

Amersfoort 14 oktober 2024

Gemetastaseerd mammacarcinoom

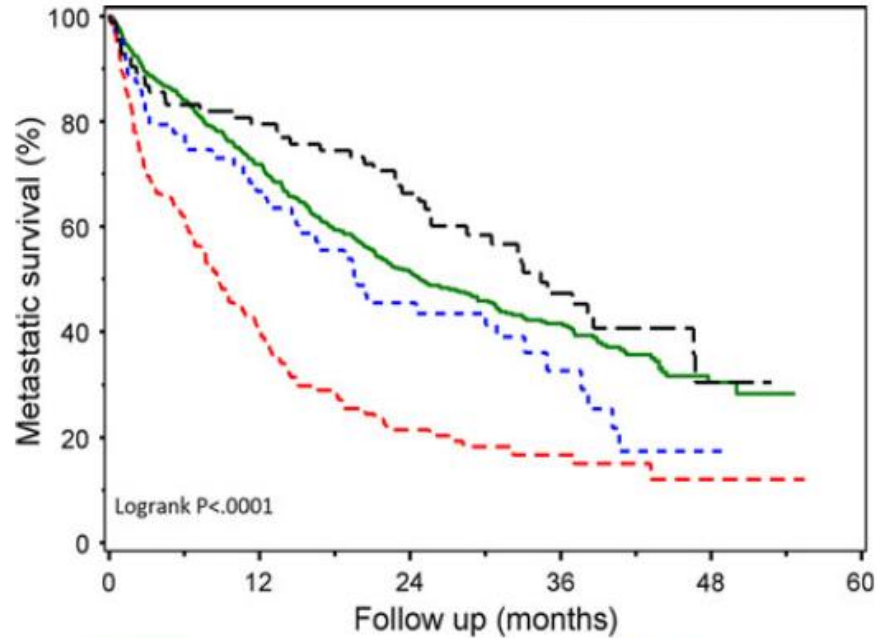
Masterclass

Disclosures

- Geen betaalde functies voor farmaceutische bedrijven
- Lid van beroepsvereniging die wel geld ontvangt van farmaceutische bedrijven

Gemetastaseerd mammacarcinoom

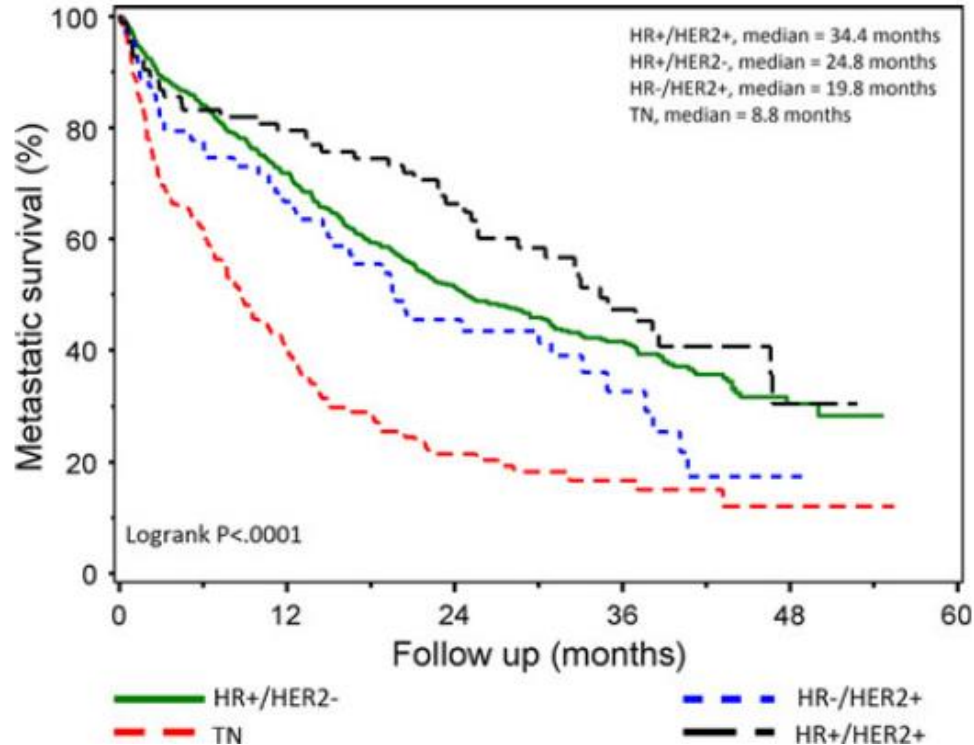
Verschillende subtypen mammacarcinoom



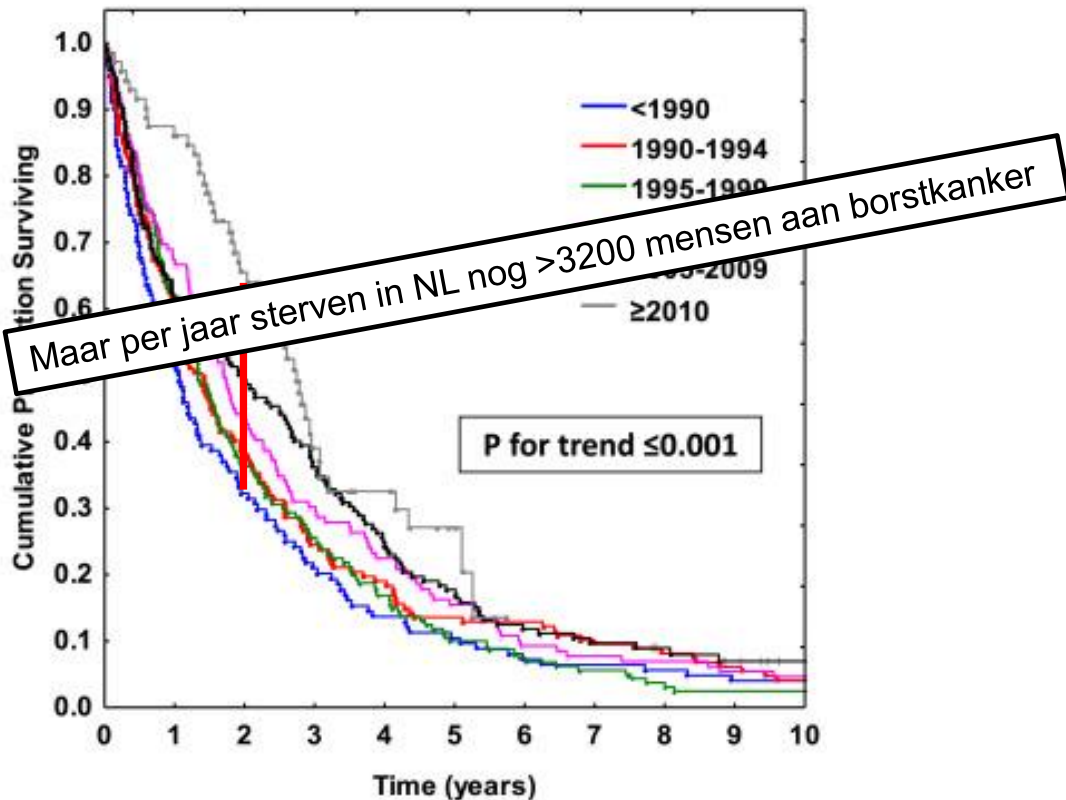
ER +/-

HER2 +/-

Overleving van gemetastaseerd mammacarcinoom



De overleving is verbeterd...



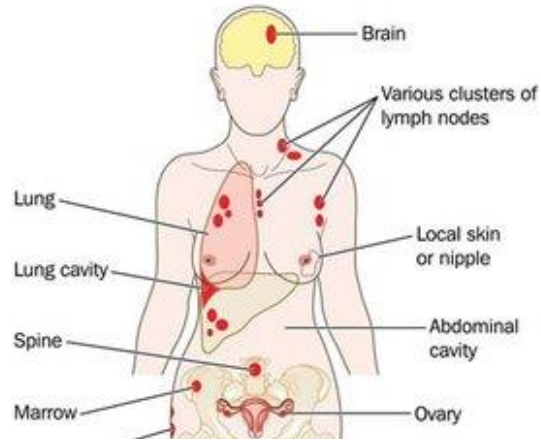


TABLE 2. Organ Involvement of Metastatic Breast Cancer³⁴

Site	Initial Presentation (%)	Autopsy (%)
Bone	40-75	44-71
Lung	5-15	59-79
Pleura	5-15	23-51
Liver	3-10	56-65
Brain	<5	9-20
Pericardium	<5	19-21
Intestine	<5	18
Adrenal glands	<5	31-49

Waar komen de patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom vandaan?

- Primair gemetastaseerd mammacarcinoom: 5% van de nieuwe patiënten met mammacarcinoom
- Klachten
- Ontdekt bij onderzoek naar andere afwijkingen

Hoe worden patiënten na primaire behandeling gecontroleerd?

- Alleen met mammografie en lich onderzoek
- Uit randomised controled trials (inmiddels van wat oudere datum) is gebleken dat intensieve controle met lab onderzoek en beeldvorming waarbij vroegtijdig asymptomatische metastasen kunnen worden opgespoord, geen winst oplevert wat betreft ziektevrije overleving, overall overleving en kwaliteit van leven

Wanneer treden metastasen op?

- Wisselt tussen de typen mammacarcinoom:
- Overall ongeveer 7% optreden van metastasen op afstand binnen 5 jaar na diagnose
- ER+/Her2-: meeste metastasen na 5 jaar met vrij continu beloop tot 20 jaar na diagnose. Nog latere metastasering is mogelijk. Vaak naar botten
- Triple neg en Her2+: vaker binnen 5 jaar, vaker naar organen, vaker naar hersenen, weinig metastasering na 5 jaar
- Laat recidief (>10 jaar na diagnose) heeft betere prognose

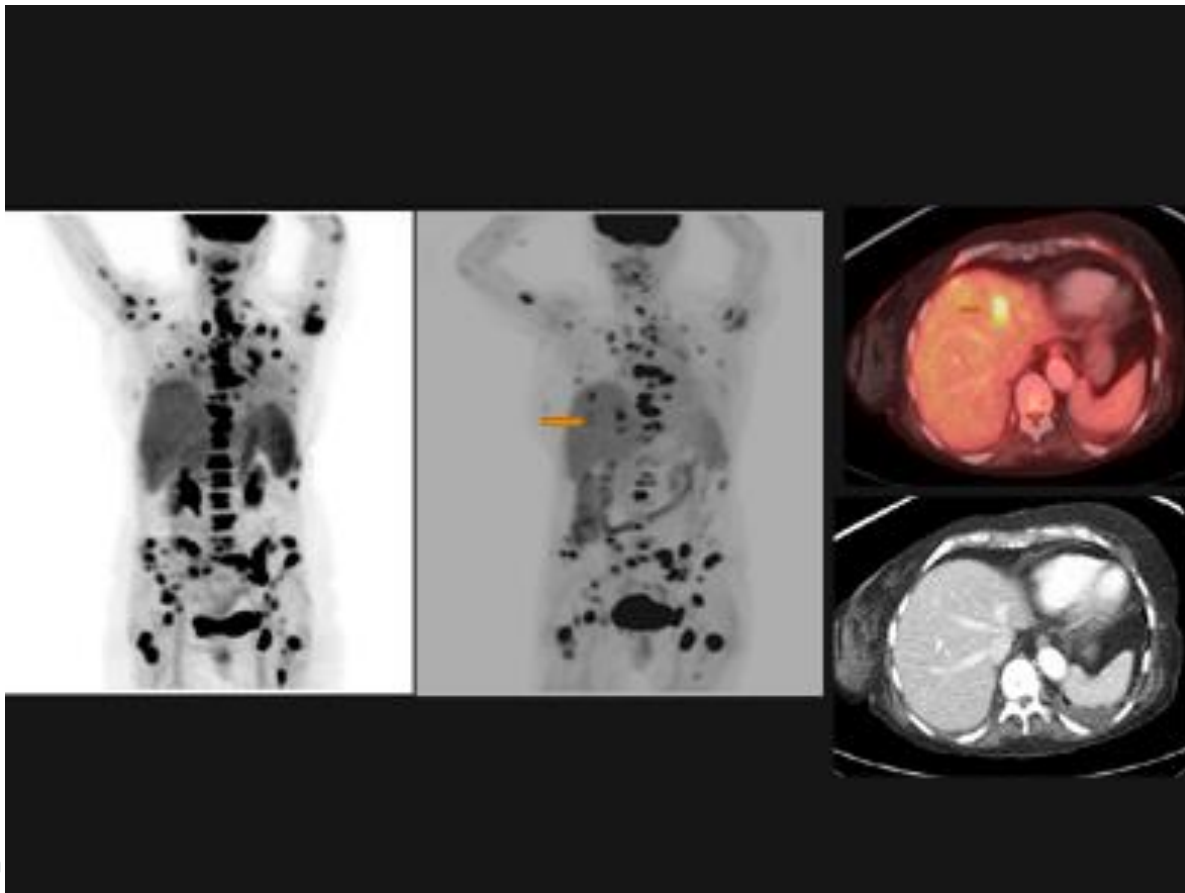
Casus

- Pte 72 jaar
- 2011 mammacarcinoom pT2N0, ER+,PR+, Her2neu-
- Mammasparend geopereerd, postop radiotherapie, adjuvant 2 jaar tamoxifen, gestopt wgs bijwerkingen
- Al ruim een half jaar pijn in onderrug
- Fysiotherapie eerst wel, later geen effect
- Kan nu heel moeilijk lopen, gebruikt paracetamol en ibuprofen
- X LWK/bekken:

X bekken: Wat nu?



PET



Analyse gemetastaseerd mammacarcinoom

- Lab: bloedbeeld, nierf, elektrolyten (oa Ca), leverf, tumormarker (CA 15.3, CEA)
- Beeldvorming: PET
- Evt MRI wervelkolom
- Mammografie?
- Biopt?

Behandeling: behandeldoel?

Curatief

Palliatief

Behandeling van gemetastaseerd mamma carcinoom is palliatief

Maar:

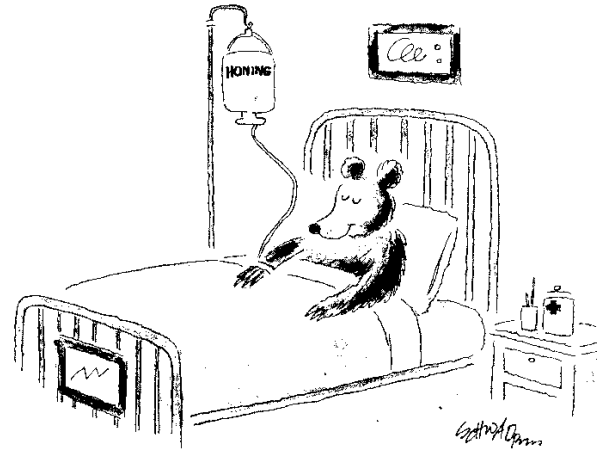
Oligometastasen?

Afhankelijk van type mamma carcinoom kan prognose relatief gunstig zijn

**Palliatieve
therapie**

**Supportieve
therapie**

Wat is het verschil?



Start behandeling:

- Is er spoed? Bedreigende metastasen?
- Welke behandeling?
- Welke ondersteunende behandeling?

Spoeedeisende problemen bij gemetastaseerd mammacarcinoom

- Hersen- en/of meningeale metastasen met symptomen
- Botmetastasen met fractuurdreiging (en bedreiging zenuwstelsel: dwarslaesie)
- Dyspneu door pleuravocht bij pleuritis carcinomatosa of longembolieën
- Vena cava superiorsyndroom
- Pericardvocht met tamponade
- Icterus door galwegobstructie of leverfalen
- Ileus door peritonitis carcinomatosa

Systemtherapie

- Chemotherapie
- Immunotherapie
- Antibody-drug conjugaten
- MTOR remming
- CDK4/6 remming
- PARP remming
- PI3KCa remming
- Hormonale therapie

Keuze van systeemtherapie

- Afhankelijk van:
 - Wens vd patient
 - Tumorkarakteristieken: hormoonreceptor en Her2neu
 - Uitgebreidheid van ziekte
 - Performance vd patient

GEMETASTASEERDE ZIEKTE

Kenmerken patiënt met goede kans op respons
hormonale therapie:

ER/PR positief

Her2 negatief

lang ziektevrij interval

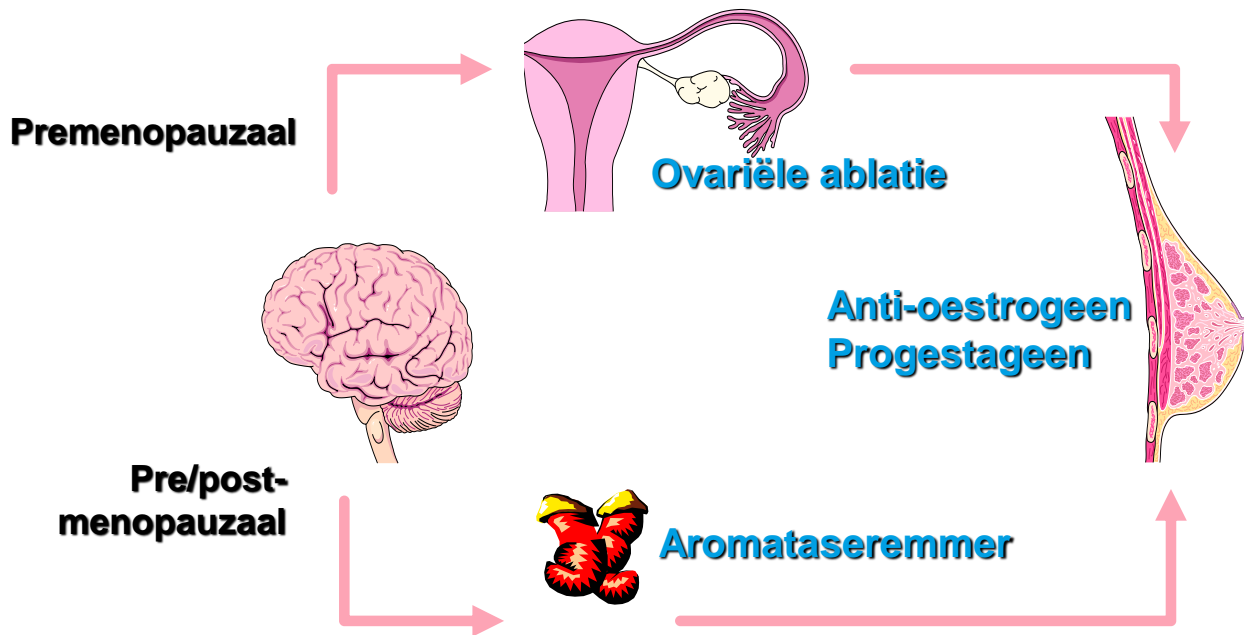
geen uitgebreide orgaanmetastasen

GEMETASTASEERDE ZIEKTE

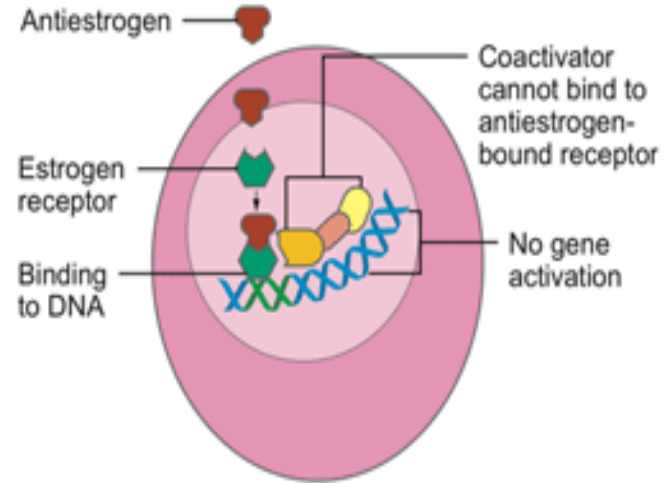
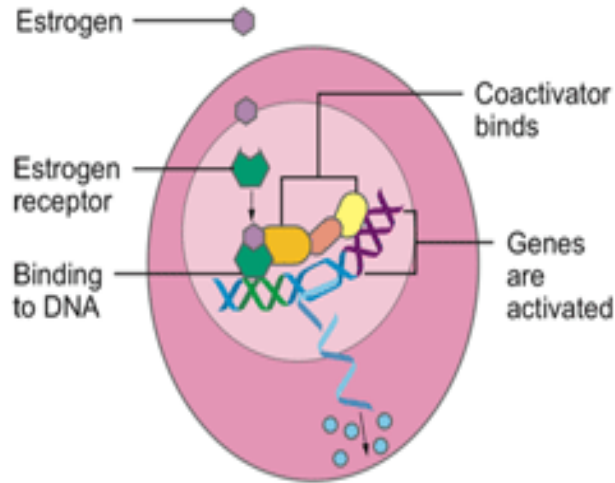
endocriene therapie en toevoegingen

- Premenopauzaal:
 - LHRH analogon + aromataseremmer
- Postmenopauzaal:
 - eerste lijn: aromataseremmer (evt gecombineerd met CDK 4/6 blokker).
 - tweede lijn: fulvestrant (met CDK4/6 blokker)/tamoxifen/exemestane met everolimus
 - derde lijn: andere aromataseremmer/ progestativum/tamoxifen/fulvestrant

Hormonale therapie



Anti-oestrogenen

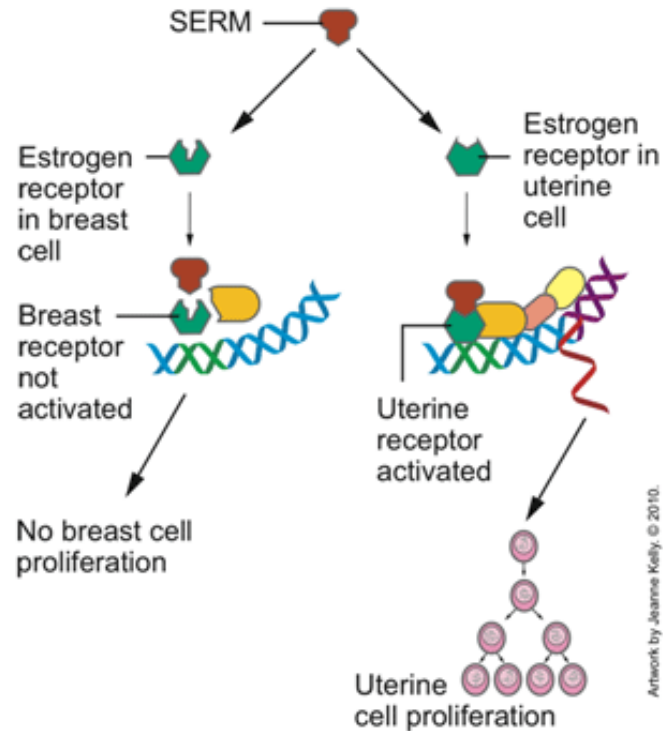


Artwork by Jeanne Kelly, © 2010.

Tamoxifen als SERM

(selectieve oestrogeen receptor modulator)

Daarom verschillende effecten in verschillende weefsels

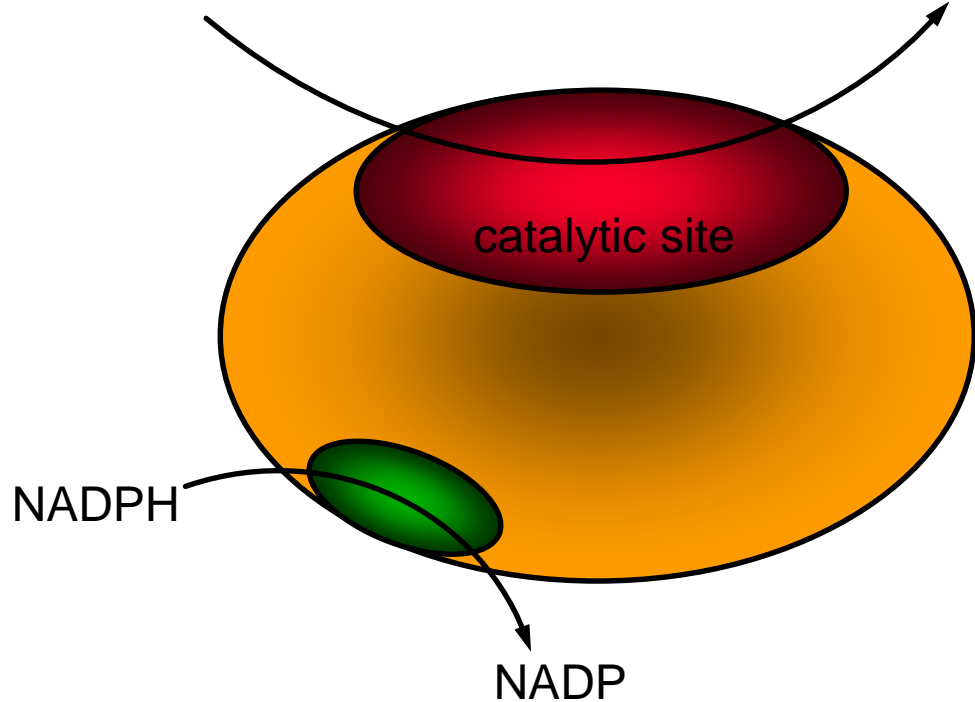


Artwork by Jeannie Kelly, © 2010.

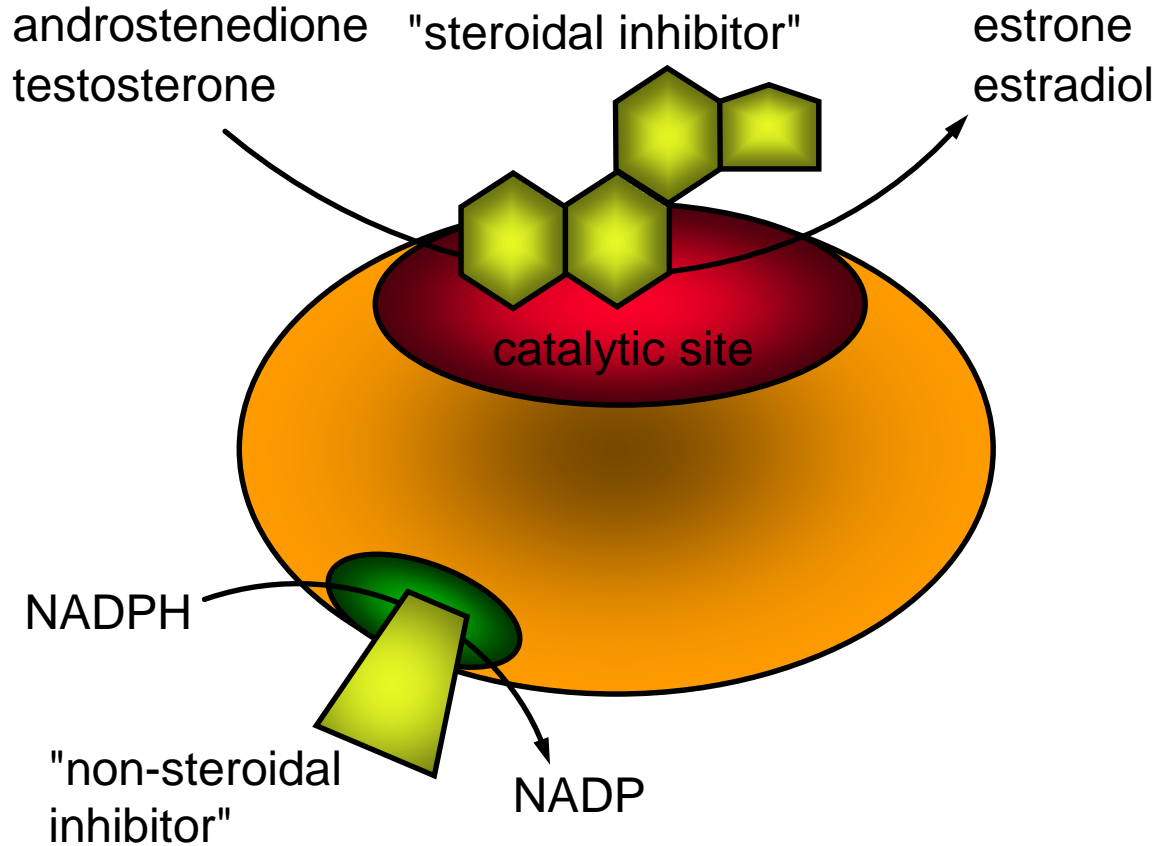
AROMATASE

androstenedione
testosterone

estrone
estradiol



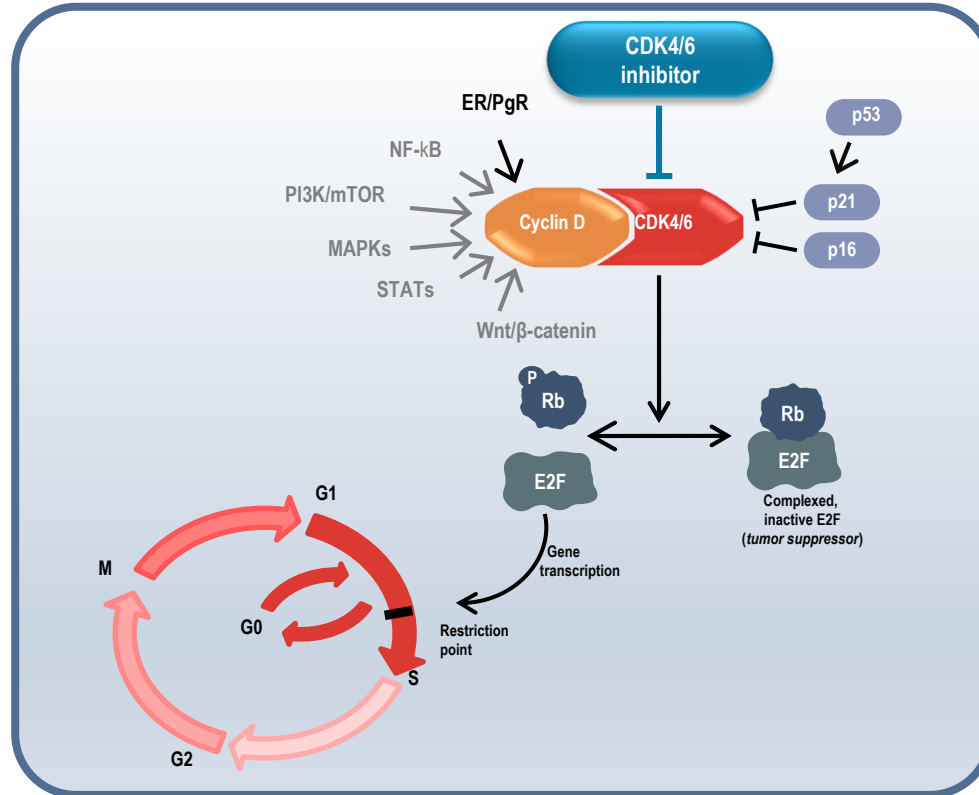
AROMATASE INHIBITION



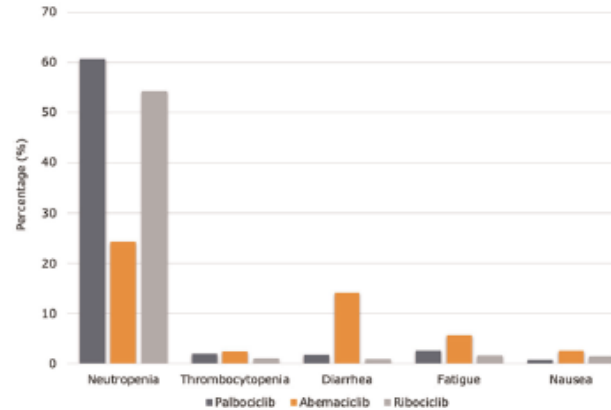
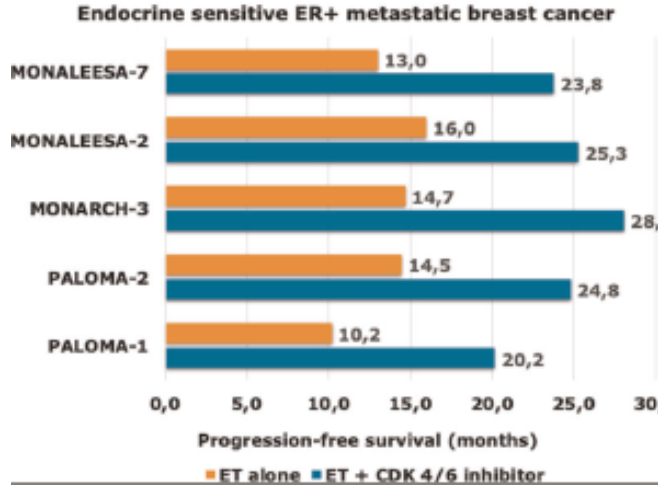
CDK 4/6 remmers bij ER+ mammacarcinoom

- Palbociclib, ribociclib, abemaciclib
- Geregistreerd voor 1^e lijn toegevoegd aan niet-steroidale aromataseremmer letrozole of anastrozole, of 2^e lijn toegevoegd aan fulvestrant
- Aanzienlijke toename van progressie-vrije overleving
- Overlevingsvoordeel aangetoond van ribociclib met letrozol in eerste lijn, niet voor palbociclib met letrozol in eerste lijn
- Palbociclib en ribociclib als stof zeer vergelijkbaar (effect, toxiciteit)
- Abemaciclib enigszins anders. Passeert bloed- hersenbarriere. Andere toxiciteit

CDK 4/6 bij ER+ mammacarcinoom

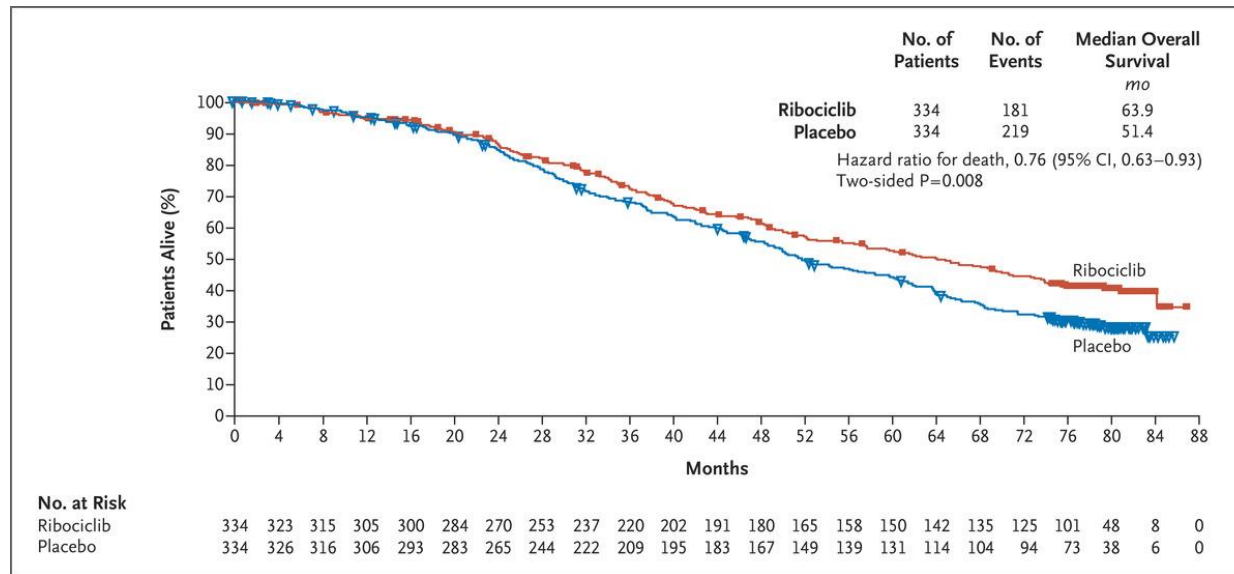


CDK 4/6 remmers bij ER+ mammacarcinoom

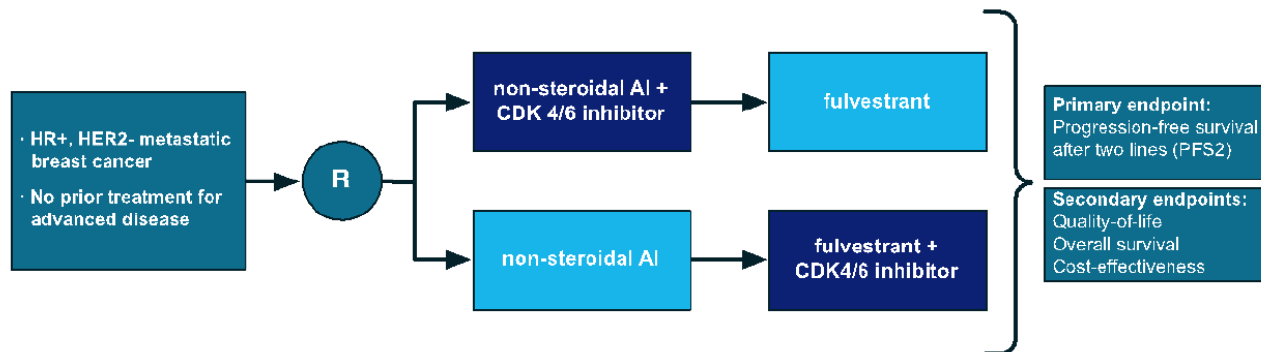


Monaleesa 2: survival

Letrozol met of zonder ribociclib als eerstelijns behandeling voor gemetastaseerd mammacarcinoom



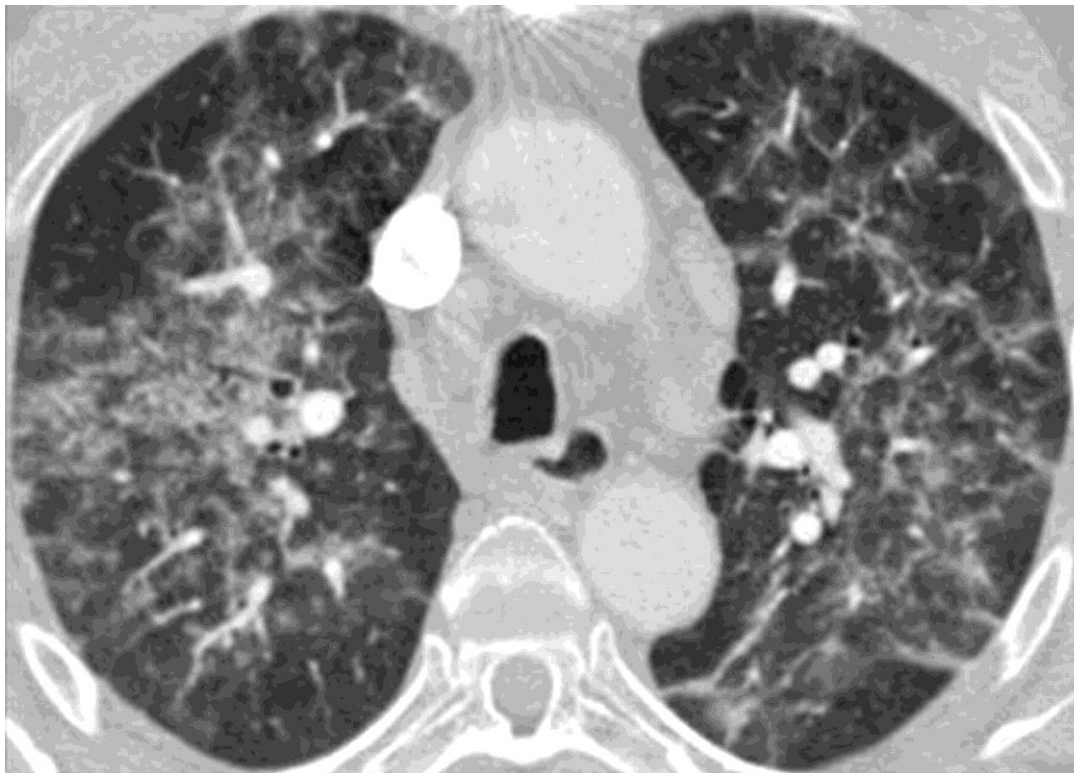
SONIA studie



exemestaan en everolimus

- Voordelen:
 - geen infuus, alles oraal
 - Verbetering van progressievrije overleving mediaan 6,5 mnd
- Nadelen:
 - Bijwerkingen: pneumonitis, kortademigheid, ontstoken mond, bloedarmoede, vermoeidheid, verhoging glucose.
 - Kosten: 3500 euro per maand

High-resolution computed tomography showing diffuse bilateral ground-glass opacities and fine nodules.



M. Funke, and J-M. Fellrath Eur Respir J 2008;32:517-521

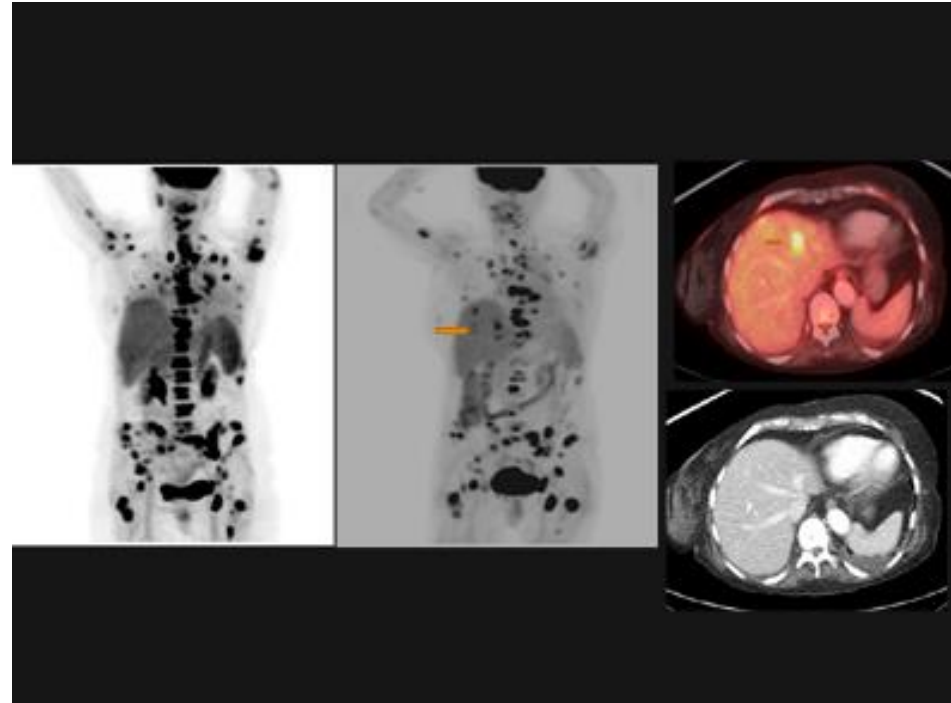
Alpelisib, PI3Ka-receptor remmer

- 30-40% vd patienten met ER/PR positief en HER2neu negatief mammacarcinoom hebben een PIK3CA mutatie.
- Deze tumoren zijn gevoelig voor remming van PI3kinase met alpelisib (Piqray)
- Onderzocht in combinatie met fulvestrant, geregistreerd na endocriene therapie als monotherapie
- Na eerdere behandeling met endocriene therapie PFS van 5,7 naar 11 maanden (HR 0,65)
- Studie bevatte weinig patiënten de CDK4/6 remmer hadden gebruikt
- Toxiciteit niet onaanzienlijk: hyperglycemie, rash, diarree
- Volgt: Sequel studie voor nadere plaatsbepaling

Terug naar de eerdere casus:

Pat 72 jaar

2011 mammacarcinoom pT2N0, ER+,PR+, Her2neu-



Onze casus

- Lab: Ca 2,85
- Beeldvorming: PET: multiple botmetastasen, enkele kleine levermetastasen
- Beoordeling door radioloog: geen ernstige fractuurdreiging
- Botbiopt: adenocarc, past bij mammacarc uit 2011, ER+, PR+, Her2neu-

- Behandelplan:?

Onze casus

- Lab: Ca 2,85
- Beeldvorming: PET: multiple botmetastasen, enkele kleine levermetastasen
- Beoordeling door radioloog: geen ernstige fractuurdreiging
- Botbiopt: adenocarc, past bij mammacarc uit 2011, ER+, PR+, Her2neu-

- Behandelplan:
 - Aromataseremmer met CDK4/6 remmer (ivm levermeta's)
 - Bisfosfonaat
 - Radiotherapie pijnlijke botmetastasen te overwegen

Onze casus

- Behandelplan:
 - Aromataseremmer met CDK4/6 remmer (ivm levermeta's)
 - Bisfosfonaat
 - Radiotherapie pijnlijke botmetastasen te overwegen

- Na 2 maanden:
 - Ca 2,30
 - Kan met alleen paracetamol toe tav rugpijn (is niet bestraald)
 - PET: mooie respons met afname activiteit van metastasen in bot en lever
 - Leuco 1,8, granulo's 0,73 na al eerder uitstel

- Beleid?

Onze casus

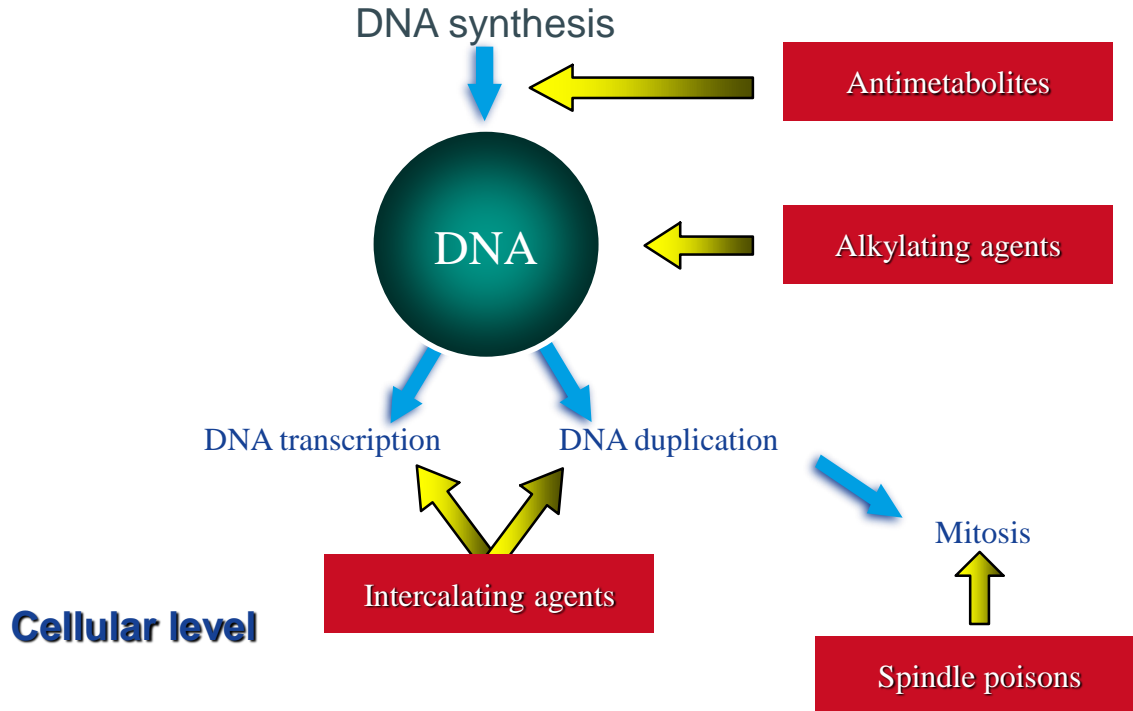
- Na een jaar
- Klinisch goed, nauwelijks pijn
- PET: progressie van botmetastasen en multiple nieuwe levermetastasen

- Beleid:?

WELKE PATIENTEN CHEMOTHERAPIE

- ER+/PR+: als hormonale therapie niet mogelijk is of niet meer werkt
- Voldoende performance (1-2 evt 3)
- ER-/PR-
- Her2neu positief (in combinatie met anti Her2 medicatie)
- Orgaanmetastasen
- Snel progressieve metastasen
- Jongere patiënten

CYTOSTATICA INGRIJPEN IN CELDELING



KLASSEN VAN CYTOSTATICA

Alkylating Agents	Anti-Metabolites	Mitotic Inhibitors	Antibiotics	Others
Busulfan	Cytosine	Etoposide	Bleomycin	L-asparaginase
Carmustine	Arabinoside	Teniposide	Dactinomycin	Hydroxyurea
Chlorambucil	Floxuridine	Vinblastine	Daunorubicin	Procarbazine
Cisplatin	Fluorouracil	Vincristine	Doxorubicin	
Cyclophosphamide	Mercaptopurine	Vinorelbine	Mitomycin-c	
Ifosfamide	Methotrexate	Taxanen	Mitoxantrone	
Melphalan			Plicamycin	

WELK KUURSCHEMA

Her2 negatief

Eerste lijn:

- anthracycline bevattend: AC, (F)EC (evt gepegyleerd doxorubicine)
- paclitaxel
- capecitabine

Bij ernstige leverfunctiestoornissen:

- CMF of capecitabine

WELK KUURSCHEMA

Her2neu negatief

Tweede/derde lijn:

- De chemotherapeutica die in eerste lijn niet zijn gegeven

Volgende lijnen:

- vinorelbine
- gemcitabine
- eribuline

WELK KUURSCHEMA

Triple negatief

Eerste lijn:

Er is de mogelijkheid om immunotherapie (pembrolizumab) aan chemotherapie (in registratietekst niet gespecificeerd welke) toe te voegen bij patiënten die een CPS score van 10 of meer hebben. Combined positive score: percentage PD-L1 pos cellen.

Mits meetbare ziekte (RECIST), performance 0-1, minimaal 6 mnd na adj chemotherapie

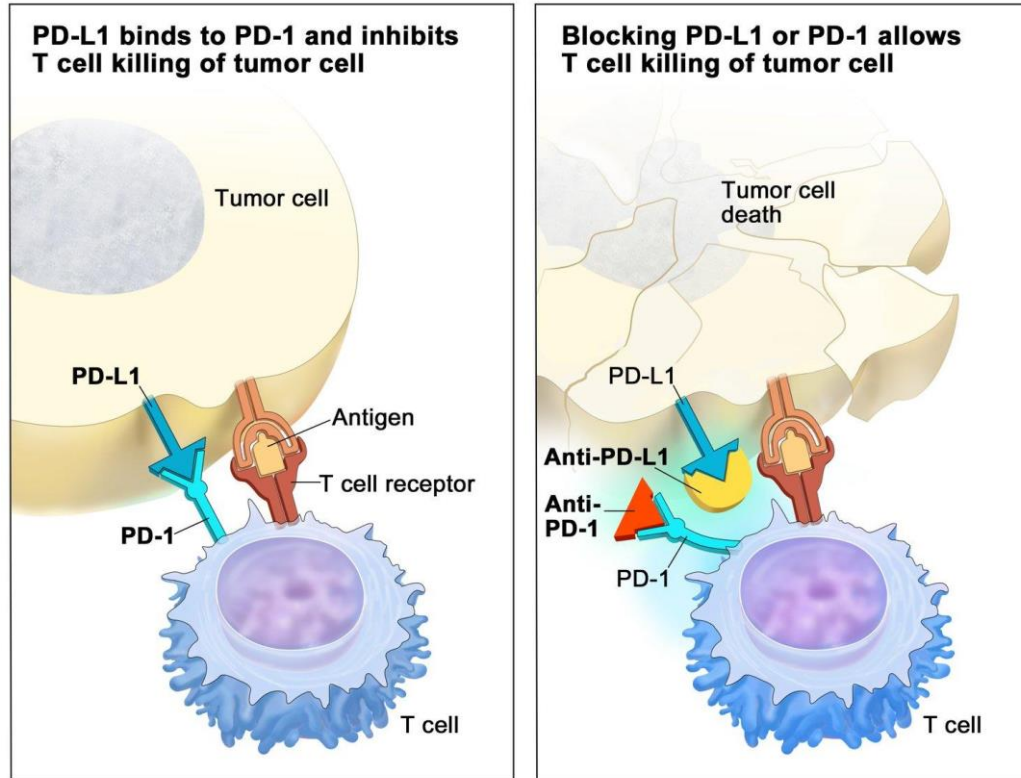
Chemotherapie in de studie:

Nab-paclitaxel

Paclitaxel

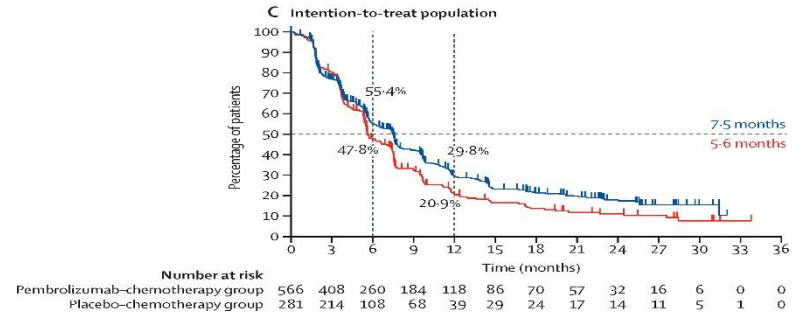
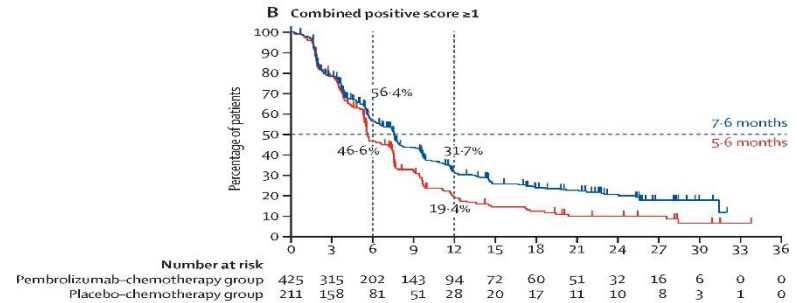
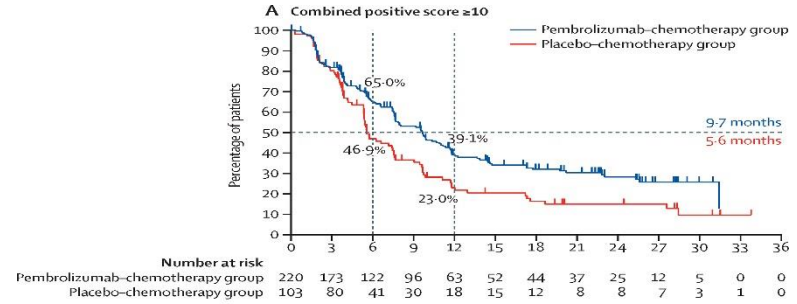
Gemcitabine met carboplatin

Immunotherapie/checkpoint inhibitors



Chemotherapie met of zonder pembrolizumab eerste lijn gemetastaseerd triple negatief mammacarcinoom

Progressie vrije overleving



WELK KUURSCHEMA

Triple negatief

Na eerste lijn:

Platina verbindingen (carboplatin)

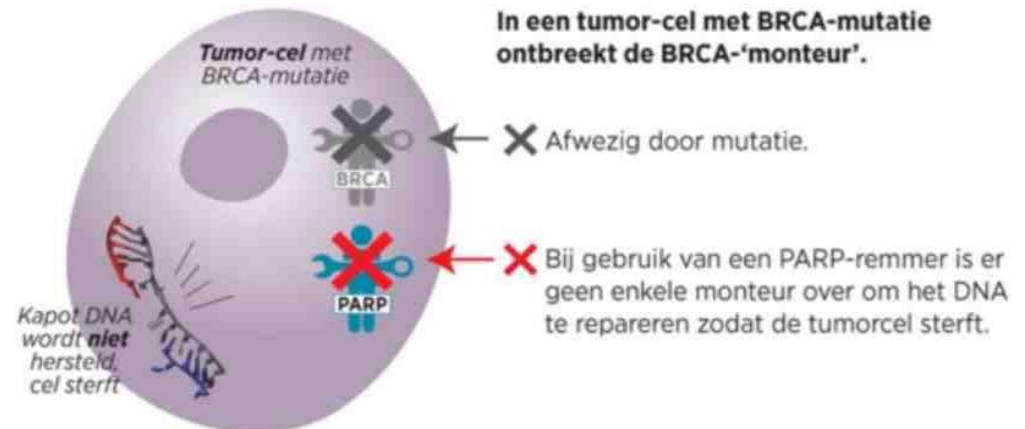
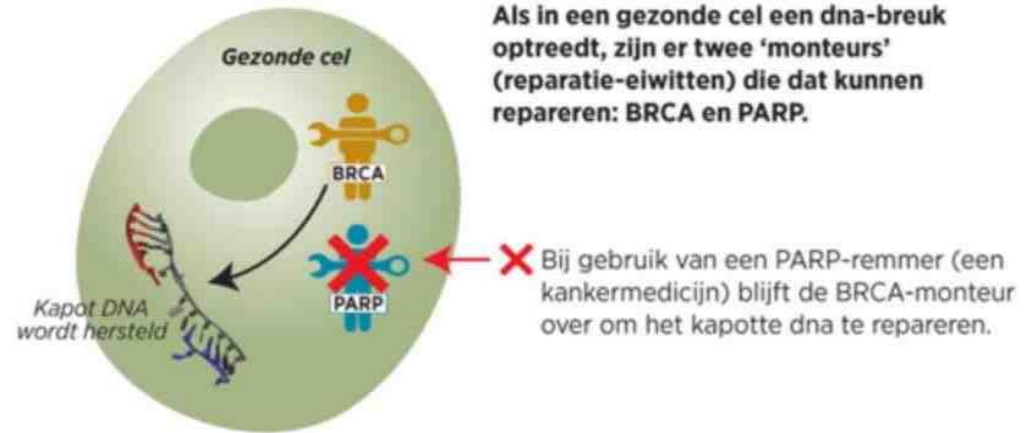
Verder als eerder genoemd.

WELK KUURSCHEMA

BRCA mutatie

PARP remming

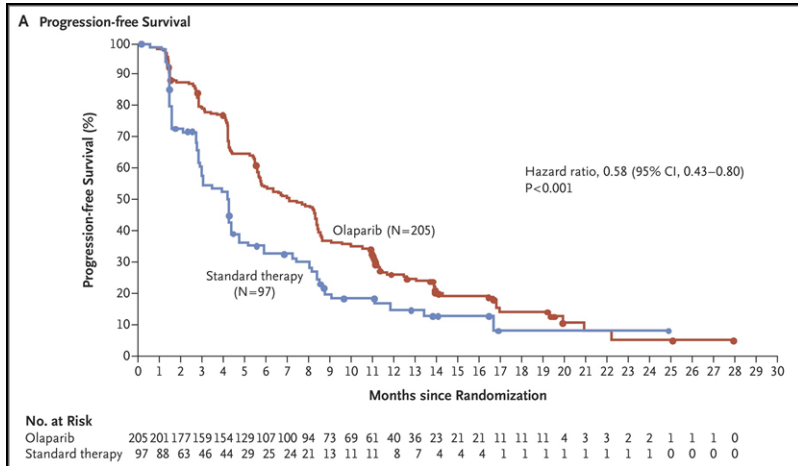
REMSTOF DOODT TUMORCEL, GEZONDE CEL BLIJFT LEVEN



Welk kuurschema BRCA mutatie

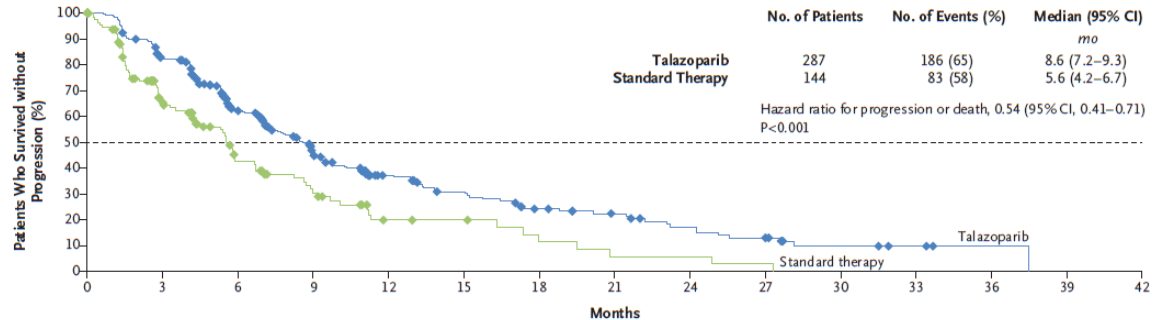
- PARP remmers Olaparib en Talazoparib kunnen worden toegepast bij patiënten met gemetastaseerd Her2 negatief mammacarcinoom
- Die eerder anthracyline en taxaan hebben gehad
- Als HR positief, na behandeling met hormonale therapie
- Bij Olaprib na max 2 eerdere lijnen chemotherapie
- Bij Talazoparib na max 3 lijnen eerdere chemotherapie

Progressie-vrije overleving



OLYMPIAD

A Progression-free Survival



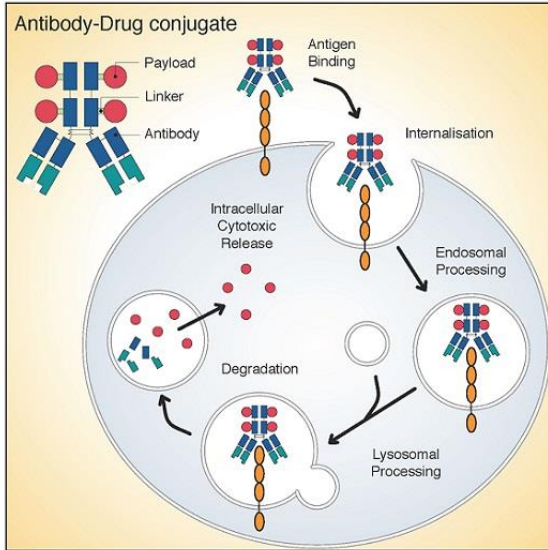
EMBRACA

Robson NEJM 2017
Litton NEJM 2018

New kid on the block

Antibody drug conjugaat

Anti-body drug conjugaat

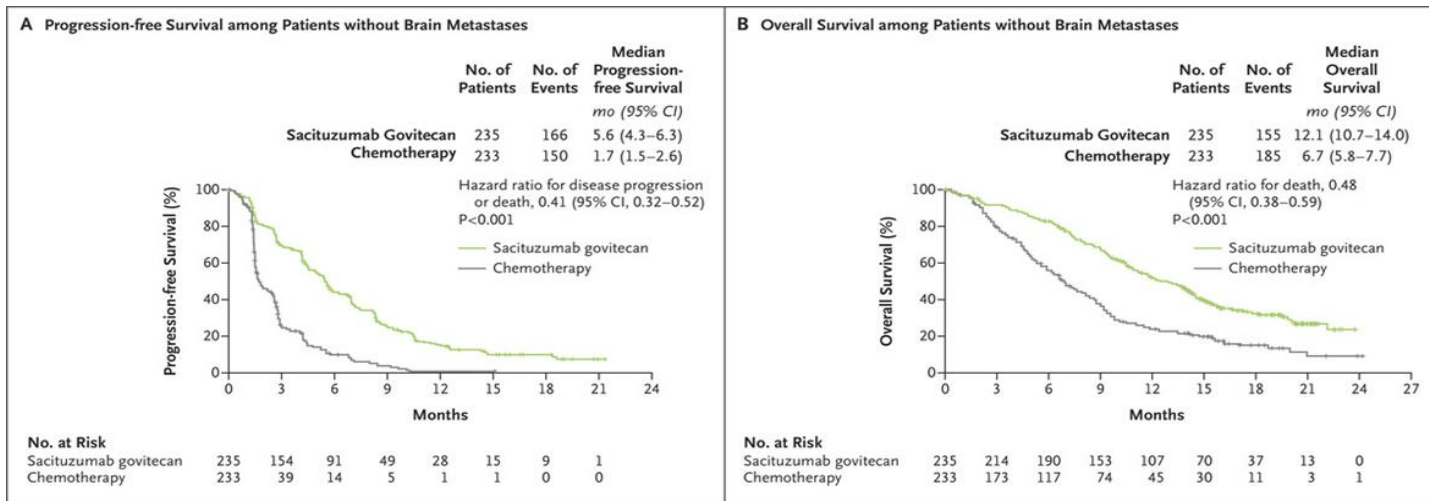


- Chemotherapeuticum gekoppeld aan antilichaam
- Antilichaam + chemo bindt aan receptor op tumorcel
- Antilichaam + chemo wordt de cel ingebracht
- Antilichaam wordt afgebroken
- Chemo komt vrij, direct in de tumorcel
- Dus: weinig chemo in het lichaam, veel in de cel

Sinds deze maand in aanmerking komend voor vergoeding

Sacituzumab govitecan

- Bij gemetastaseerd triple negatief mammacarcinoom
- Koppelt aan: human trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) (komt in veel mammacarcinoom cellen voor)



Casus

- Patiente 44 jaar
- 2020 mammacarcinoom re cT2N1 (3,4 cm, 3 okselklieren afw bij beeldvorming, cytologie pos) ER+, PR-, Her2-, BR graad 2
- Neo-adj 4x ddAC en 12 weken paclitaxel met goede partiele respons
- Operatie mammasparende operatie met sentinel node en MARI: ypT1cN1; 1,4 cm, 1 okselklier met macrometa
- Postop radiother, start tamoxifen
- Telefoon van de huisarts waar pte kwam met vermoeidheid en afvallen, huisarts vond haar wat geel zien.
- Heeft lab gedaan: leverf stoornissen met bilirubine van 50

Casus

Wat gaan we doen?

Casus

- Lab: normaal bloedbeeld, normale nierf, Ca normaal
- ASAT 120, ALAT 95, Alk fosf 180, gGT 120, bilirubine 53, geconjugeerd 32
- PET: multiple kliermetastasen, mediastinaal, subclaviculair, multiple levermetastasen, enkele kleine botmetastasen

- Concl: uitgebreide metastasen, waarschijnlijk van mammacarcinoom

- Wat nu?
- Biopt/meer onderzoek?
- Behandelplan?

Casus

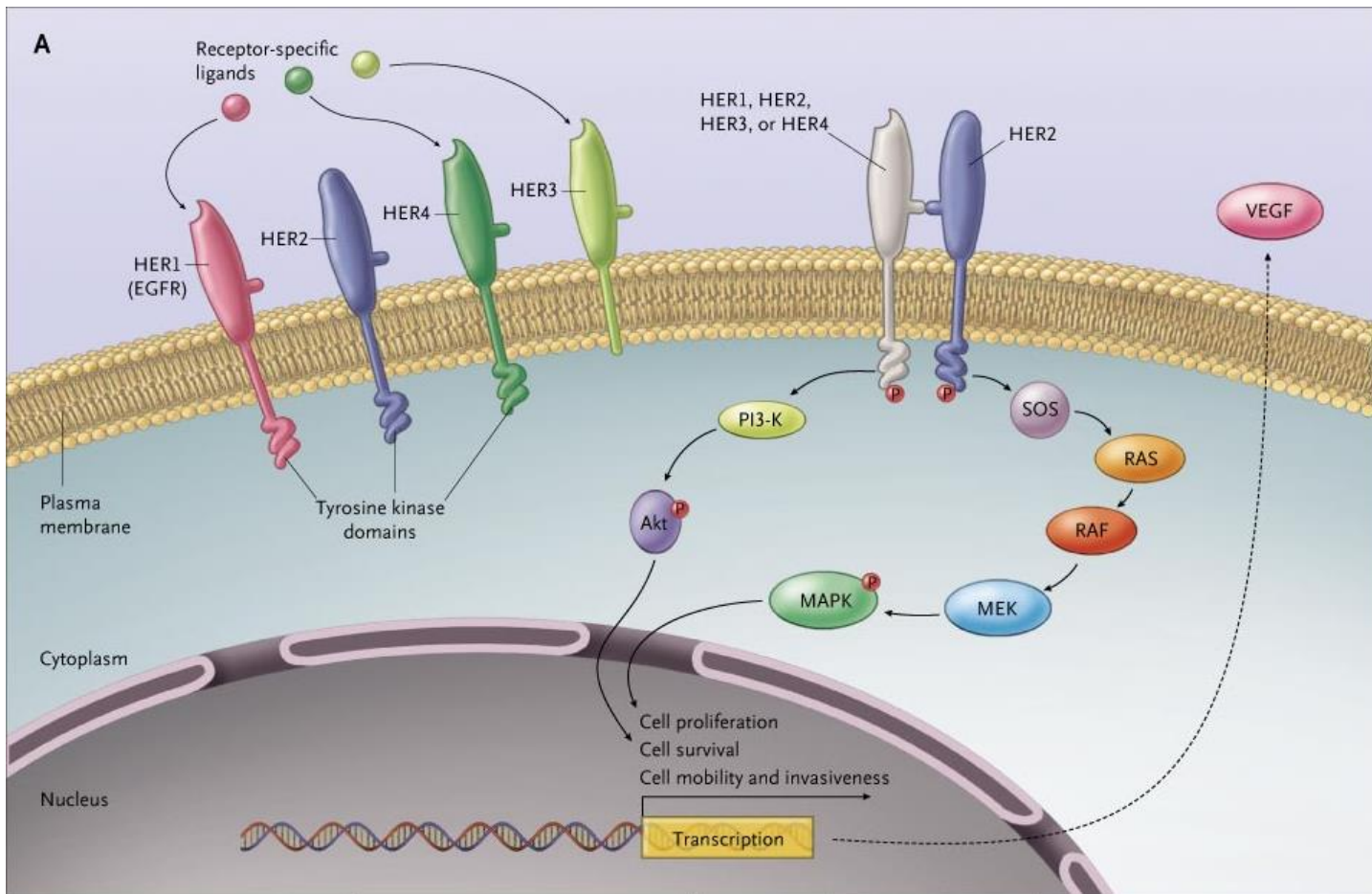
- Biopt als principe goed, maar nu weinig tijd om therapie in te stellen
- Dus geen verder onderzoek, maar liever snel starten met therapie
- Gezien leverfunctiestoornissen met verhoogd bilirubine keuze beperkt: capecitabine zou goede keuze zijn
- DPD bepalen
- Wat bespreek je met zo'n patient?

Casus

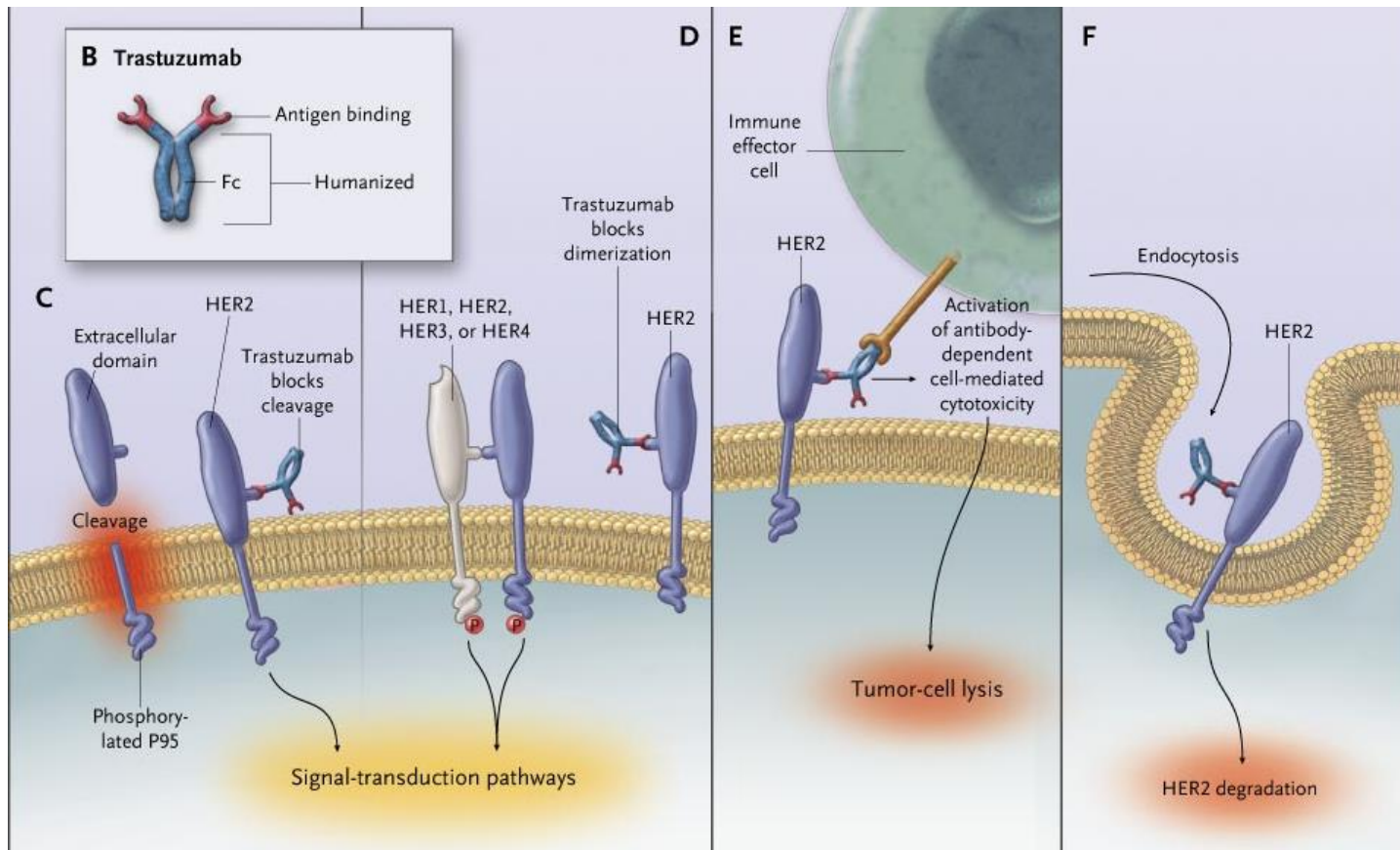
- Pte reageert gelukkig goed op de capecitabine.
- Leverf verbetert sterk en ze is in goede conditie
- Na bijna een jaar is er toch progressie

- Wat nu?

Her2neu positief gemetastaseerd mammacarcinoom



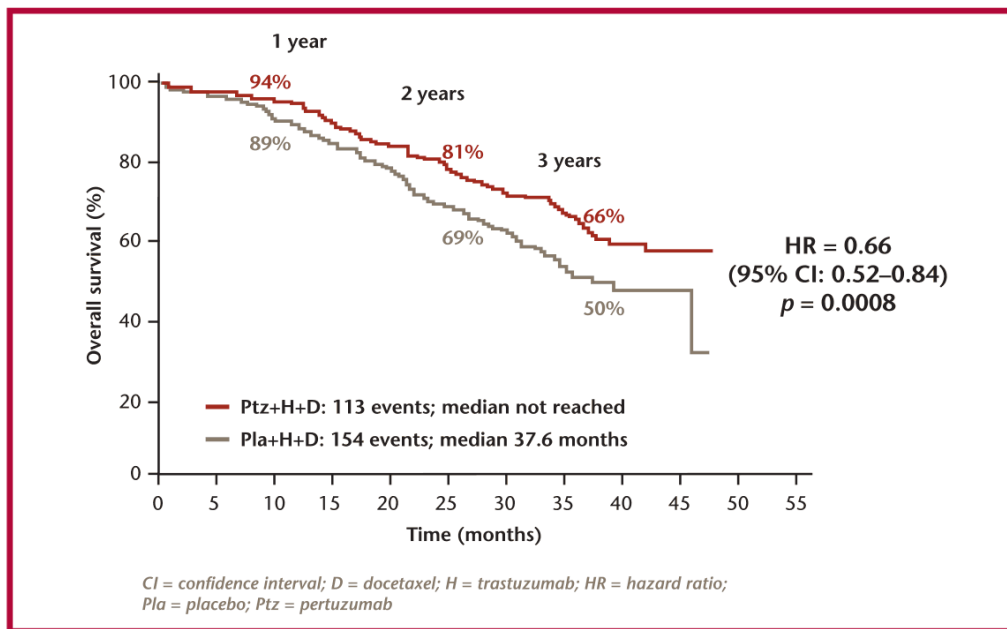
Her2neu positief gemetastaseerd mamma carcinoom



Her2neu positief gemetastaseerd mammacarcinoom

- 1^e lijn docetaxel + pertuzumab + trastuzumab (meestal na 6 kuren over op onderhoud pertuzumab + trastuzumab en evt endocriene therapie als HR+)
- 2^e lijn:
 - Endocriene therapie + trastuzumab (als nog niet gegeven)
 - Trastuzumab-emtansine (Kadcyla)
 - Trastuzumab-deruxtecan (Enhertu)
- 3^e lijn:
 - Trastuzumab + capecitabine + tucatinib (Tukysa)
 - Trastuzumab + vinorelbine
 - Lapatinib (Tyverb) + capecitabine

CLEOPATRA trial: docetaxel + trastuzumab + pertuzumab



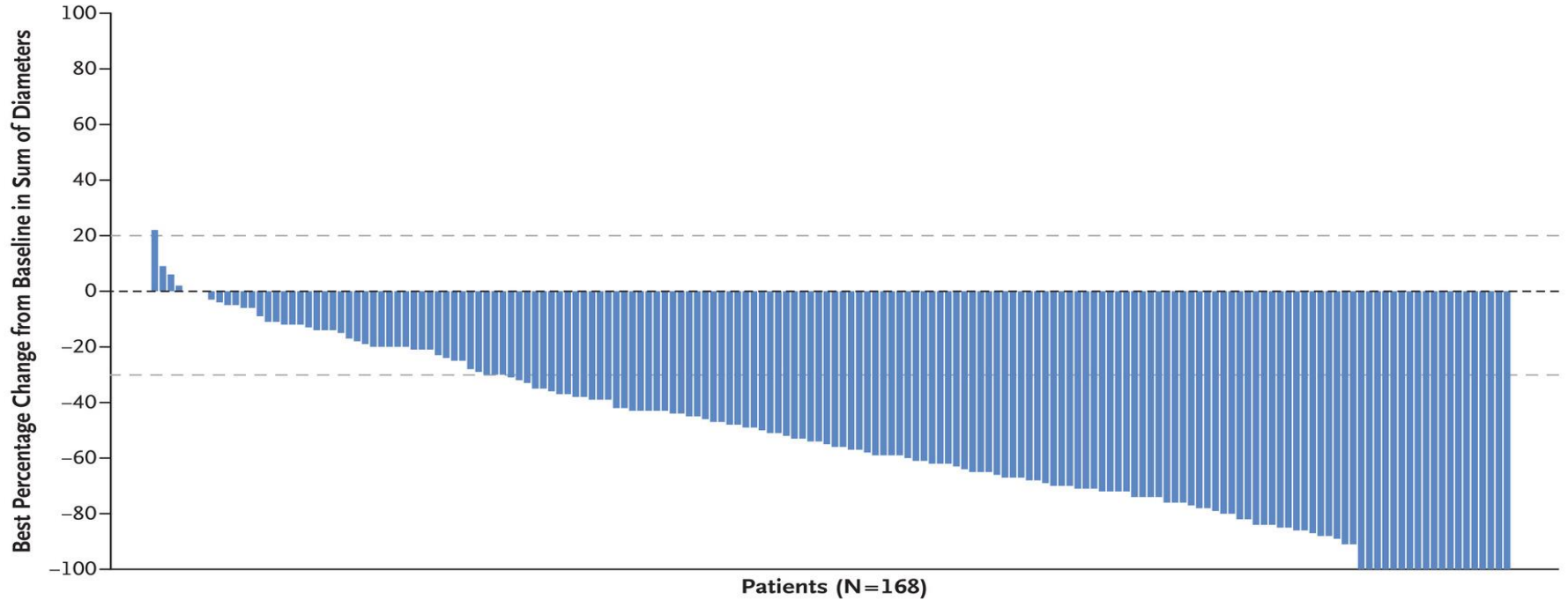
Her2neu positief gemetastaseerd mammacarcinoom

Nieuwe ontwikkelingen

- Trastuzumab-deruxtecan
- Antibody-drug conjugaat
- Toepasbaar vanaf 2^e lijn anti-HER2-therapie
- Opvallend hoge respons 60,9%
- Maar 13,6% vd patienten longproblemen: ILD achtig ziektebeeld

Trastuzumab deruxtecan

A Change from Baseline in Tumor Size



Casus

- Pte van 52 jaar
- Komt bij de neuroloog wgs hoofdpijn en parese van re arm
- Bij nader onderzoek meerdere afwijkingen cerebraal verdacht voor metastasen.
- Neuroloog start dexamethason en pte wordt verwezen naar internist voor onderzoek naar primaire tumor
- Internist doet lichamelijk onderzoek, maakt PET en doet lab
- Stelt tumor re mamma vast bij lich onderzoek
- In lab geen afwijkingen
- Bij PET metastasen in long, lever en bot
- Biopt mamma: invasief carc NST, ER-, PR-, Her2neu 3+

Casus

Wat gaan we doen?

Casus

- Hersenmetastasen zijn te uitgebreid voor stereotactische radiotherapie
- Moet de primaire tumor geopereerd worden?

Casus

- Start docetaxel/trastuzumab/pertuzumab
- Er treedt respons op van primaire tumor en metastasen
- Wat nu bij progressie?

Vragen?