

Ontwikkelingen bij behandeling van uitgezaaide borstkanker

Prof. Dr. Vivianne Tjan-Heijnen
medisch oncoloog
Maastricht UMC+

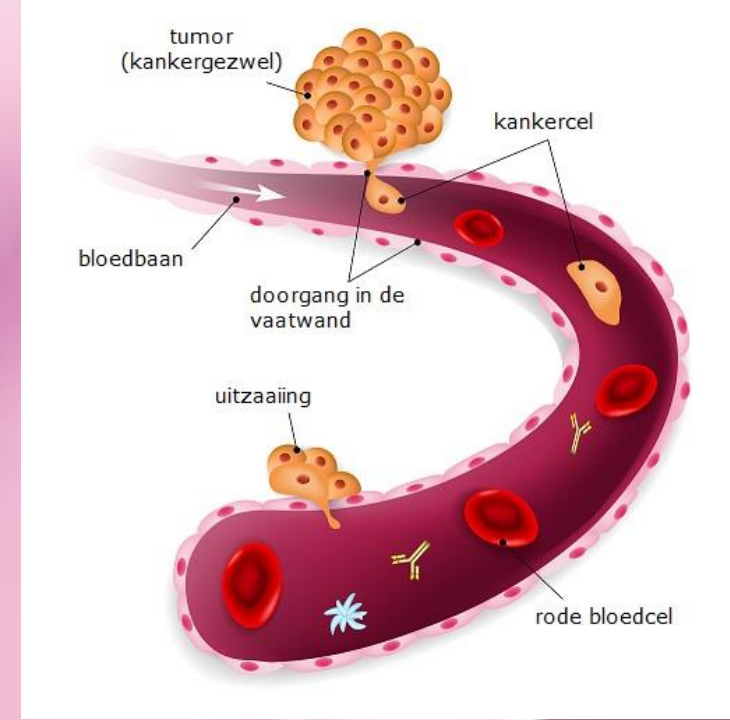
Symposium: “Ik Leef! Met uitgezaaide borstkanker”
Maastricht, 1 november 2025

Disclosures

	Afgelopen 3 jaar
Financiële bijdrage aan MUMC+ voor onderzoek o.a. de SONABRE Registry	Gilead, Novartis, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo
Adviesraden en Lezingen	Roche, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Novartis, E Lilly, Stemline – Menarini, Gilead
Symposium: Ik leef! Met uitgezaaide borstkanker	Gilead, Pfizer, Novartis, MSD, AstraZeneca / Daiichi Sankyo, Roche, Stemline - Menarini

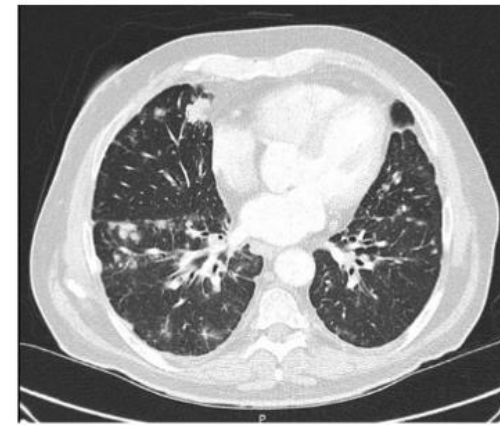
Wat is uitgezaaide borstkanker?

- Tumorcellen hebben zich verplaatst via (bloed)vaten
- De tumorcellen lijken op de oorspronkelijke borsttumor
- Juiste diagnose is belangrijk voor de behandeling en de prognose

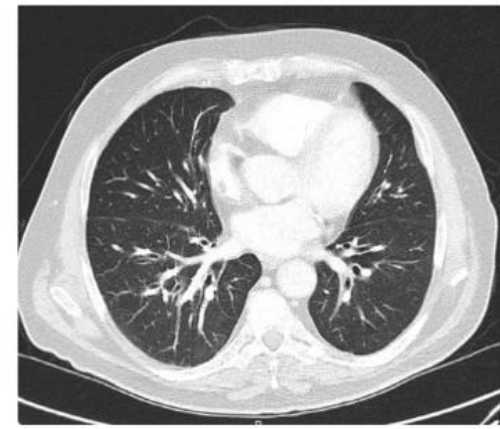


Doel therapie:

- Verkleinen metastasen
 - Minder klachten door uitzaaiingen
 - Langer leven
-
- Acceptabele bijwerkingen van therapie
 - Behoud of betere kwaliteit van leven

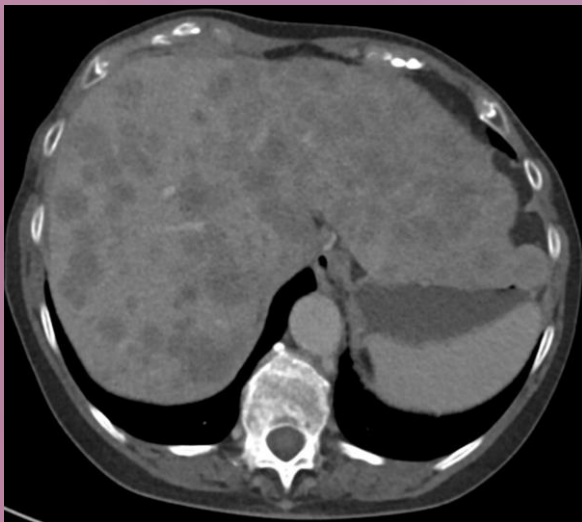
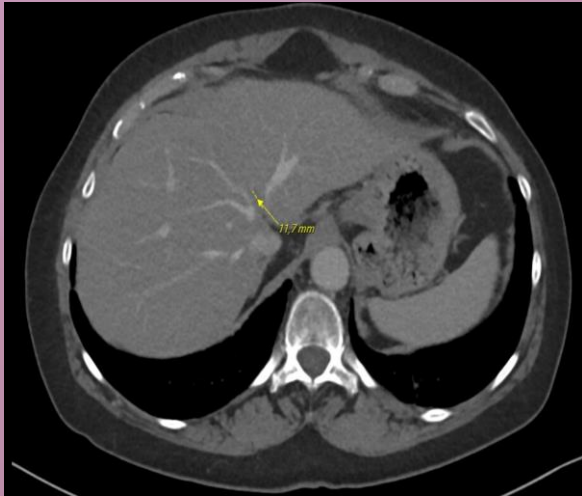


Vóór therapie



Na 4 maanden

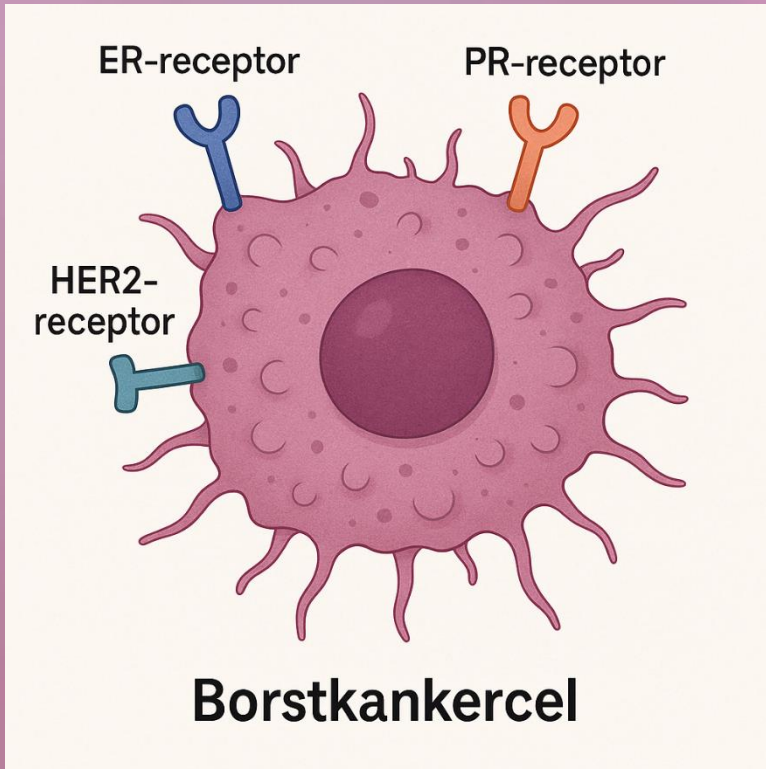
Is genezing nog mogelijk bij uitzaaiingen?



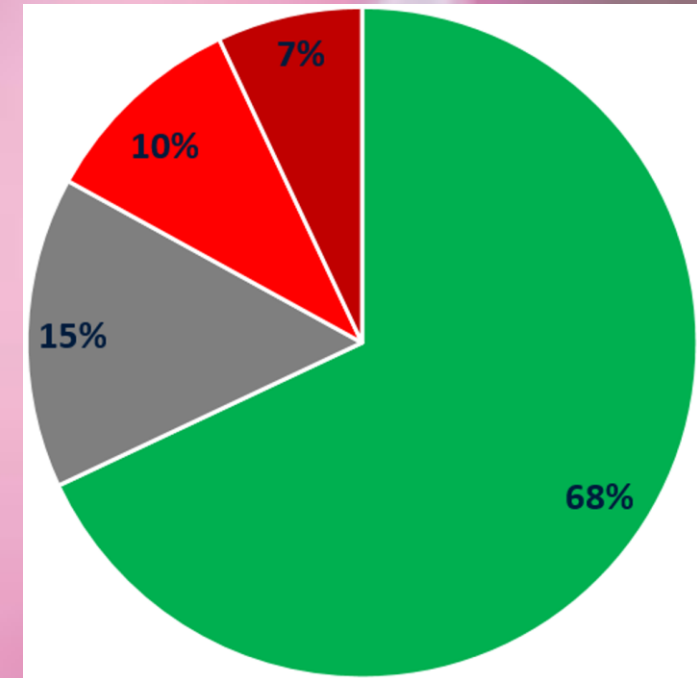
Meestal niet, tenzij:

- 'Oligo'-metastasen = klein aantal, kleine uitzaaiingen
- Heel goede reactie op antitumor medicijnen
- Aanvullend bestraling of operatie mogelijk is

Therapie op geleide van HR (ER/PR) en HER2 – subtype



- HR positief / HER2 negatief
- HR negatief / HER2 negatief (TN)
- HR positief / HER2 positief
- HR negatief / HER2 positief



Bron: Senna Lammers, PhD presentatie,
Universiteit Maastricht, 22 sept 2025

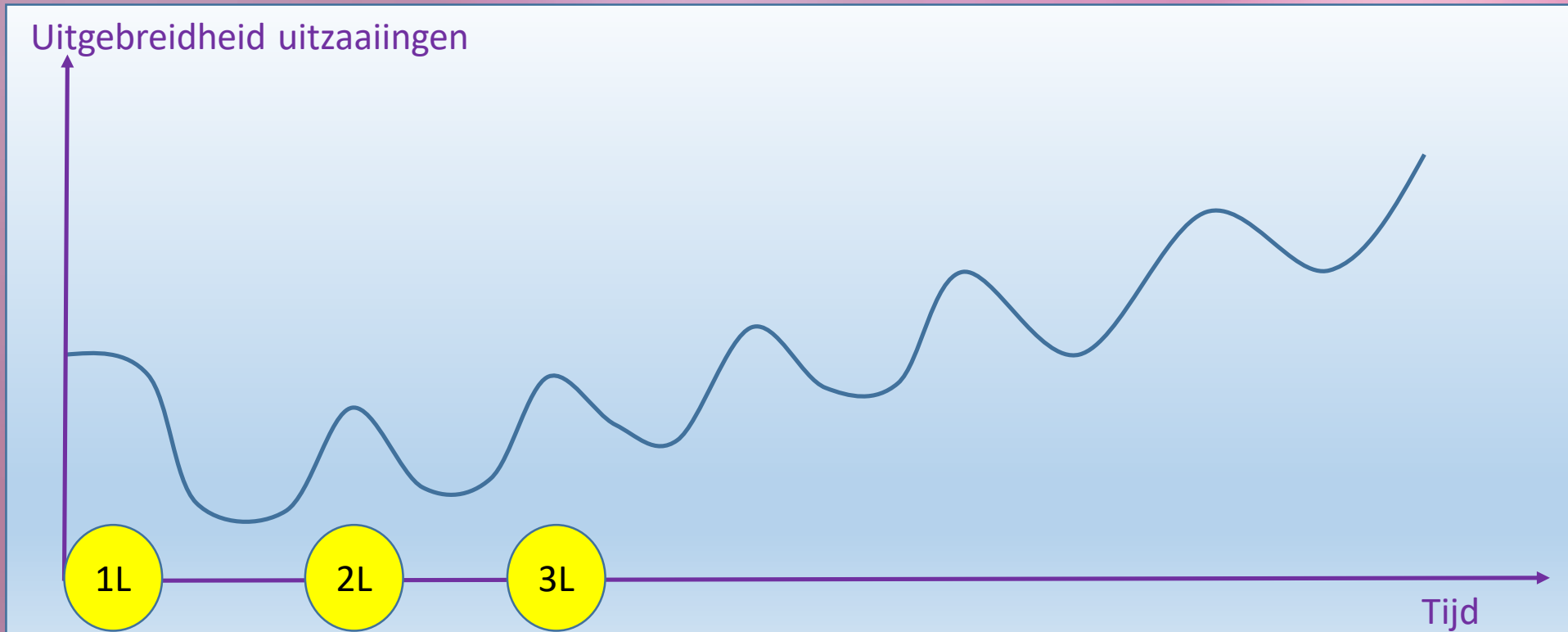
HR: hormoonreceptor,
ER: oestrogeenreceptor
PR: progesteronreceptor

Evaluatie effect van therapie + bijwerkingen bij een individuele patiënt

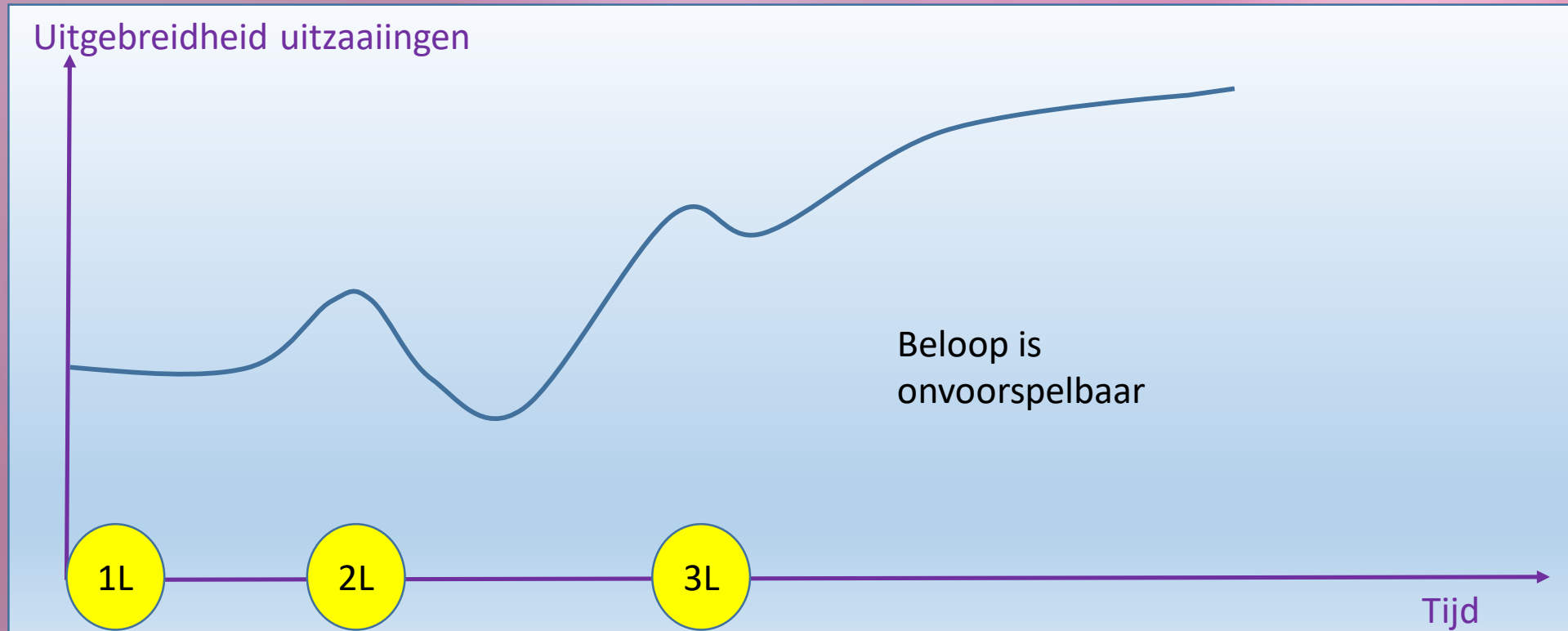
Op geleide van:

- Klachten
- Bloedonderzoek
- Beeldvorming

Activiteit van de ziekte in de loop van de tijd onder invloed van behandeling



Activiteit van de ziekte in de loop van de tijd onder invloed van behandeling



Beloop hangt deels af van

Gunstige factoren

- In botten, huid en/of lymfeklieren
- Beperkt aantal uitzaaiingen
- Subtype: HR+ of HER2+
- Lang ziektevrij interval of '*de Novo*'
- Goede reactie op eerdere therapie
- Leeftijd 50-75 jaar
- Weinig bijkomende ziekten
- Goede conditie

Minder gunstige factoren

- In lever, longen, hersenen
- Uitgebreide uitzaaiingen
- Subtype: triple negatief
- Kort ziektevrij interval
- Reageert niet op therapie
- Heel jong of heel oud
- Belemmerende ziekten
- Matige conditie

Vooraf inschatten van het effect van therapie bij de individuele patiënt

- Het **gemiddelde resultaat van studies**
 - Progressievrije overleving
 - Totale overleving
- Subtype en overige gunstige en minder gunstige factoren

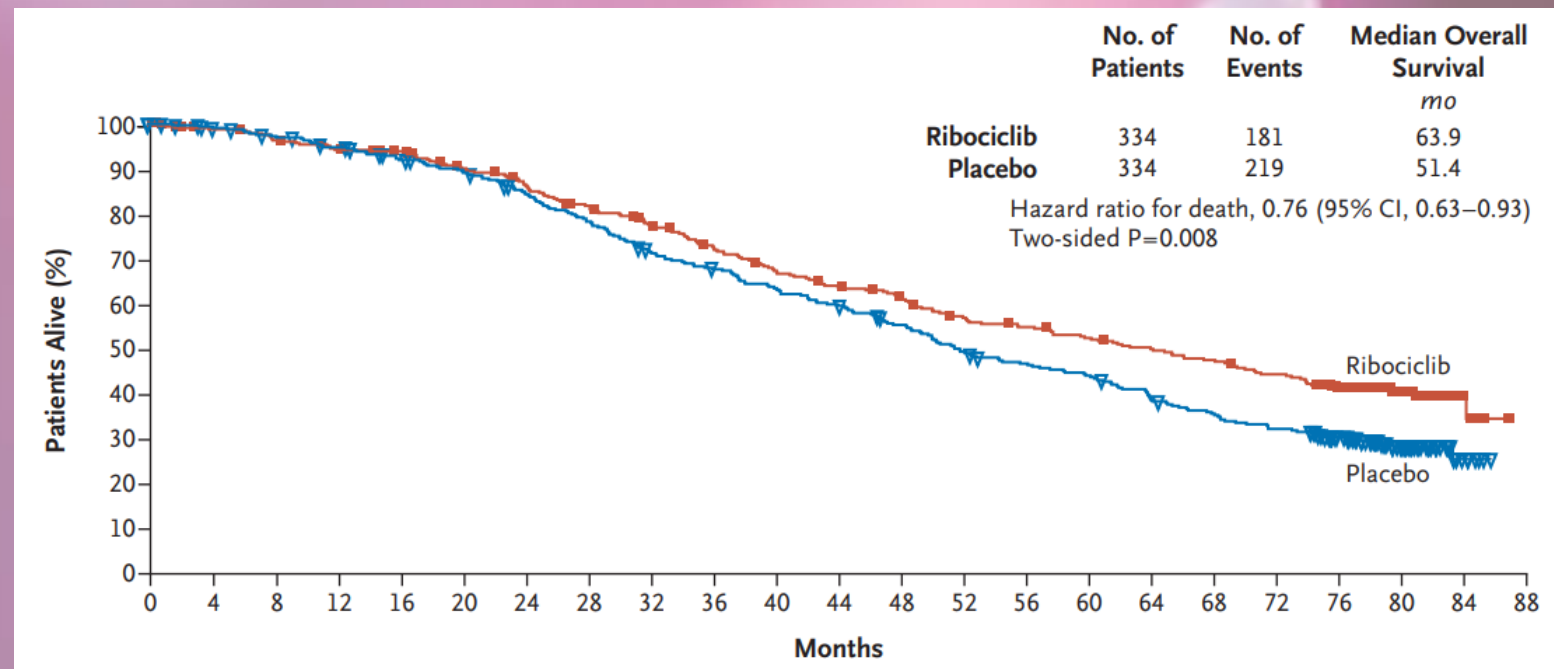


Hoe zit dat? “*gemiddeld* effect in studie”, voorbeeld van een studie met hormoontherapie +/- CDK4/6 remmer

(Mediaan ($\approx$ gemiddeld):
de helft in leven bij .. maanden
voor de nieuwe therapie versus
de oude therapie

Maar dit is afhankelijk van de
kenmerken van patiënten in de
studie

Niemand heeft exact hetzelfde
resultaat



Inschatting beloop en respons op therapie: HR+/HER2- subtype als voorbeeld van keuzes

1L

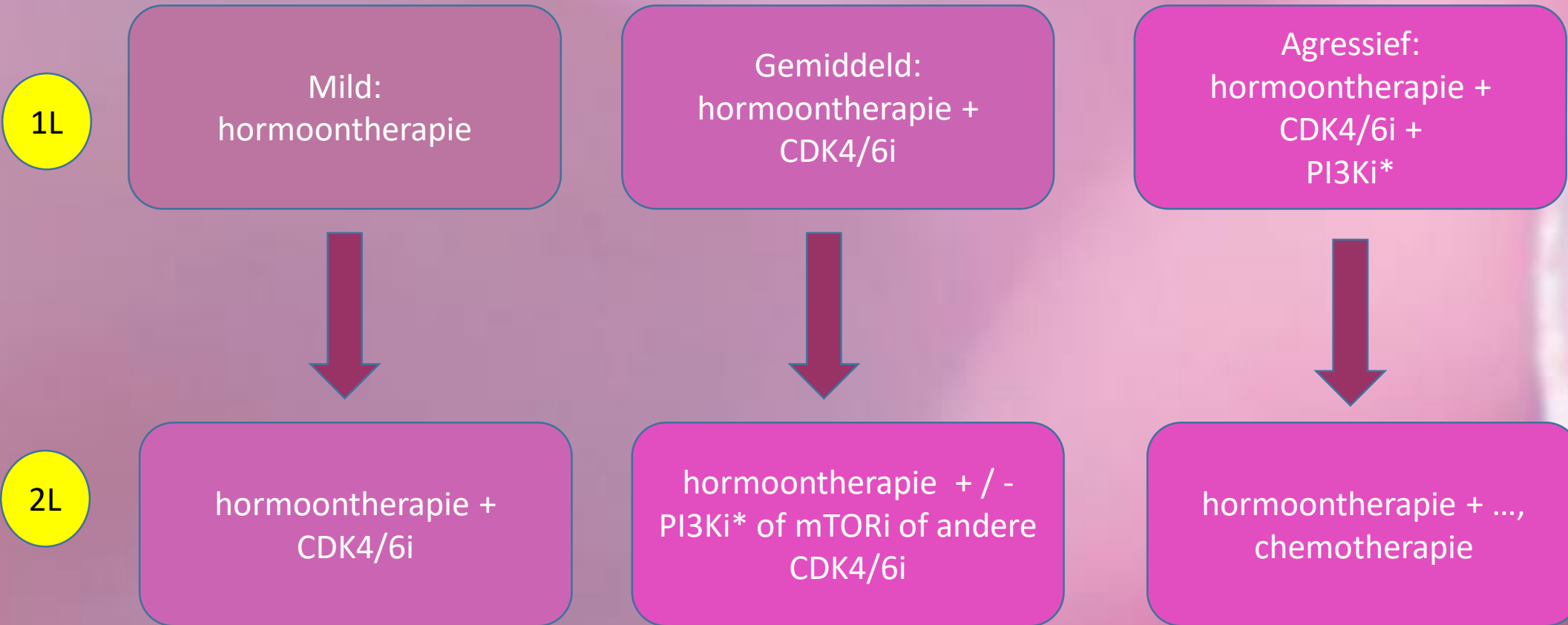
Mild:
hormoontherapie

Gemiddeld:
hormoontherapie +
CDK4/6i

Agressief:
hormoontherapie +
CDK4/6i +
PI3Ki*

* Indien PIK3CAmutatie; vergoeding in 1^e lijn verwacht in nabije toekomst

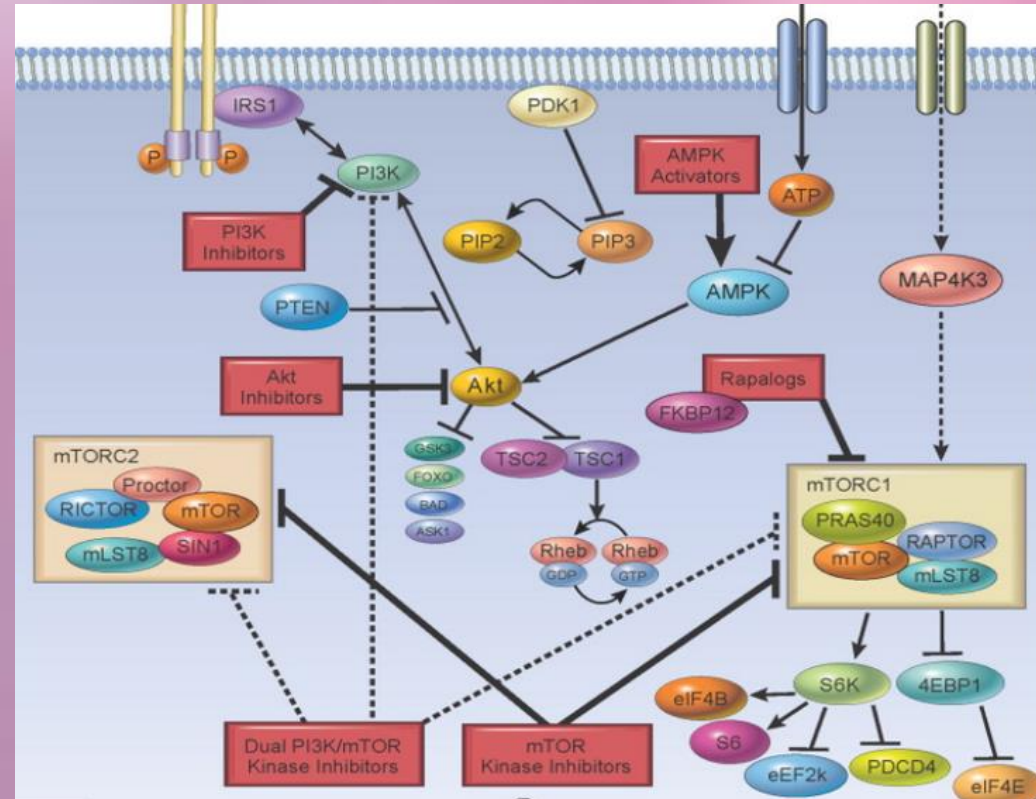
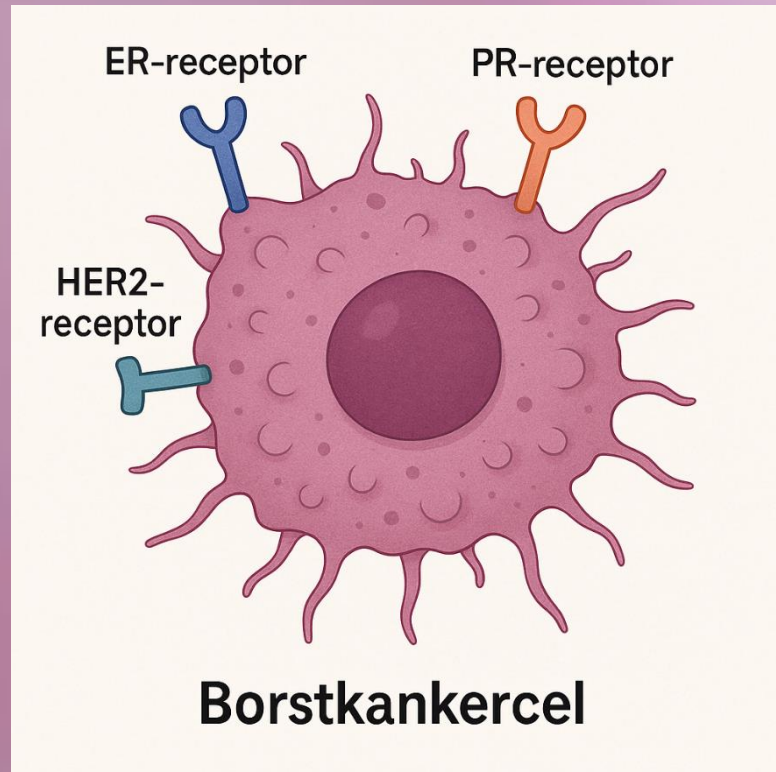
Inschatting beloop en respons op therapie: HR+/HER2- subtype als voorbeeld van keuzes



- * Indien PIK3CAmutatie
- PI3Ki-vergoeding in 1^e lijn verwacht in nabije toekomst

Agressief ziektebeloop:

1) *actief PI3K-AKT-mTOR signaalpad*



Therapie (deels nog in ontwikkeling): everolimus, alpelisib, capivasertib, inovalisib, gedatolisib, al dan niet bij een (somatische) mutatie in PIK3CA, AKT, PTEN

Agressief ziektebeloop:

2) *somatische ESR1 mutatie in HR+ mBC*

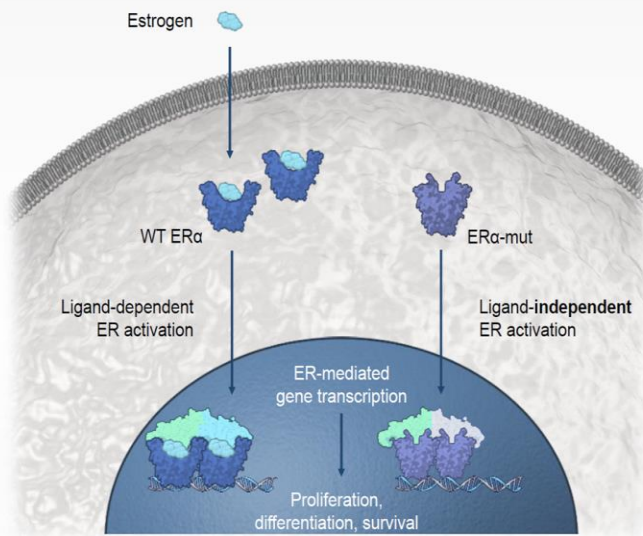
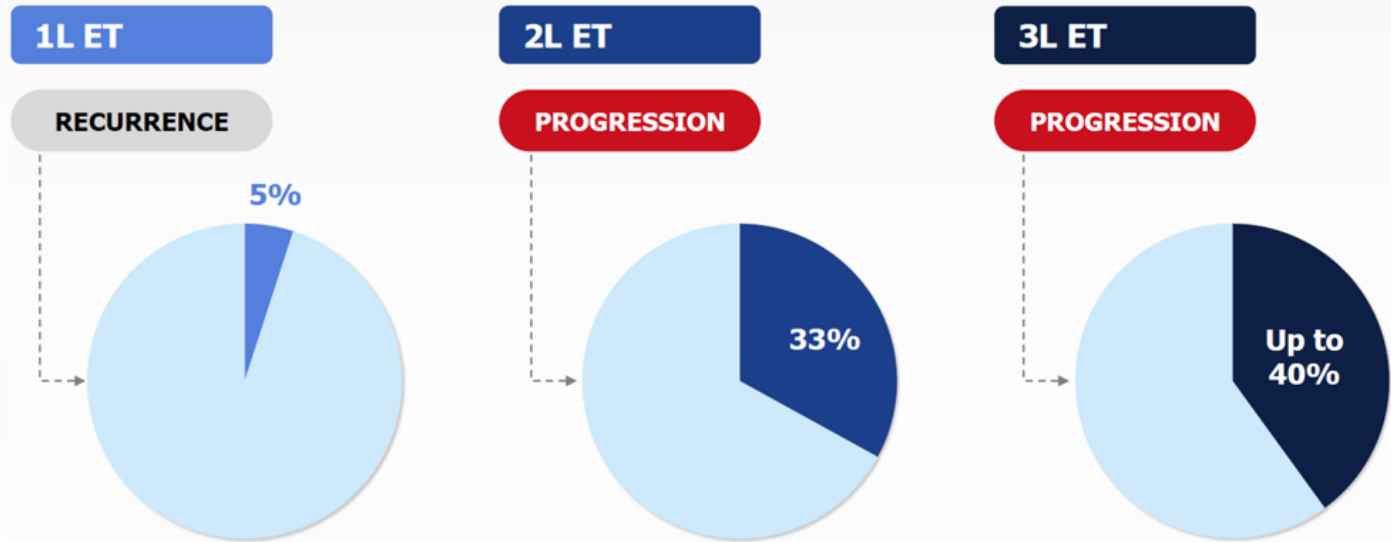


Figure adapted from Bardia A, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:1946-53.

Advanced/Metastatic Breast Cancer¹⁻¹⁰



ESR1-mut occur almost exclusively after ET in the metastatic setting⁵

Andere hormoontherapie, indien ESR1m:

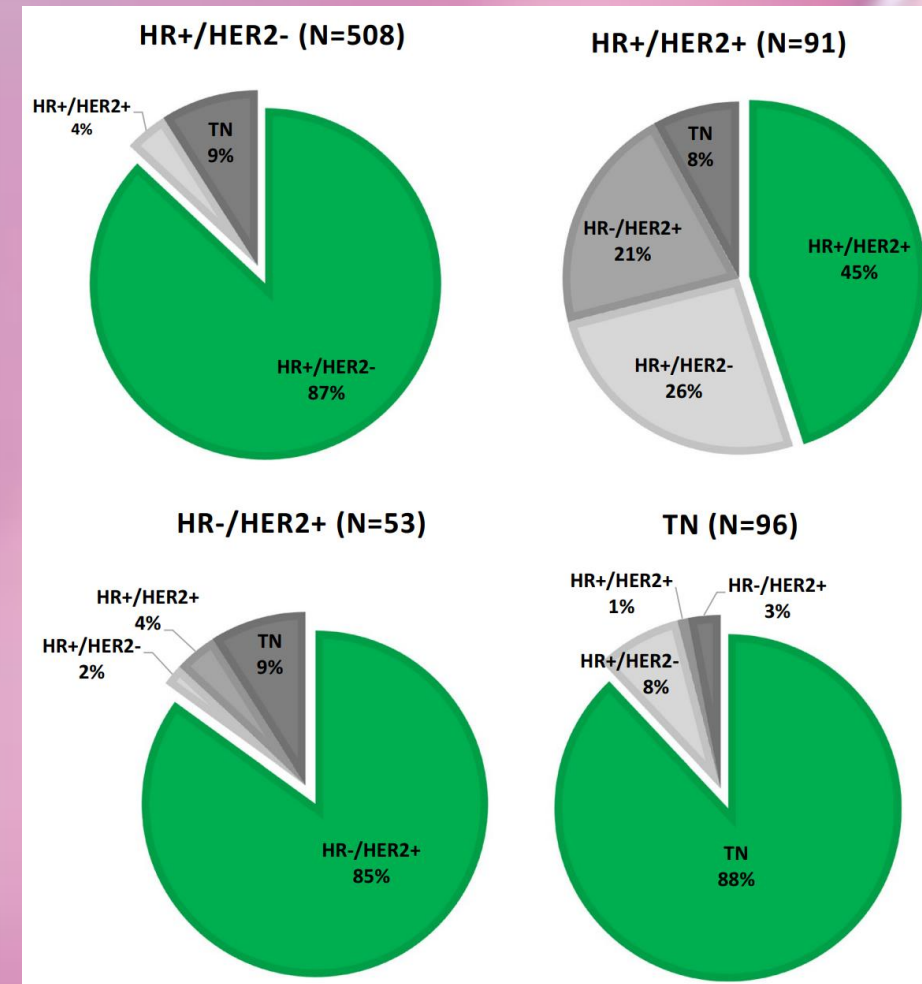
Nieuwe SERDs (elecestrant, giredestrant, camizestrant), CERNs, PROTACi, ...

Agressief ziektebeloop:

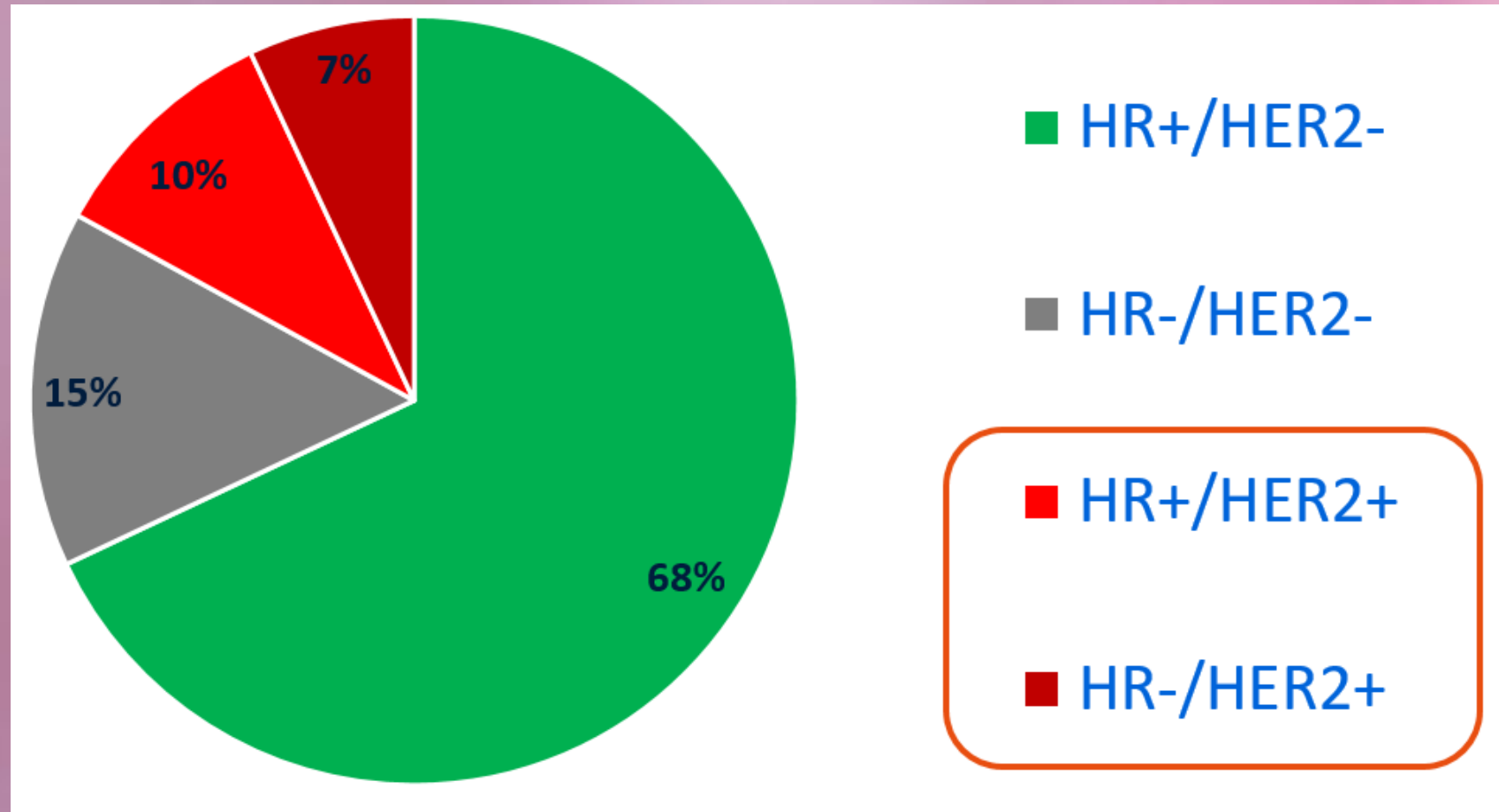
3) *veranderd subtype*



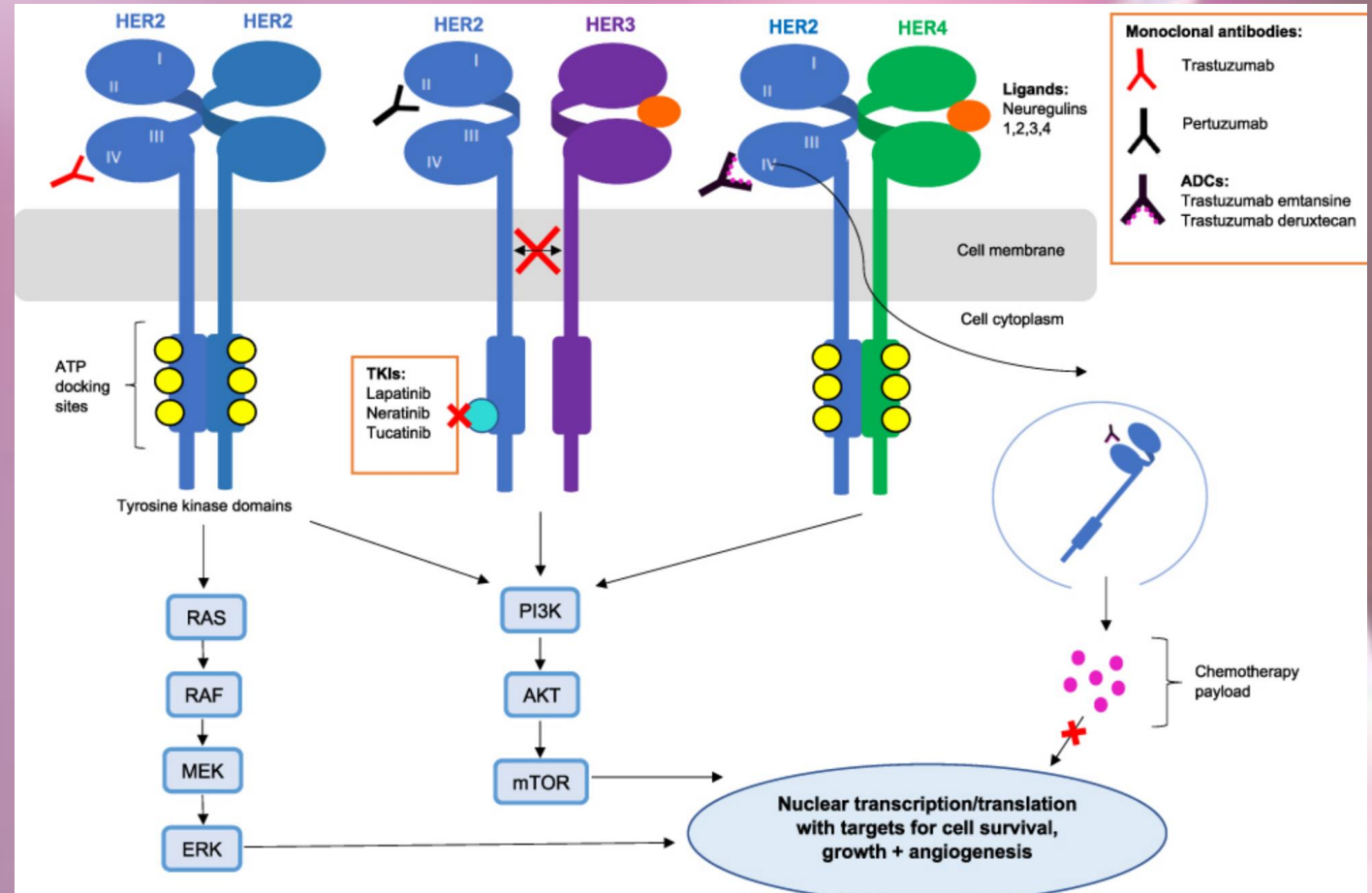
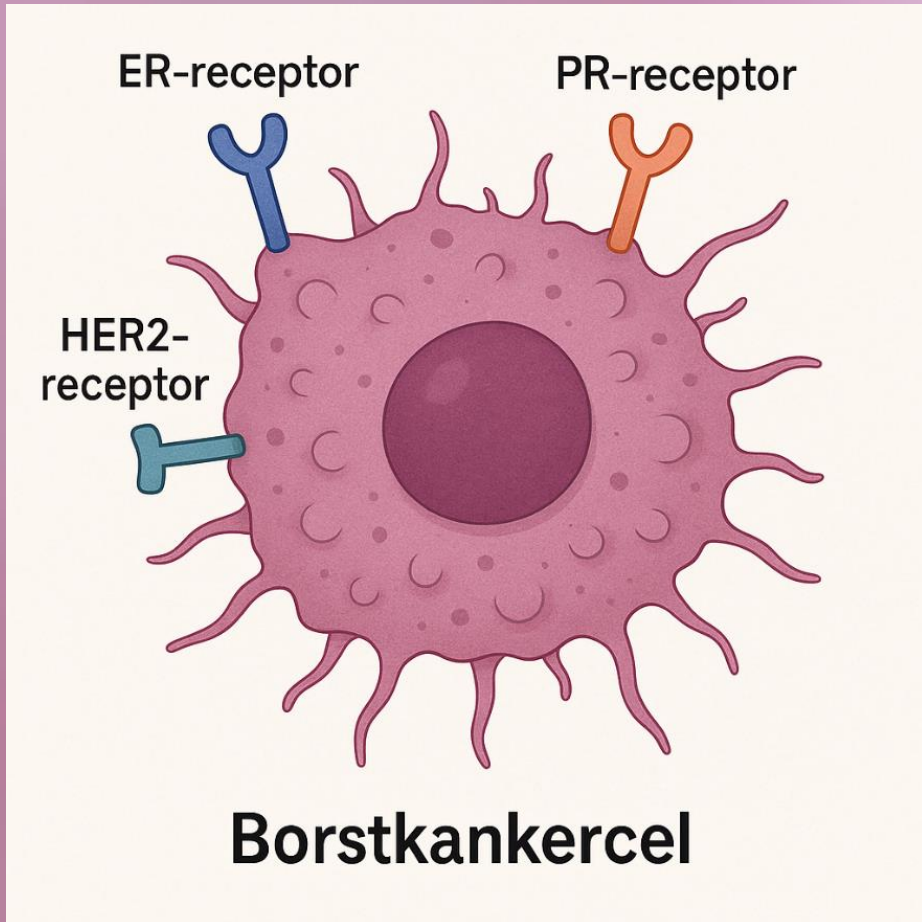
- Vanaf 2007
- Thans: 7000 patiënten met uitgezaaide borstkanker
- 11 ziekenhuizen in Limburg en Noord-Brabant



HER2-positieve subtype



HER2-receptor = doelgebied voor therapie



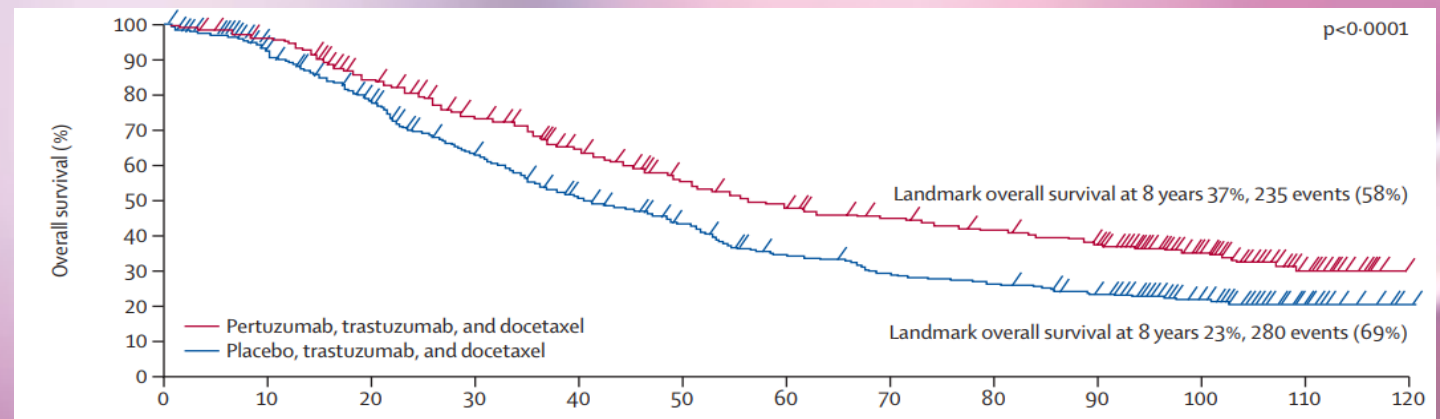
CLEOPATRA studie:

1L

Docetaxel + Trastuzumab

- Wel of geen Pertuzumab

Med. overleving: 57 versus 41 maanden



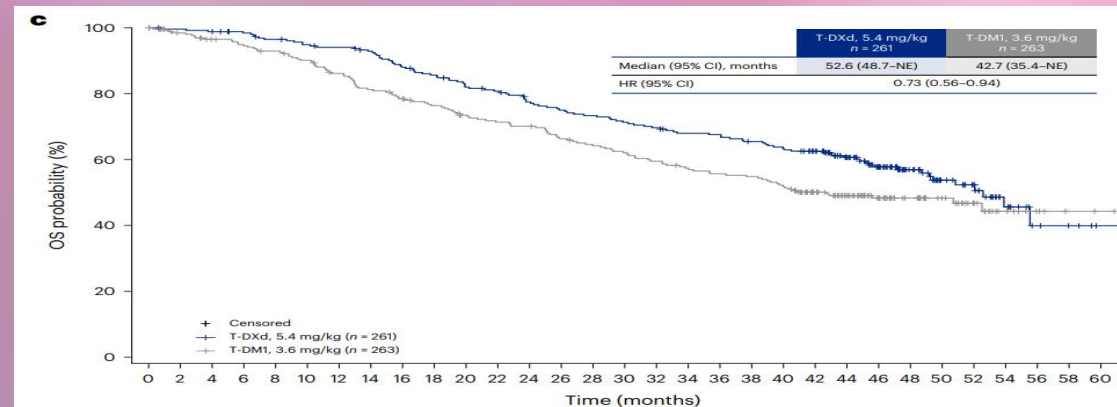
DESTINY-BREAST-03 studie:

2L (en latere lijnen van therapie)

T-DM1

versus Trastuzumab-Deructecan (DXd)

Med. overleving: 53 versus 43 maanden



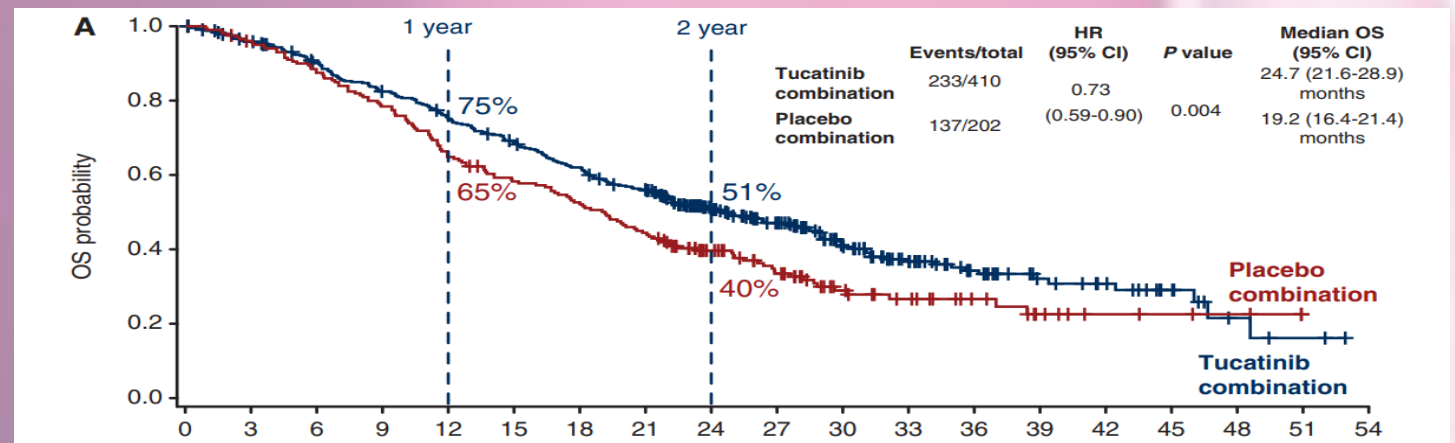
HER2CLIMB studie:

3L

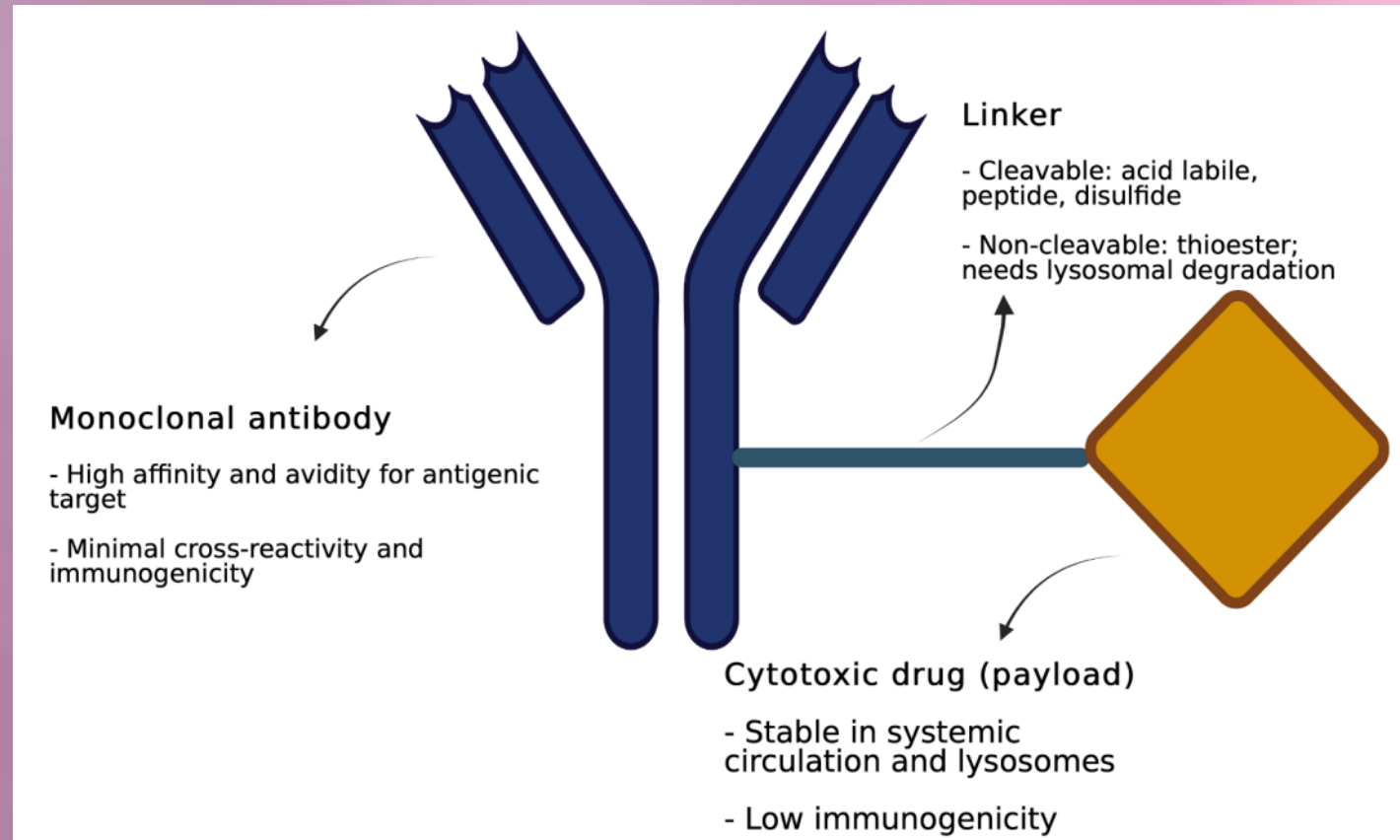
Capecitabine + Trastuzumab

- Wel of geen Tucatinib

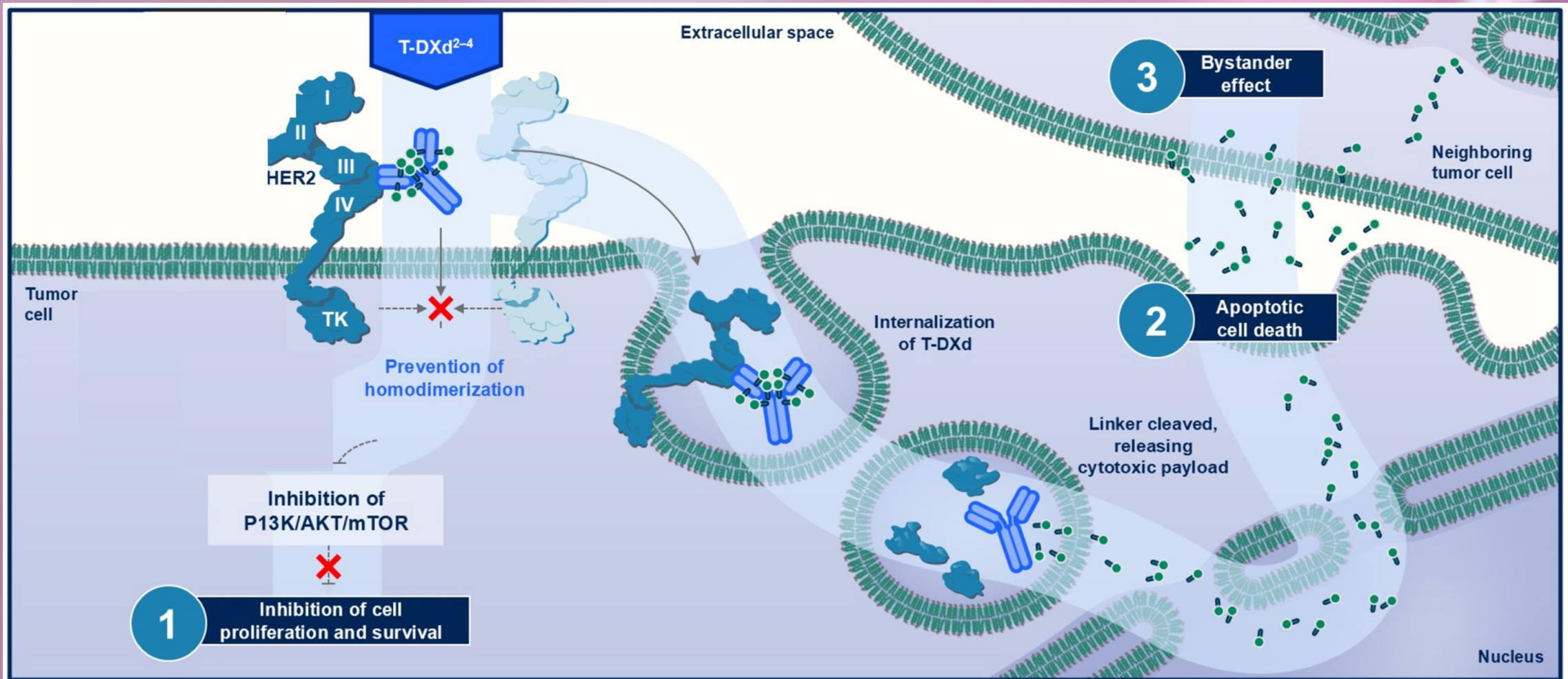
Med. overleving: 25 versus 19 maanden



Chemotherapie gekoppeld aan een monoclonaal antibody (*mab*; *Antibody Drug Conjugate, ADC*)

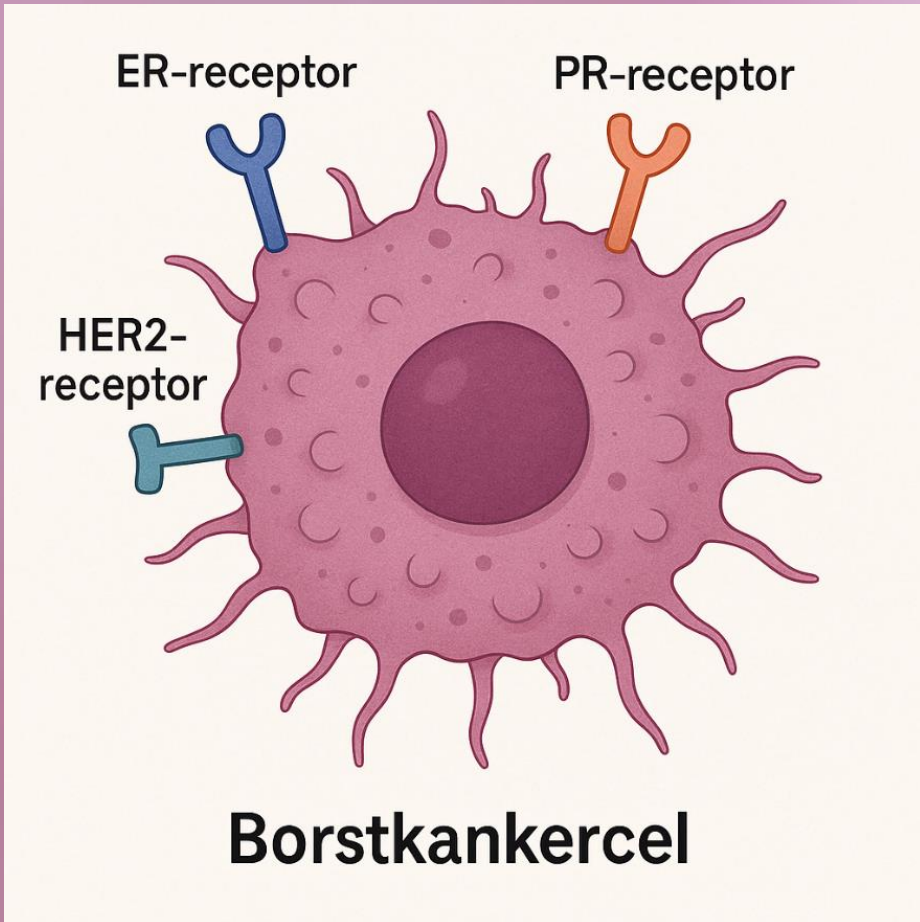


Chemotherapie gekoppeld aan Trastuzumab (Antibody Drug Conjugate, ADC)



HER2 positief / negatief - subtype

HER2 – negatief: HER2-afwezig / HER2-ultra-laag / HER2-laag

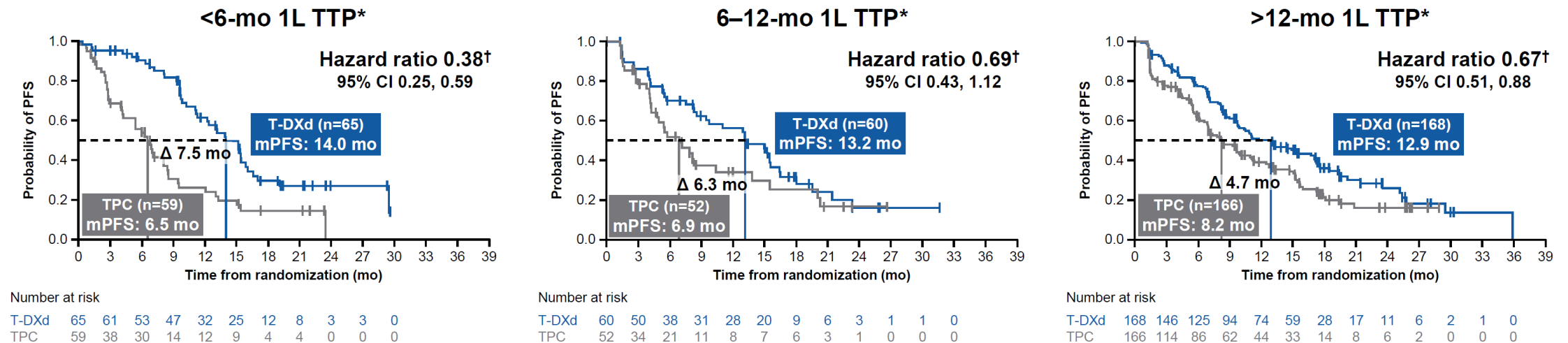


Score 0		Score 1+		Score 2+	Score 3+
No staining	Incomplete/faint staining in ≤10% tumor cells	Incomplete/faint staining in >10% tumor cells	Weak/moderate complete in >10% tumor cells OR Intense membrane staining ≤10% tumor cells	Complete intense staining in >10% tumor cells	
Zero	Ultra low	Low	Equivocal	Positive	

Below the table, a green oval labeled 'ISH' is positioned between the 'Equivocal' and 'Positive' categories, with an orange arrow pointing from 'Equivocal' to 'ISH' and a green arrow pointing from 'ISH' to 'Positive'.

Trastuzumab-Deruxtecan indien HER2-(ultra)laag

PFS by time to progression on 1L ET + CDK4/6i and endocrine resistance



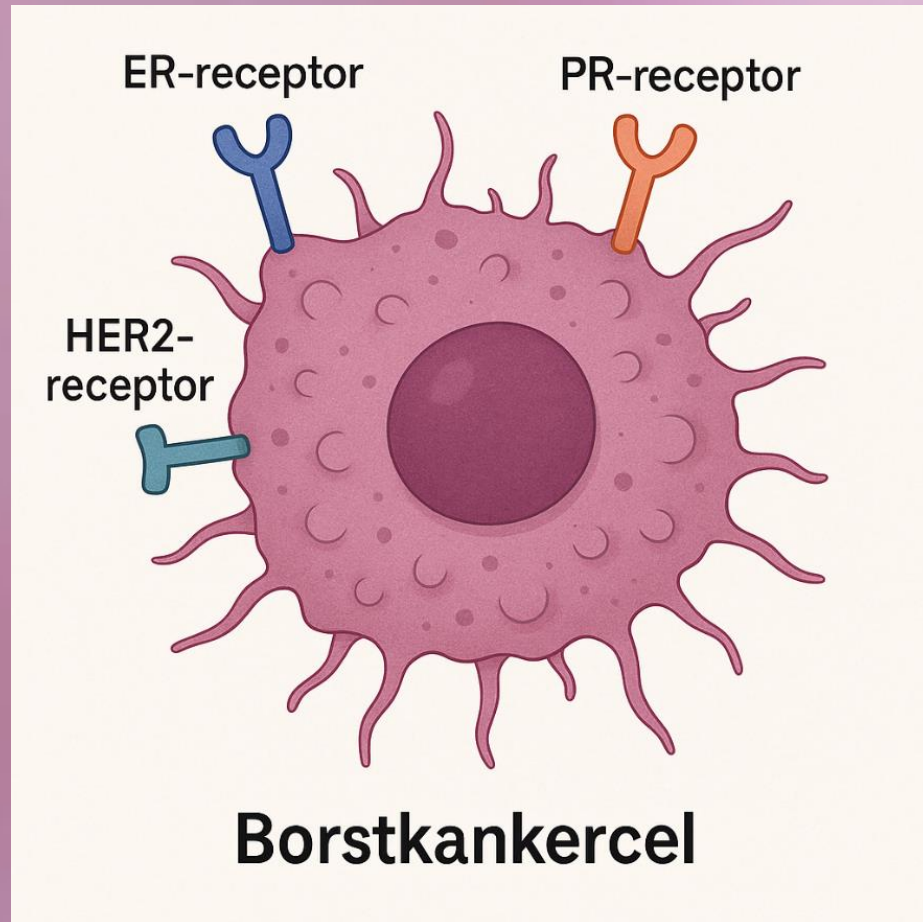
	Primary endocrine resistance [‡]		Secondary endocrine resistance [‡]	
	T-DXd (n=128)	TPC (n=140)	T-DXd (n=308)	TPC (n=288)
mPFS, mo (95% CI)	12.4 (10.3, 15.2)	6.6 (5.4, 7.4)	13.2 (12.0, 15.5)	9.5 (8.0, 11.1)
PFS hazard ratio (95% CI)	0.57 (0.42, 0.77) [†]		0.68 (0.55, 0.84) [†]	

T-DXd improved PFS vs TPC regardless of time to progression on 1L ET + CDK4/6i or type of endocrine resistance

Nieuwe ontwikkelingen:

- T-DXd is nieuwe 2L therapie bij HER2+ mBC (standaard)
- T-DXd icm Pertuzumab in 1L (DB-09 trial)
- T-DXd i.c.m. immunotherapie voor extra effect (studies)
- T-DXd naar vroeg-stadium borstkanker (studies)
- T-DXd bij patiënten met HER2-lage ziekte
- Ontwikkeling van andere ADC's

Triple negatief mBC



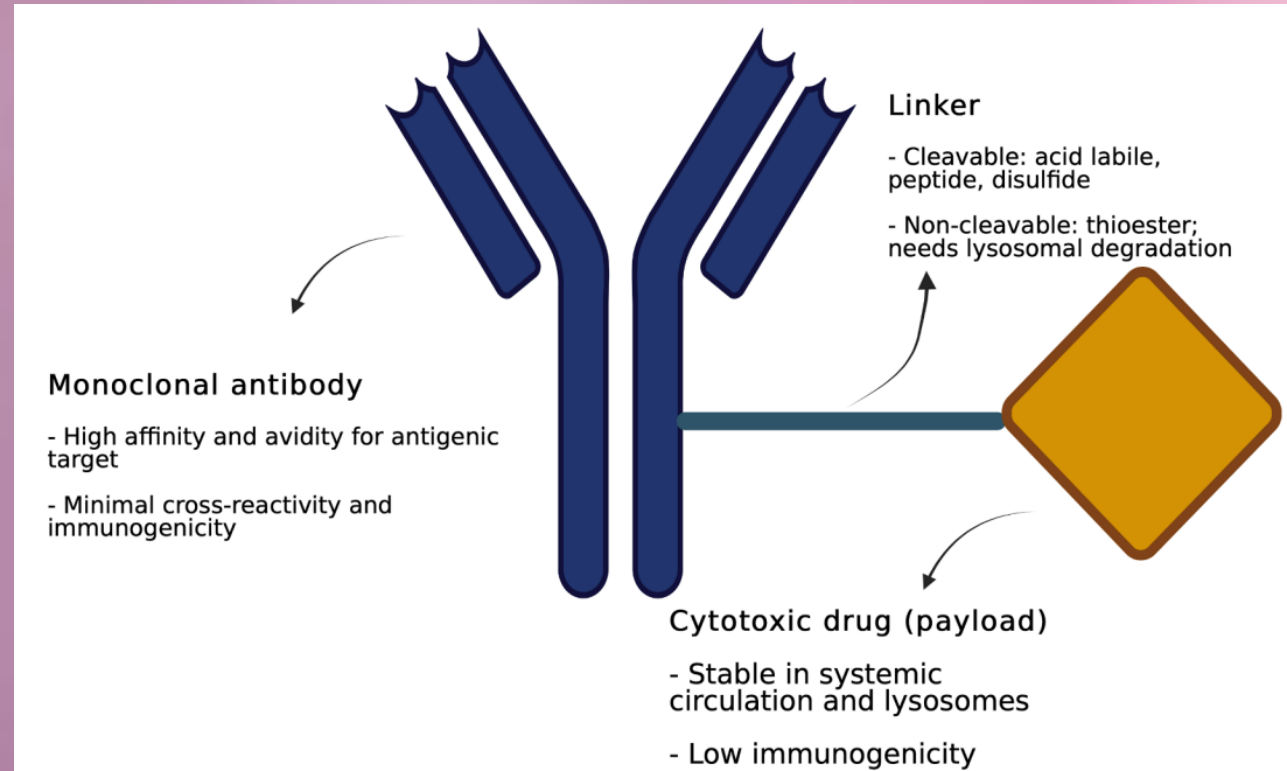
mTNBC:

- ER, PR en HER2 negatief = triple negatief
- Vaak uitgebreid gemetastaseerd
- Vaak snel delend
- Vaak jongere leeftijd
- Vooral afhankelijk van 'gewone' chemotherapie
- Meestal slechtere prognose

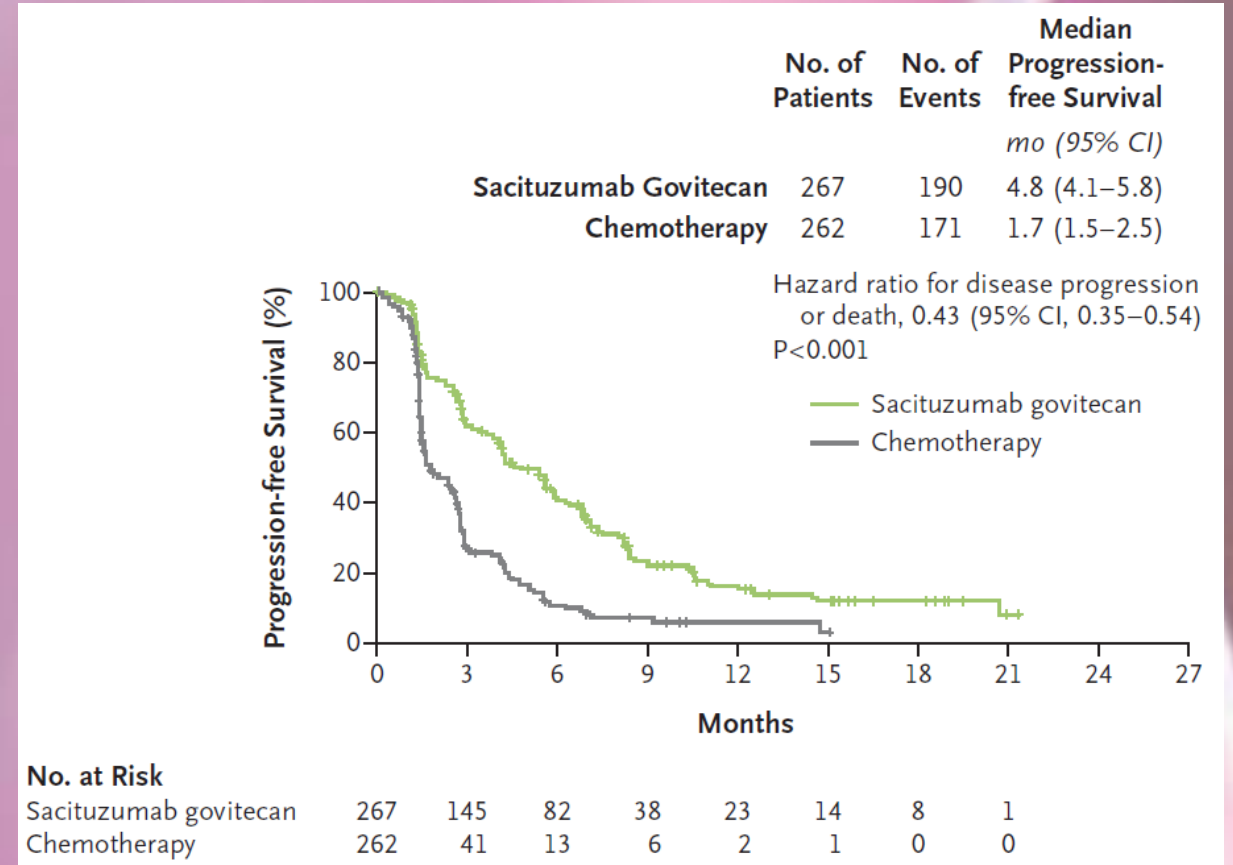
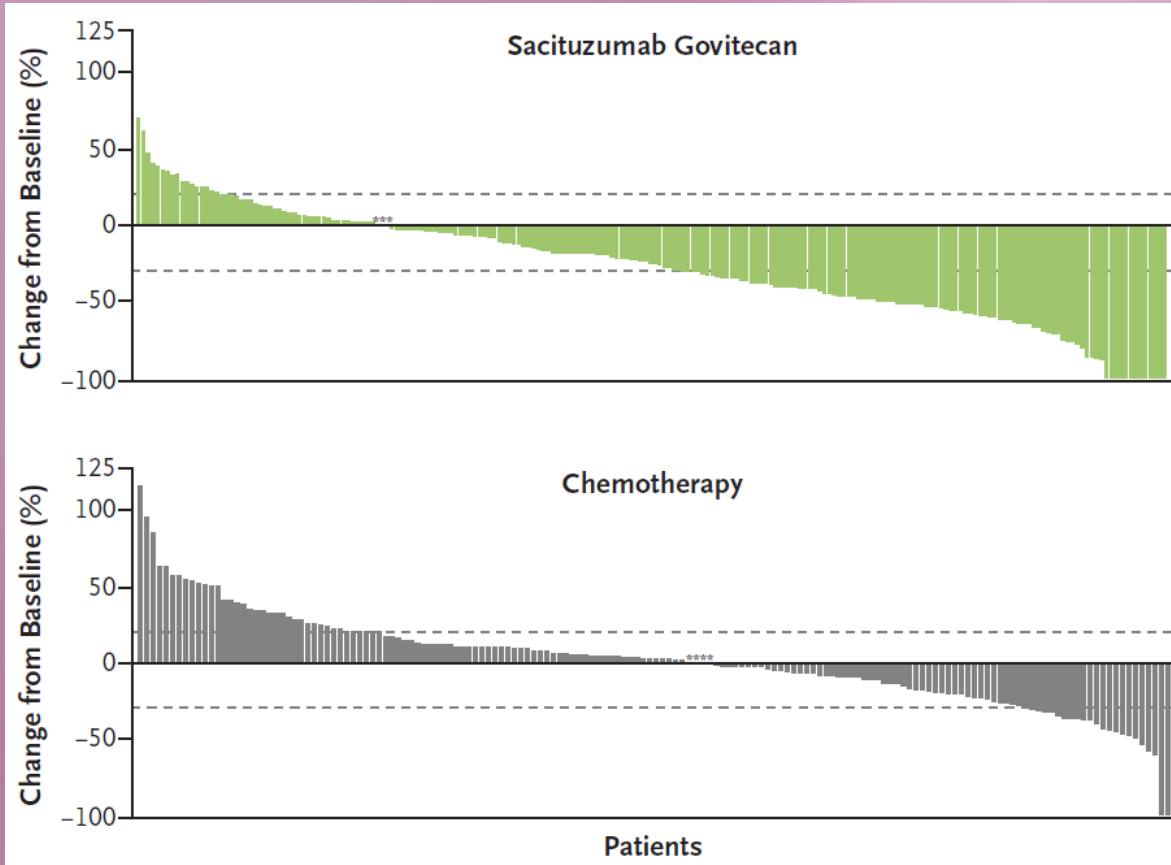
mTNBC:

- kan HER2 laag of ultra-laag zijn
- is TROP2+
- kan PD-L1+ zijn

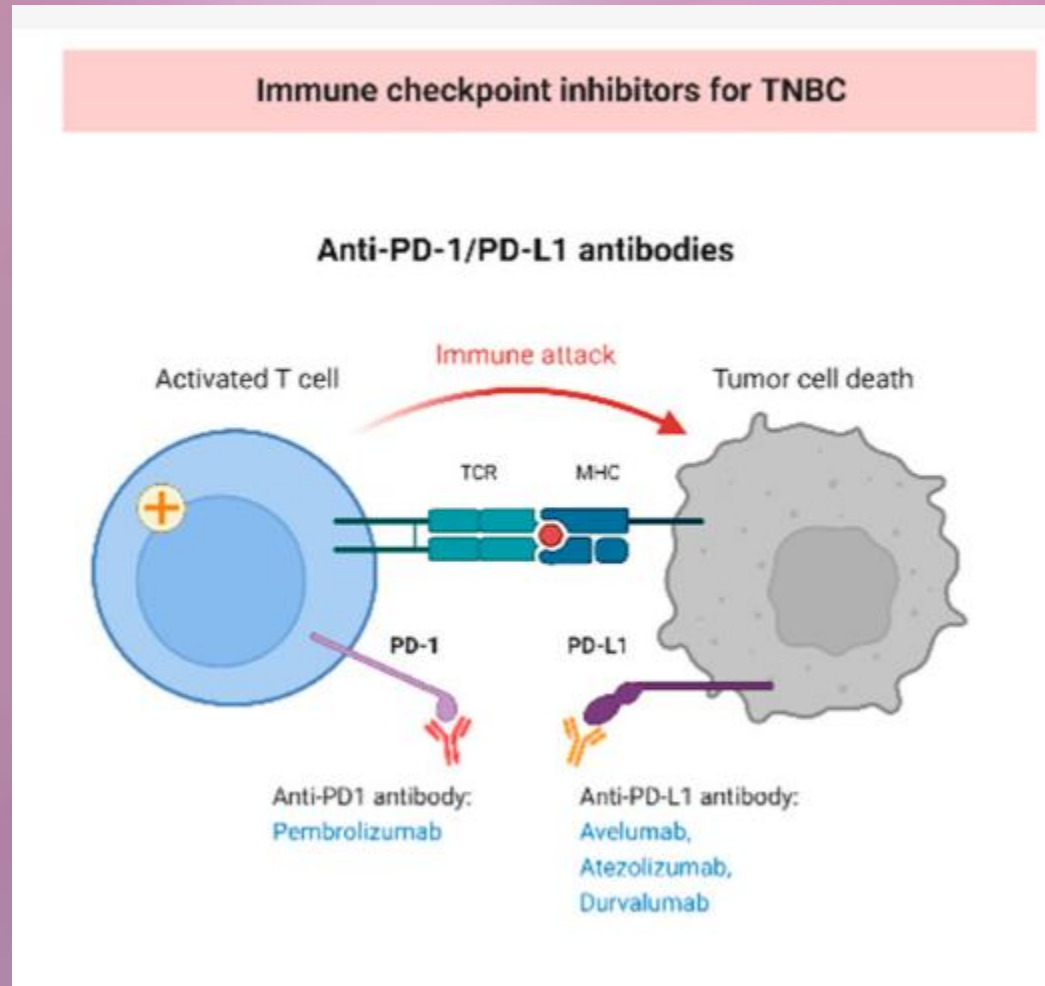
ADC tegen TROP2: Sacituzumab-Govitecan



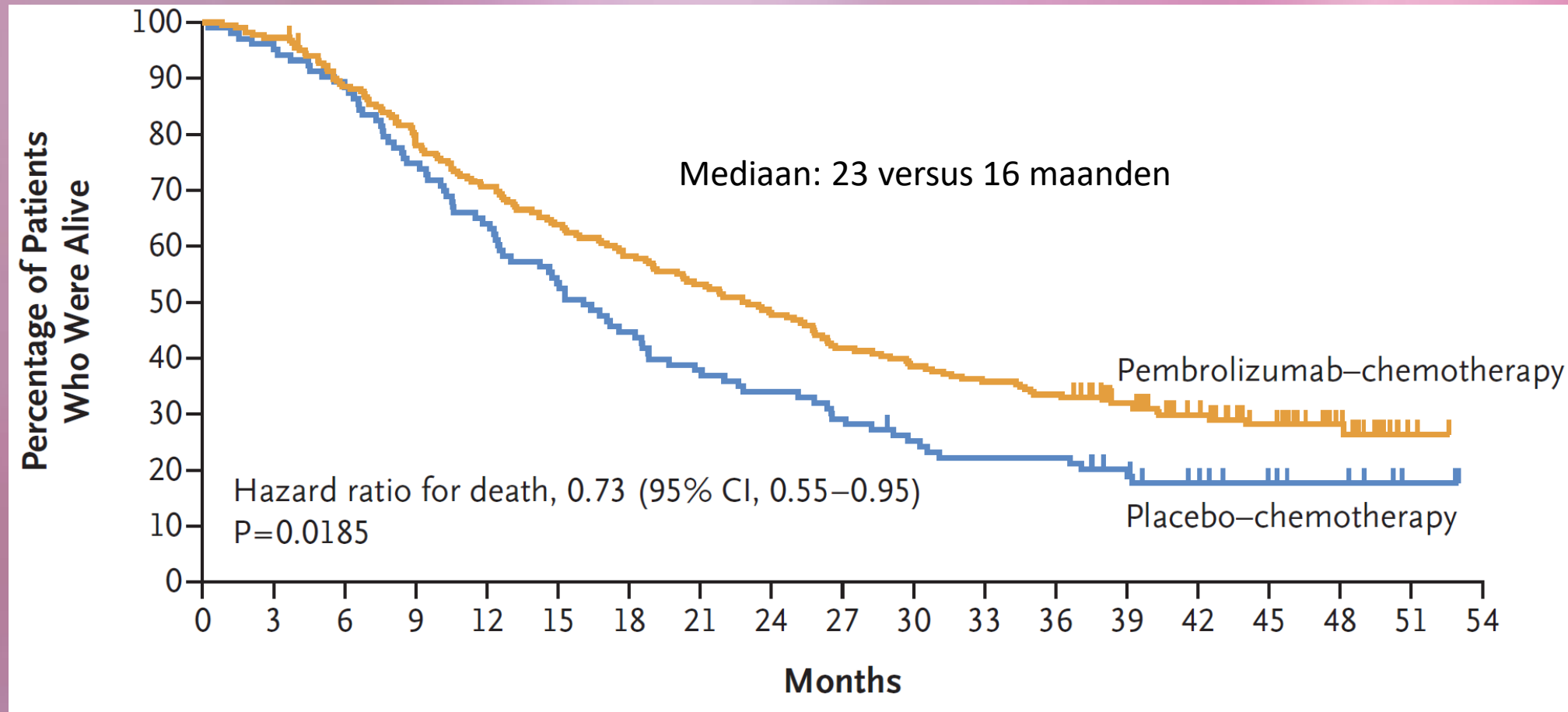
Triple negatief – SG na meerdere lijnen van chemotherapie



Immuuntherapie, indien PD-L1+ mTNBC (30-40%+, 1L)



Immuuntherapie (1L) indien PD-L1+ mTNBC



Rol voor klassieke chemotherapie voor alle subtypes

- Capecitabine (tabletten)
- Paclitaxel
- Eribulin
- Vinorelbine
- Gemcitabine
- CMF

*Van studiegegevens naar
de individuele patiënt*

*Balanceren tussen gunstig
effect en bijwerkingen*



Bijwerkingen: chemo- en doelgerichte therapie

Chemotherapy side effects



Fatigue.



Hair loss.



Skin changes.



Nausea,
vomiting, bowel
habit changes.



Loss of appetite,
difficulty eating.



A weakened
immune system.



Bladder, kidney
problems.



Bruising and
bleeding.



Peripheral
neuropathy.



Sex and fertility issues.



Trouble remembering
and concentrating.

Immuuntherapie en doelgerichte therapie:

Mogelijke bijwerkingen



1) Toilet:
buikpijn, diarree, dunne
of slijmerige ontlasting,
bloed bij de ontlasting



Urine:
vaker of juist minder vaak
plassen. Veranderde kleur
van de urine



2) Ademhaling:
keelpijn, hoesten of
moeite met ademen



3) Huid:
jeuk, roodheid of
blaasjes of schilfers
op de huid



4) Gewicht:
verandering
in uw gewicht



5) Fitheid:
vermoeidheid of suf
voelen



6) Eetlust/drinken:
verminderde eetlust,
misselijkheid, veel dorst



7) Hart:
hartkloppingen,
pijn op de borst



8) Ogen:
slechter zicht, wazig of
dubbel zien, geel kleurend
oogwit, rode pijnlijke ogen



9) Koorts:
hoge temperatuur
(boven 38.5 graden Celsius)



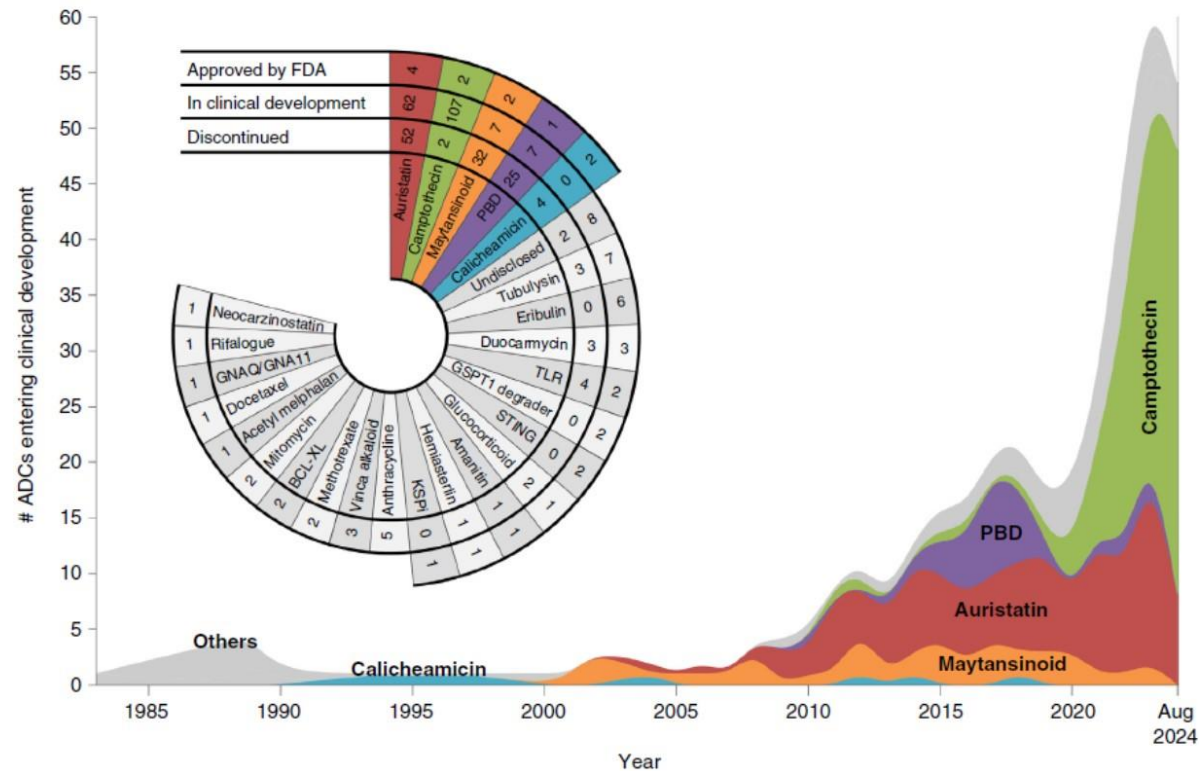
10) Pijn:
spier-/gewrichtspijn,
spierzwakte of stijfheid,
buikpijn, hoofdpijn



11) Gevoel:
depressie, prikkelbaarheid,
ernstige vermoeidheid

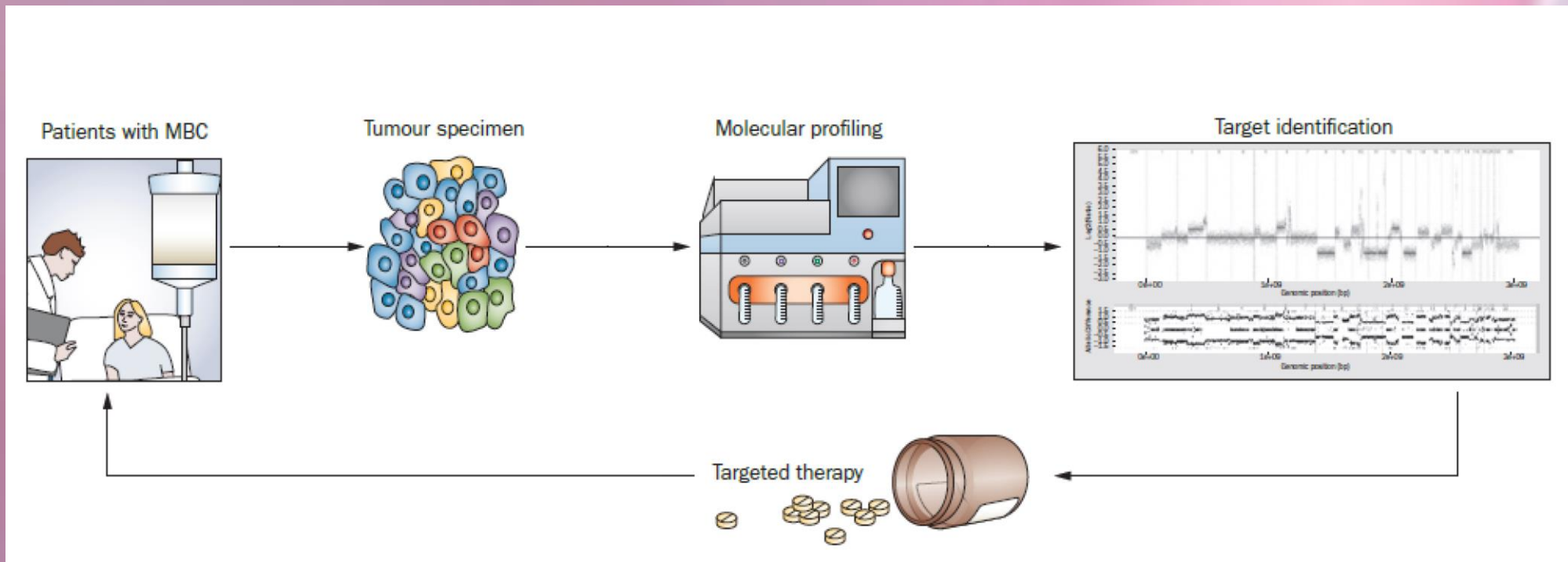
Ontwikkelingen van nieuwe behandelingen en nieuwe testen = een lang traject

ADCs with Topoisomerase I inhibitor payload make up majority of ADC in clinical development

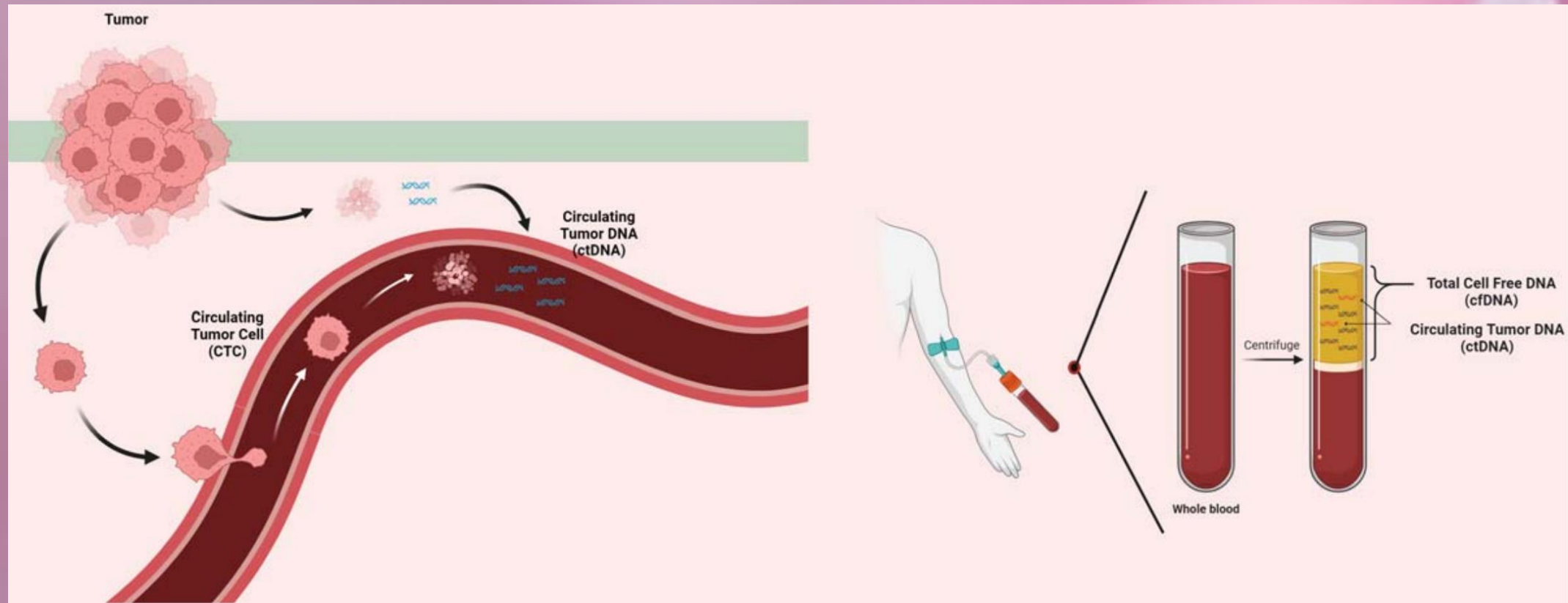


Ontwikkelingen – moleculaire diagnostiek

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



Circulerende tumorcellen en celvrij tumor DNA: biopt versus bloedafname



Samenvattend

- We snappen steeds beter hoe het in de cel werkt
 - HR+/HER2-: *somatische* PIK3CA, AKT, PTEN, ESR1 mutaties
 - HER2+: HER2, HER3, meerdere signaalpaden in cytoplasma
 - TNBC: PD-L1, HER2-(ultra)laag, TROP2
- Snelle ontwikkelingen in
 - Moleculaire diagnostiek met analyse van ctDNA uit het bloed
 - Ontwikkeling van talrijke ADCs en doelgerichte therapieën

