

# Präzisions-Onkologie beim metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom

19.12.2024 Weihnachts-Symposium

Dr. med. et phil. nat. Ruben Bill

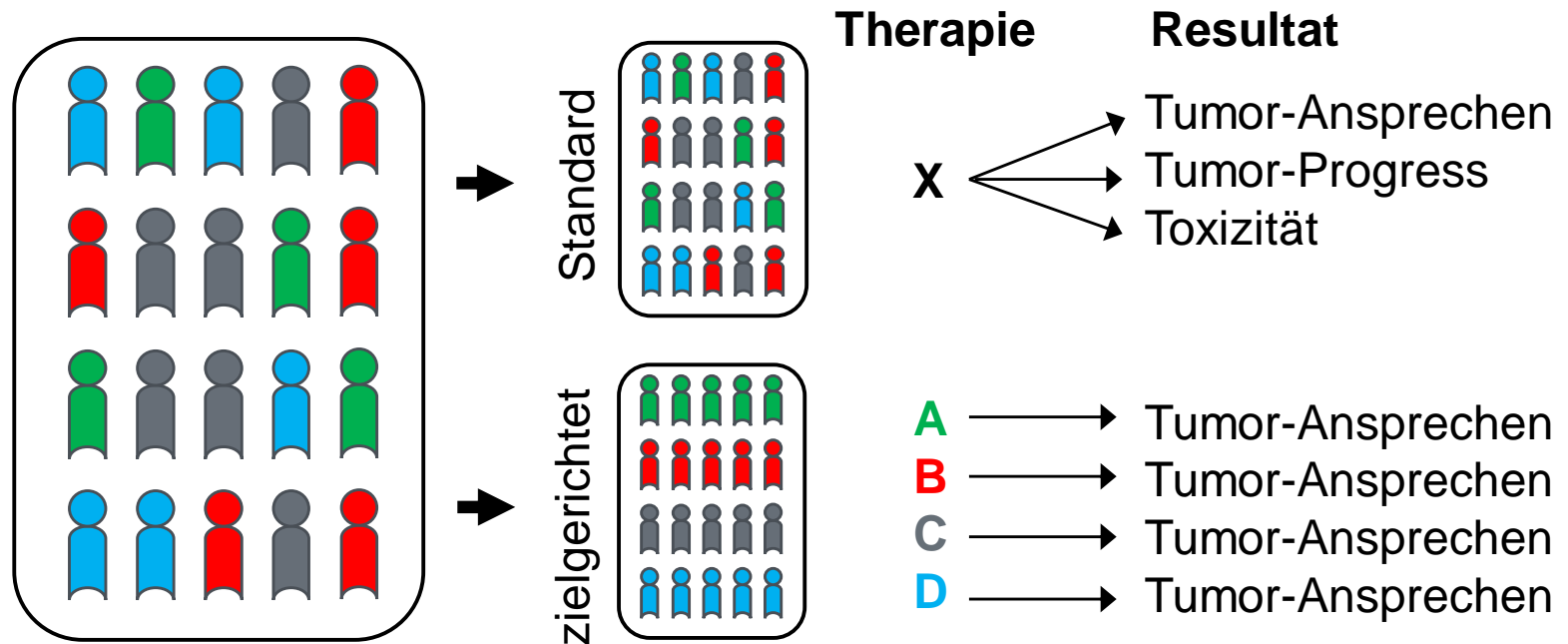
Oberarzt Medizinische Onkologie, Inselspital Bern



# Disclosure

- Travel Grants: Daiichi-Sankyo
- Speakers fee: Silamed
- Advisory Boards/consulting: Novartis, Astra Zeneca, Impulze
- Former mentee of ENDEAVOUR-Breast program of Daiichi-Sankyo
- My wife is an employee and stockholder of CSL Behring AG
- Patent application «macrophage polarity as a signature across cancers» (Mass. General Hospital/Uni Geneva; PCT/US2024/0379)

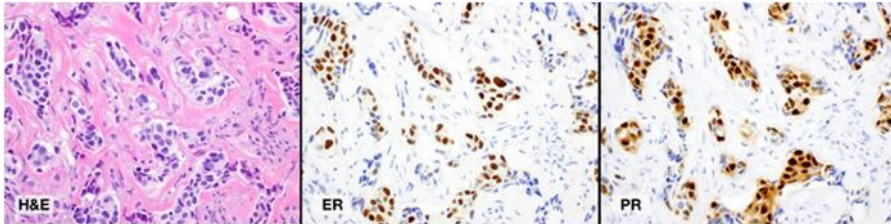
# Präzisions-Onkologie (Personalisierte Medizin)



Gesucht: **Prädiktive** Biomarker

# Die Werkzeuge der Präzisions-Onkologie

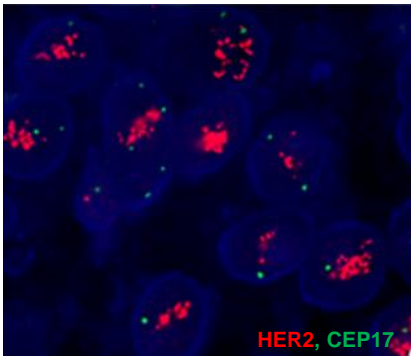
## Immunhistochemie (IHC)



Ross et al., Modern Pathol, 2019

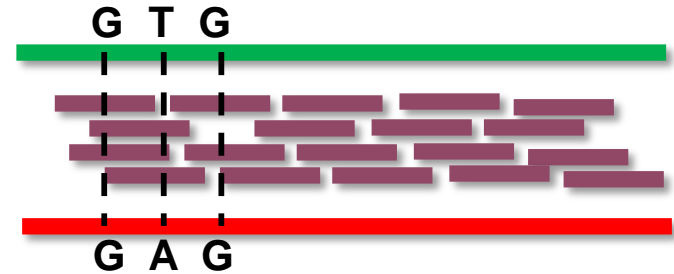
- Protein Expression

## (Fluoreszenz) in-situ-Hybridisierung



Numerische/strukturelle Chromosomenveränderung (z.B. Amplifikationen)

## Next generation sequencing (NGS)



- Mutationen
- Deletionen
- Amplifikationen
- Fusionen

# Mamma-Ca: Prototyp für Präzisions-Onkologie

- Hormon-Rezeptor positiv: ER/PR  $\geq 1\%$  (IHC)
- HER2 positiv: HER2 3+ (IHC) oder 2+ und FISH-amplifiziert
- Triple negativ: ER/PR  $< 1\%$ , HER2  $\leq 2+$  ohne Amplifikation

Prognostisch und prädiktiv

# Mamma-Ca: Prototyp für Präzisions-Onkologie

- **Hormon-Rezeptor positiv: ER/PR  $\geq 1\%$  (IHC)**
- HER2 positiv: HER2 3+ (IHC) oder 2+ und FISH-amplifiziert
- Triple negativ: ER/PR  $< 1\%$ , HER2  $\leq 2+$  ohne Amplifikation

Prognostisch und prädiktiv

# Palliative Systemtherapie: HR+ HER2- Mamma-Karzinom

1. Linie

2. Linie

3. Linie

4. Linie

...

Endokrine Therapien\*

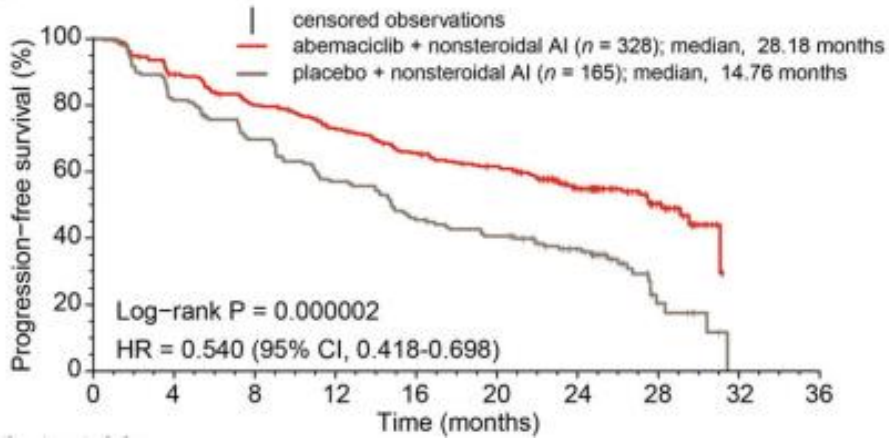
- Chemotherapien
- Antibody-drug conjugates (ADCs)

\* Ausnahme: viszerale Krise

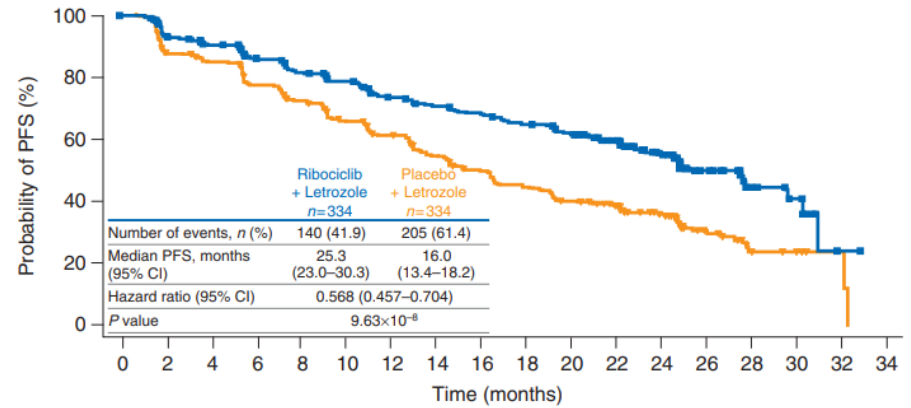
# 1. Linie: CDK4/6 + Endokrine Therapie



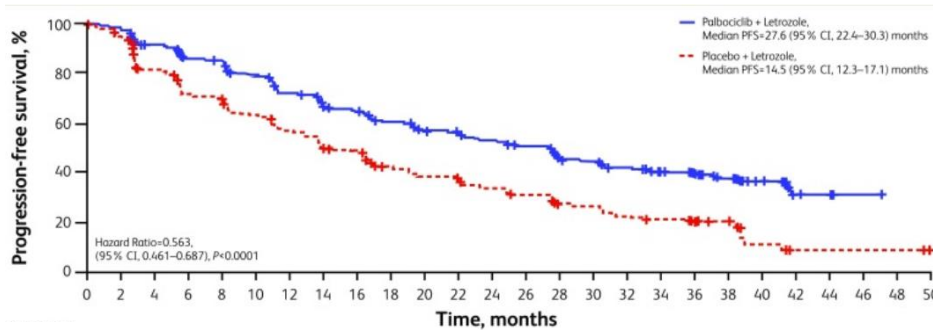
## MONARCH 3: NSAI ± Abemaciclib



## MONALEESA 2: Letrozol ± Ribociclib



## PALOMA 2: Letrozol ± Palbociclib



# KEIN NGS!

Johnston et al., NPJ Breast Cancer, 2019  
 Hortobagyi et al., Ann. Oncol., 2018  
 Rugo et al., Breast Canc Res Treat, 2019



## 2. Linie: ???

1. Linie

2. Linie

3. Linie

4. Linie

...

1. Linie

CDK4/6 + Endokrine Therapie

## JETZT NGS!

2. Linie

ESR1mt

**Elacestrant**

PIK3CA/AKT/PTENmt

**Capivasertib +  
Fulvestrant**

gBRCA1/2mt

**Olaparib**

Keine relevante Mt.

- u.a. Fulvestrant

## RE-BIOPSIE?

## Re-Biopsie nötig?

1. Linie

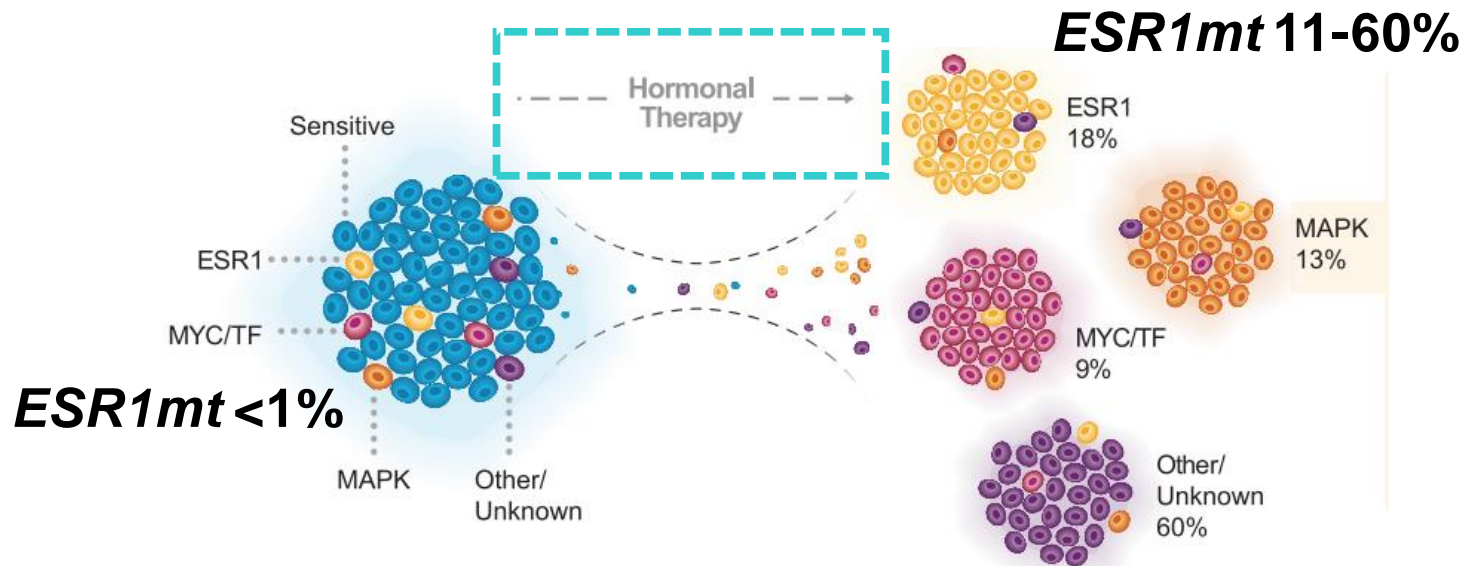
2. Linie

3. Linie

4. Linie

...

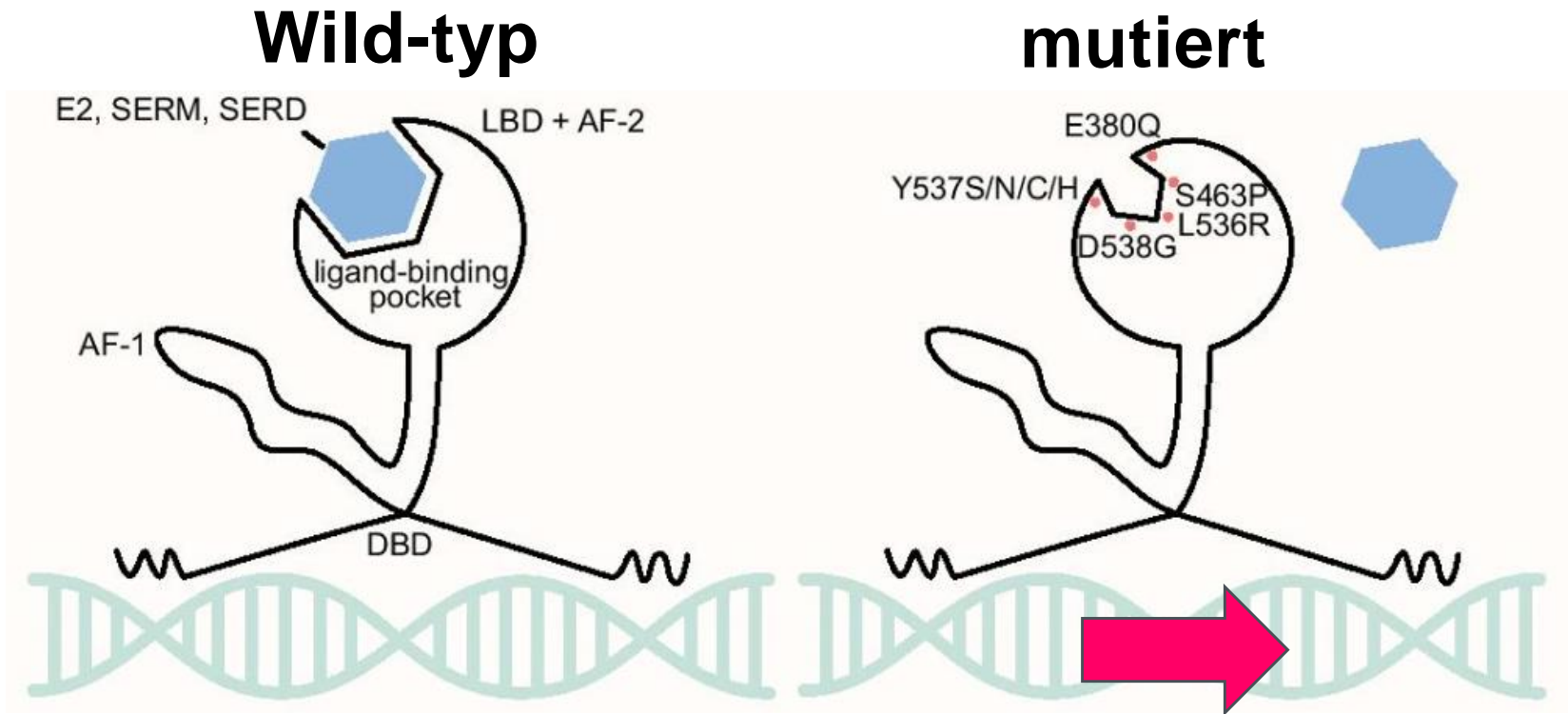
# *ESR1mt* = Resistenzmutation



- **NGS aus Re-Biopsie**
- **NGS archiv. Gewebe + ctDNA für *ESR1mt***

Razavi et al., Cancer Cell, 2018  
Grinshpun et al., Rev. On Canc, 2022

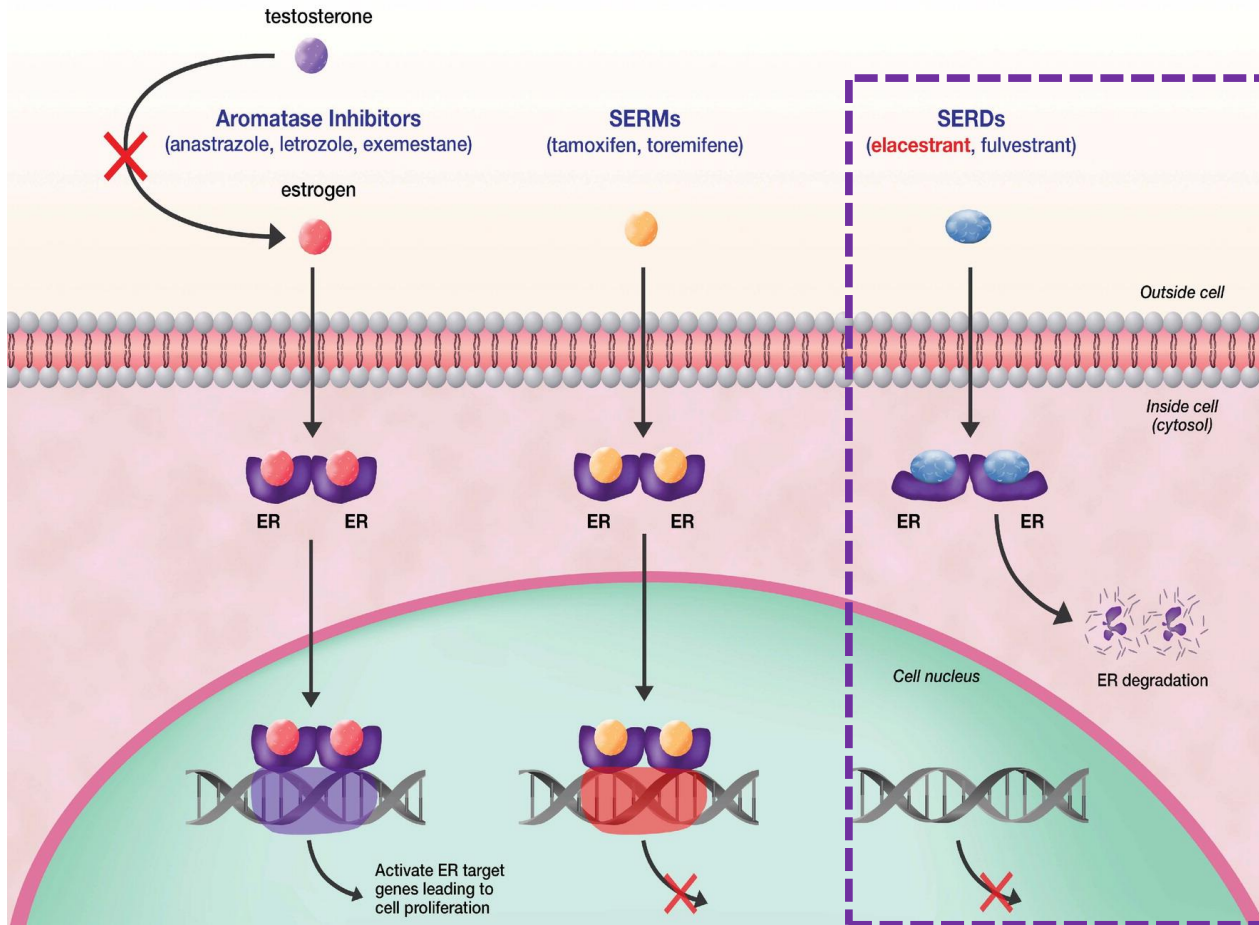
# Estrogen receptor 1 (ESR1) -> Estrogen Rez. $\alpha$



- **Ligand-unabhängiges Signalling**
- **Zellproliferation**

Brett et al., Breast Canc Res, 2021

# Oral selective estrogen receptor degrader (SERDs)



- **Elacestrant**
- Camizestrant
- Giredestrant
- Imlunestrant
- ...uvm

ER: Estrogen receptor; SERD: Selective estrogen receptor degrader; SERM: Selective estrogen receptor modulator.

# Elacestrant: EMERALD trial

1. Linie

2. Linie

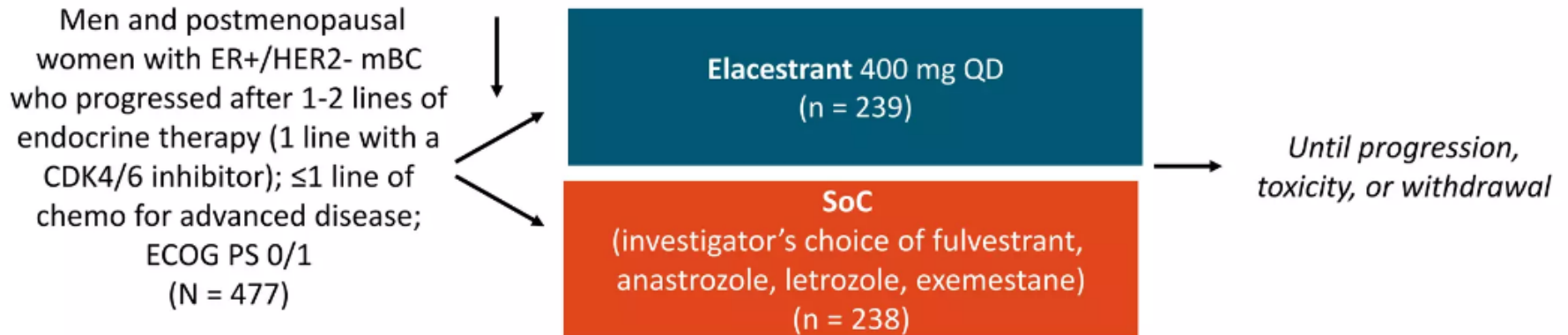
3. Linie

4. Linie

...

- Randomized, open-label, active-controlled phase III trial

*Stratified by  $mESR1$  status (Y vs N); prior fulvestrant (Y vs N);  
presence of visceral metastases (Y vs N)*



- Coprimary endpoints: PFS in all patients, PFS in patients with  $mESR1$  (BICR)
- Key secondary endpoint: OS

# Elacestrant: EMERALD trial

1. Linie

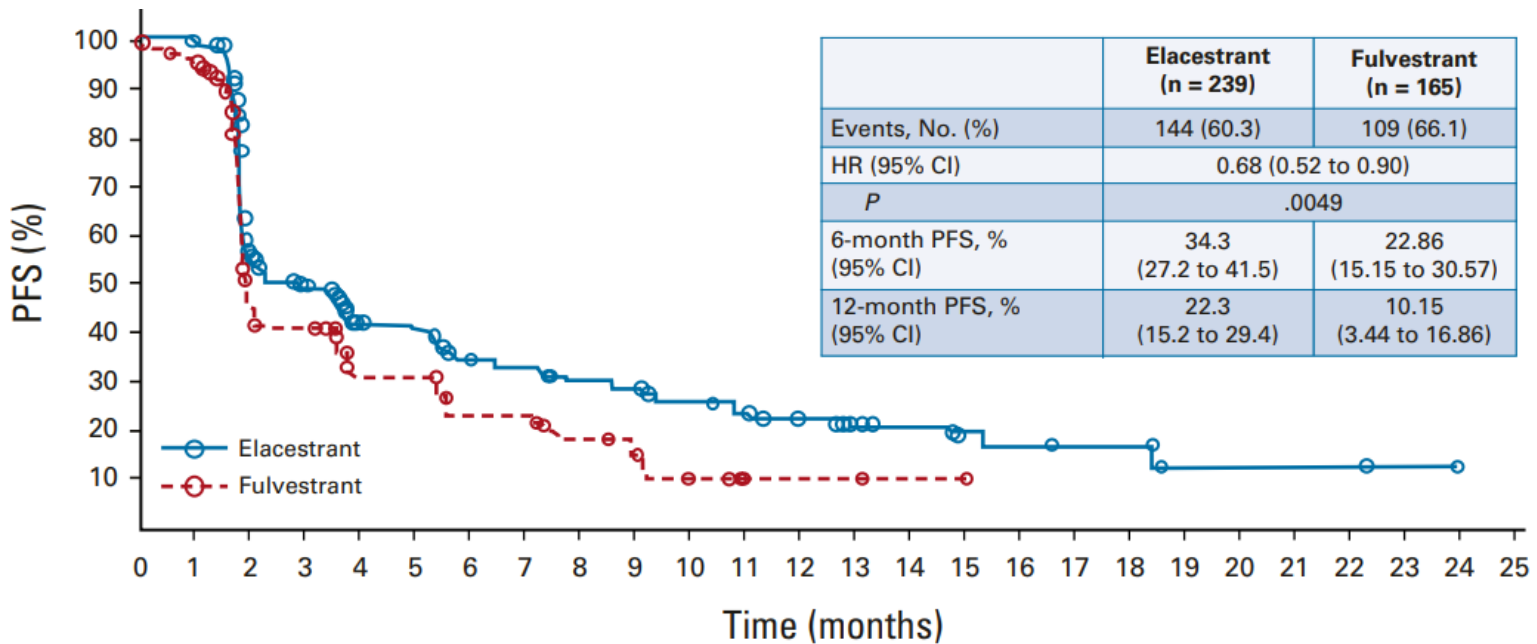
2. Linie

3. Linie

4. Linie

...

## All patients



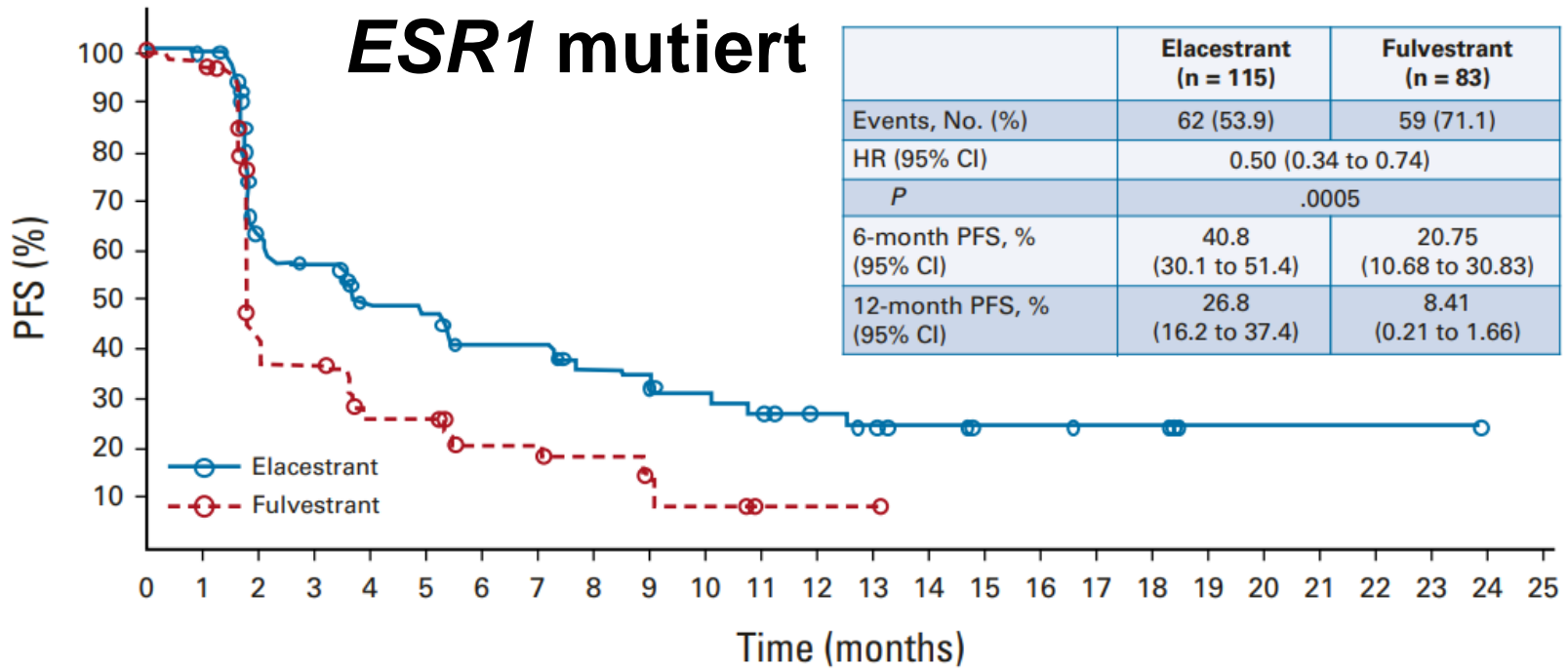
No. at risk:

Elacestrant	239	106	60	42	34	27	19	11	7	6	2	2	0
Fulvestrant	165	62	33	21	14	5	2	1	0				

Bidard et al., JCO, 2022

# Elacestrant: EMERALD trial

- 1. Linie
- 2. Linie**
- 3. Linie
- 4. Linie
- ...



No. at risk:

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
Elacestrant 115	115	54	35	26	21	16	11	7	5	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fulvestrant 83	83	29	16	10	8	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

# NGS: alles klar?

- F, 76 jährig, fit, biologisch 10 Jahre jünger
- 2 metastasierte HR+ HER2- Mamma-Karzinome
- #1: u.a. FOXA1 Mutation
- #2: u.a. ESR1 und GATA3 Mutationen
- 07/2024 CT: hepatisch und peritoneal progredient; pleural, Mamma, ossär stabil
- Biopsie progredienter peritonealer Knoten, NGS:

<i>ESR1</i>	p.D538G (c.1613A>G)	Mutation 20.2% VAF
<i>FGF4</i>	-	CNV 8.8 Kopien
<i>ESR1</i>	ESR1(Ex3)-C6orf211(Ex2)	Fusion 25 Reads
<i>CDKN2A</i>	p.R58* (c.172C>T)	Mutation 31.2% VAF
<i>GATA3</i>	p.G335Cfs*18 (c.1003_1005delinsTGCA)	Mutation 29.7% VAF

Das nachgewiesene ESR1(Ex3)-C6orf211(Ex2) Fusionstranskript ist in frame und ist **möglicherweise assoziiert mit einer Resistenz gegenüber ESR1 Inhibitoren**. Die Wirksamkeit einer Therapie mit SERDs bei Nachweis von ESR1 Fusionstranskripte ist unklar.



# Molekulares Tumorboard



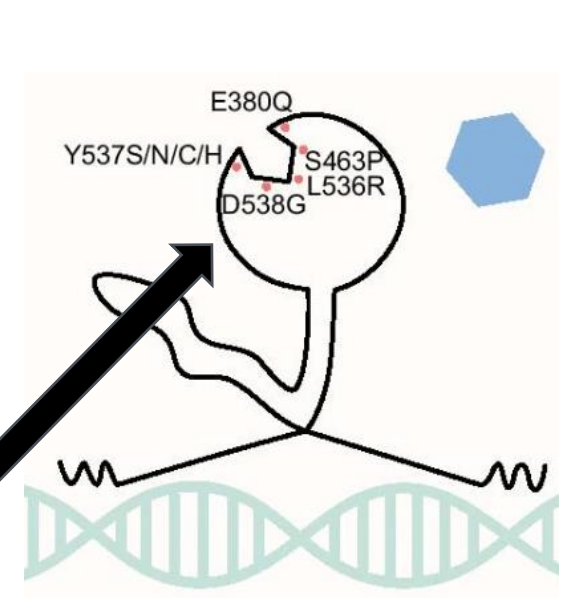
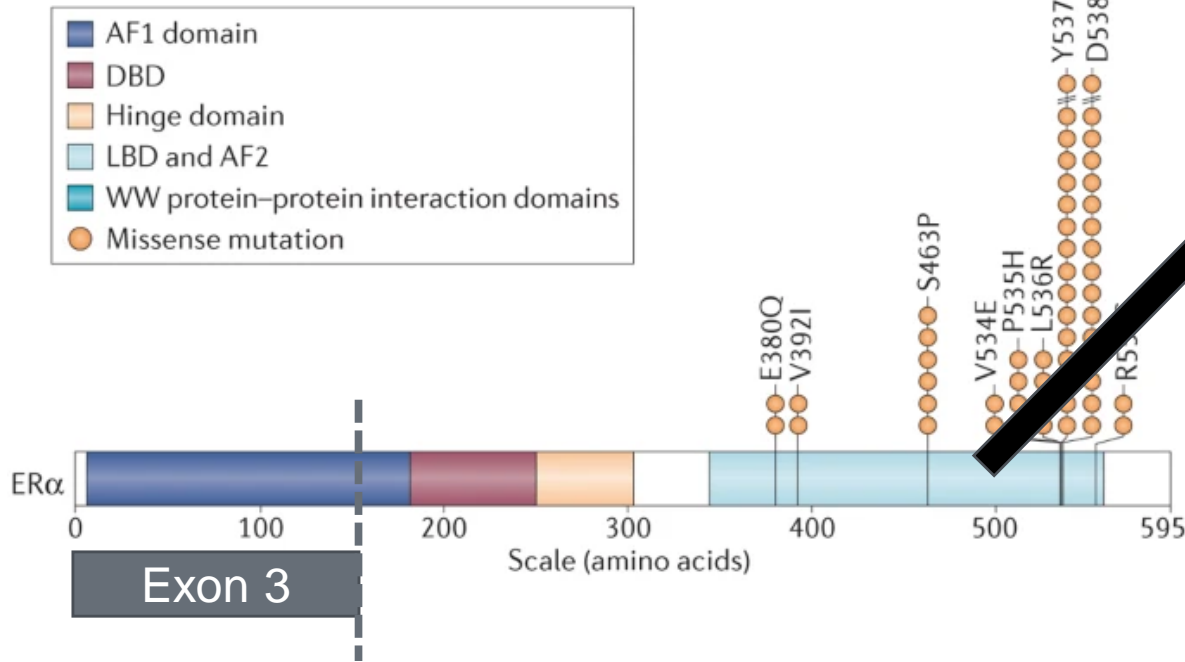
# Molekulares Tumorboard

## Warum brauchen wir das?

- Plattform für vertiefte, interdisziplinäre, organ-agnostische Diskussion von komplexen Resultaten
- Technische Details des NGS
- Haben die gefundenen Varianten eine pathogene/therapeutische Relevanz?
- Gibt es ein passendes Medikament?

# NGS: alles klar?

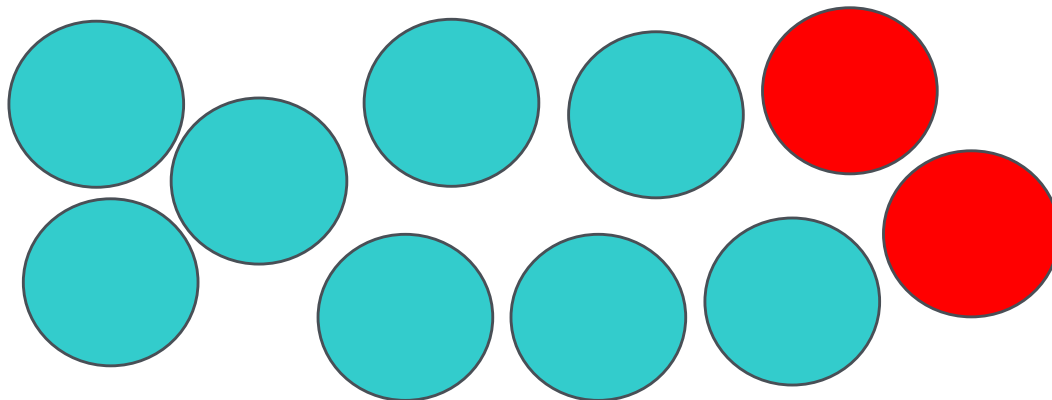
- D538G Mutation
- ESR1(Exon3)-C6orf211 (Exon2) Fusion



# NGS: der komplexe Fall

Tumorzell-Anteil: ca. 50%

<i>ESR1</i>	p.D538G (c.1613A>G)	Mutation 20.2% VAF	
<i>FGF4</i>	-	CNV 8.8 Kopien	
<i>ESR1</i>	ESR1(Ex3)-C6orf211(Ex2)	Fusion 25 Reads	<b>= tief</b>
<i>CDKN2A</i>	p.R58* (c.172C>T)	Mutation 31.2% VAF	
<i>GATA3</i>	p.G335Cfs*18 (c.1003_1005delinsTGCA)	Mutation 29.7% VAF	

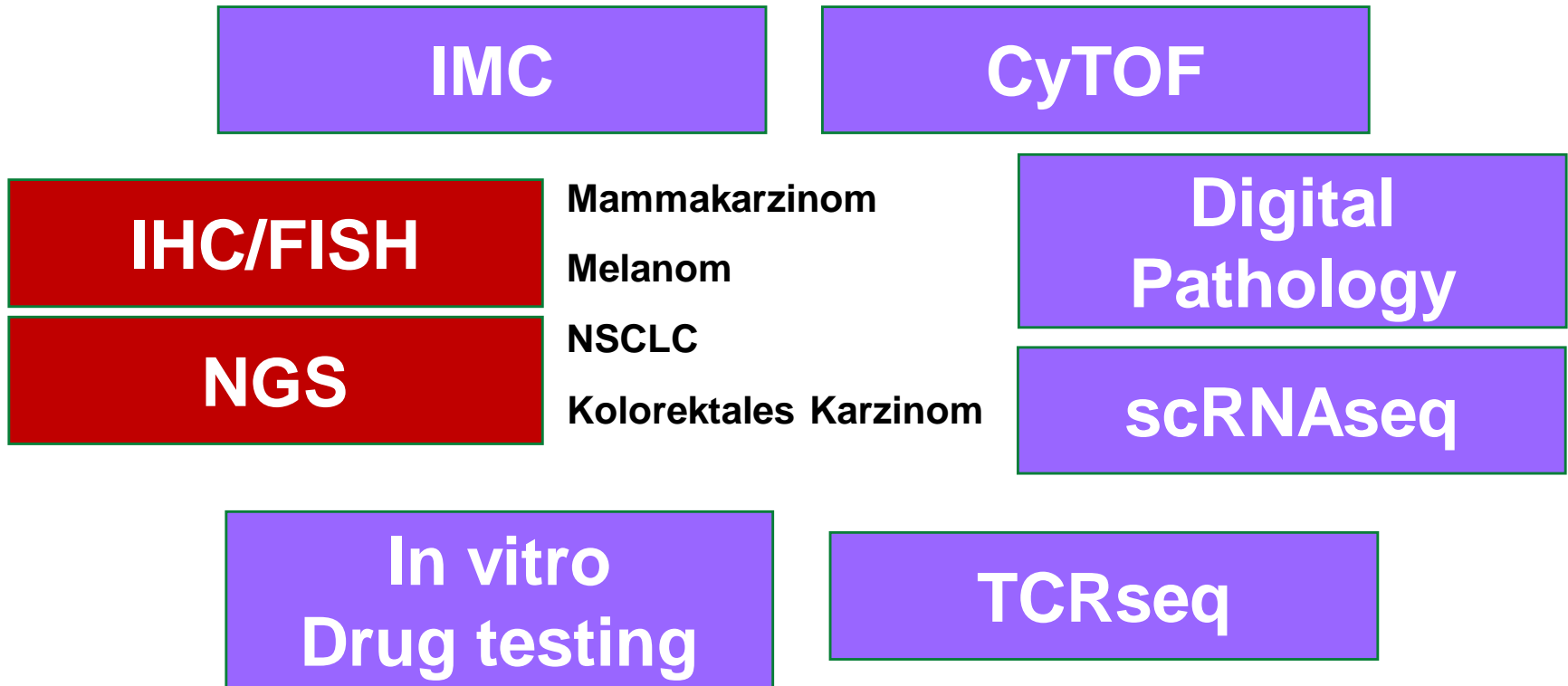


- Mutation = sensibel
- Fusion = resistent

- 07/2024 Start Elacestrant
- 10/2024 CT: Regredienz peritonealer und hepatischer Metastasen

# Aktuelles aus der Forschung

## Swiss Personalized Oncology (SPO)



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

