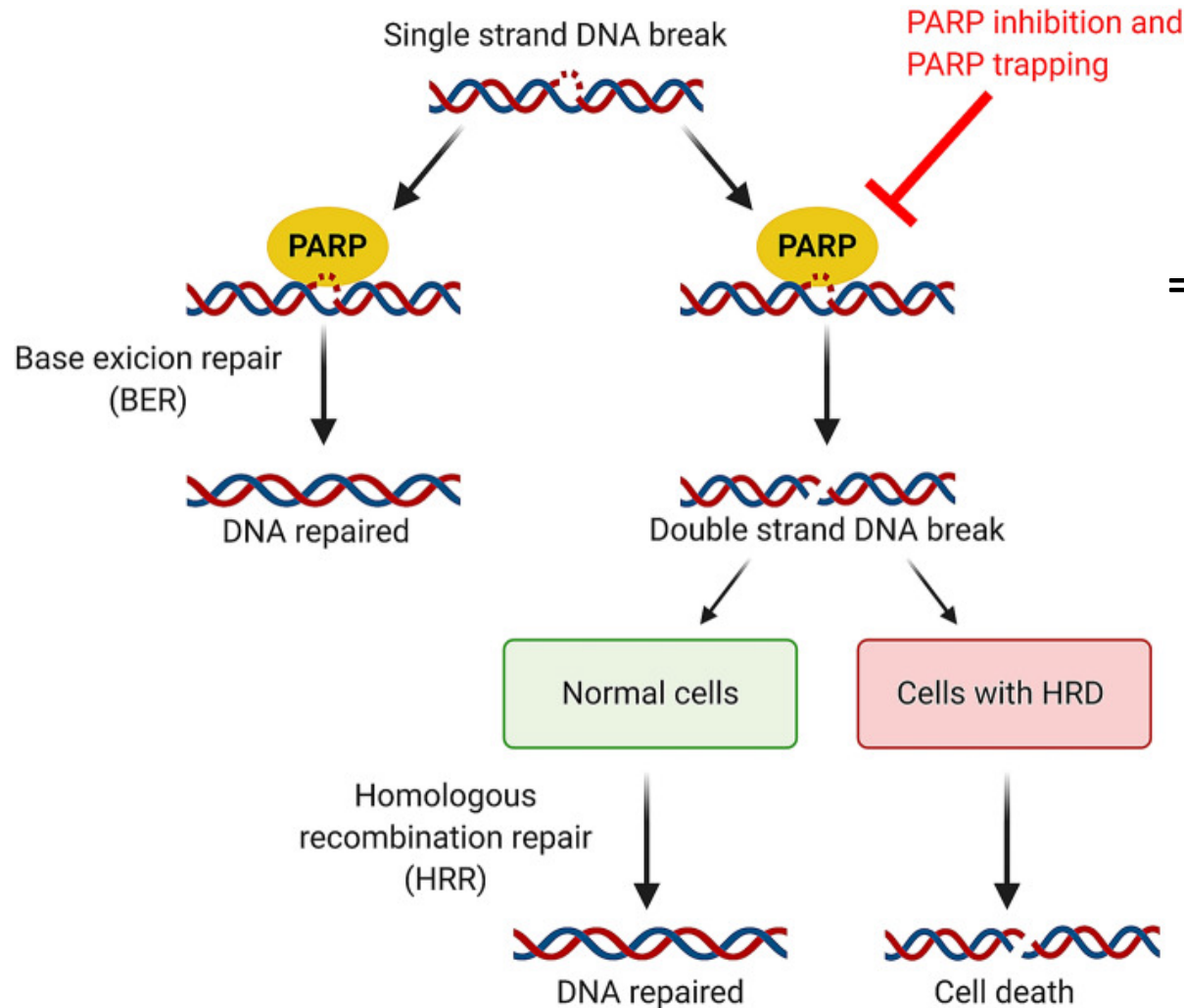
Kiembaan (germline) vs somatische mutaties



Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/2* mutaties



Kiembaan (germline) *BRCA1/2* mutaties



HRD = homologe recombinatie deficiëntie
= belangrijk herstelmechanisme van DNA schade

Kiembaan mutatie in
BRCA1, BRCA2, PALB2
of andere 'HRD'-genen

Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/2* mutaties



PARP-inhibitoren bij vroegtijdige borstkanker

- Orale doelgerichte therapie die leidt tot opstapeling van DNA fouten die niet adequaat kunnen worden hersteld bij patiënten met erfelijke mutaties in *BRCA1* en *BRCA2*
- Lager hervalrisico en betere overleving
- Indicatie/terugbetaling: ***olaparib 2 x 300 mg/dag gedurende 1 jaar***
 - *HR+/HER2-* met hoog hervalrisico en kiembaan *BRCA1/2* mutatie
(in combinatie met antihormonale therapie)
 - *TNBC* met hoog hervalrisico en kiembaan *BRCA1/2* mutatie
- Impact op indicaties voor erfelijkheidsonderzoek ! (↑)

Nieuwigheden bij systeemtherapie van vroegtijdige borstkanker



- Types borstkanker
- Genexpressieprofiel als hulp bij indicatie adjuvante chemotherapie
- Adjuvant CDK4/6 inhibitoren bij hoog risico op herval
- Immunotherapie bij triple-negatieve borstkanker
- Gebruik van gerichte therapie bij kiembaan *BRCA1/BRCA2* mutaties
- **Trends in supportieve zorg**

Trends in supportieve zorg



Preventie van alopecia, nagel- en zenuwtoxiciteit





Misselijkheid en braken gerelateerd aan antitumorale behandeling

- Maximale preventie
 - *Vaak drieledige preventieve therapie:*
 - *Corticosteroiden*
 - *Neurokinine 1-receptor antagonist*
 - *Serotonine 5-HT3 receptor antagonist*
- } Akynzeo eenmalig op dag van toediening
- **Stijgende rol voor olanzapine (2.5 – 5 mg 's avonds)**
 - Gastroprokinetica (alizapride, domperidone, metoclopramide) niet simultaan met olanzapine
 - Soms benzodiazepines

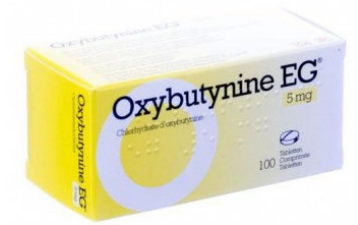
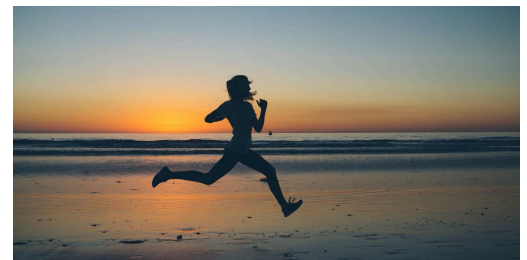
Trends in supportieve zorg



Data on level of efficacy:

Lightest shade	Light shade	Medium shade	Dark shade	Very dark shade
Lightest shade	Light shade	Medium shade	Dark shade	Very dark shade

Preliminary
↓
Compelling



Trends in behandeling van vroegtijdige borstkanker



- Individualisering van risicostratificatie verbetert indicatiestelling voor adjuvante therapie
- Minder chemotherapie door gebruik van genexpressieprofielen
- Escalatie + de-escalatie = optimalisatie
- Nieuwe therapieën = nieuwe nevenwerkingen
- Optimale supportieve therapie verbetert tolerantie van systeemtherapie en levenskwaliteit

Q&A?



kevin.punie@gza.be

Artsen

Borstheekunde en oncologische gynaecologie



dr. Zainab Amajoud



dr. Jan Hauspy



dr. Luc Verkinderen

Borstheekunde en algemene gynaecologie



dr. Els Desmedt

Radiologie



dr. Anja Bernaerts



dr. Aljosja De Schepper



dr. Marc Pouillon

Medische oncologie



dr. Luc Dirix



dr. Annemie Prové



dr. Kevin Punie

Radiotherapie



dr. Charlotte Billiet



dr. Melanie Machiels



dr. Philip Poortmans

Pathologische anatomie



dr. Glenn Broeckx



dr. Frederik Deman

Reconstructieve heelkunde



dr. Klara Caers



dr. Jo Vanoorbeek



dr. Nicolas Verhelle

Kliniek voor familiale kanker



dr. Kevin Punie



dr. Alice Van Goethem



dr. An Vandebroek



dr. Reinhilde Weytjens

Verpleegkundigen



Veronique Breckpot
Verpleegkundig consultant



Laure De Man
Verpleegkundig consultant



Kristina Dhaenens
Verpleegkundig consultant



Eleonora Stellino
Verpleegkundige kliniek voor
familiale kanker



An Van As
Verpleegkundig consultant



Els Willekens
Consulent menopauze



An Wojtasik
Verpleegkundige kliniek voor
familiale kanker

Oncopsychologen



Laurence D'Haese



Margo Mahieu



Silke Peeters



Margo Schmidt

Samenwerkende artsen

Medische oncologen

- dr. Sacha Mignon
- dr. Annemie Rutten
- dr. Michiel Strijbos
- dr. Thomas van Cann
- dr. Tom Van den Mooter
- dr. Simon Van Wambeke

Radiotherapeuten

- dr. Guido Buelens
- dr. Christel De Pooter
- dr. Katrien Erven
- dr. Yasmyne Geussens
- dr. Petra Janssens
- dr. Sabine Vanderkam
- dr. Reinhilde Weytjens

Sociale dienst

- Eef De Jongh
- Elke De Smedt
- Ingrid Deschacht
- Hanne Van den Wyngaert

Je kan terecht bij de sociale dienst op het telefoonnummer 03 443 37 90.

Gzaborstkliniek.be

secretariaat@iridiumnetwerk.be

03 443 37 37

GZA 

Ziekenhuizen

GasthuisZusters Antwerpen

Sint-Augustinus - Sint-Vincentius - Sint-Jozef



PRACTOPICS
PLUS