

# De Biomarker Study Everolimus: analyse van de PI3K-Akt-mTOR-route om meer inzicht te verkrijgen in de effectiviteit van everolimus in combinatie met exemestaan bij gemetastaseerd mammacarcinoom

Een studie van de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG)  
Nederland

The Biomarker Study Everolimus: PI3K-Akt-mTOR pathway analysis to obtain further insight in the efficacy of everolimus in combination with exemestane in metastatic breast cancer

A study of the Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG)

D.T. Kruger, MSc<sup>1</sup>, prof. dr. S.C. Linn<sup>2</sup>, drs. K. Beelen<sup>3</sup>, prof. dr. S. Sleijfer<sup>4</sup>, dr. ir. M.P.H.M. Jansen<sup>5</sup>, dr. C.R. Jimenez<sup>6</sup> en prof. dr. E. Boven<sup>7</sup>

## Samenvatting

Bij postmenopauzale patiënten met gemetastaseerd hormoonreceptorpositief, HER2-negatief mammacarcinoom, die eerder werden behandeld met anastrozol of letrozol, is vaak sprake van activering van de PI3K-Akt-mTOR-route op het moment van progressie. Everolimus is een eerste mTOR-remmer die in combinatie met exemestaan is geregistreerd voor de behandeling van deze patiëntencategorie. In een gerandomiseerde fase 3-studie is aangetoond dat de combinatie de progressievrije overleving significant verbeterde in vergelijking met exemestaan en placebo. Met deze behandeling is een nieuw

middel beschikbaar gekomen dat de periode van chemotherapie nog kan uitstellen. Er zijn echter patiënten die geen profijt hebben van deze behandeling. Ten opzichte van exemestaan alleen gaat de combinatiebehandeling gepaard met meer bijwerkingen en hogere kosten. In de Biomarker Study Everolimus wordt met verschillende technieken in tumorweefsel en bloed onderzocht of er biomarkers in de PI3K-Akt-mTOR-route kunnen worden geïdentificeerd die voorspellen welke patiënten baat zullen hebben bij de behandeling met everolimus en exemestaan.

*(Ned Tijdschr Oncol 2014;11:250-4)*

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, afdeling Medische Oncologie, VU medisch centrum, <sup>2</sup>internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek, <sup>3</sup>internist-oncoloog in opleiding, afdeling Medische Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek, <sup>4</sup>internist-oncoloog, afdeling Interne Oncologie, Erasmus MC Kanker Instituut, <sup>5</sup>wetenschappelijk onderzoeker, afdeling Interne Oncologie, Erasmus MC Kanker Instituut, <sup>6</sup>hoofd OncoProteomics Laboratory CCA, afdeling Medische Oncologie, VU medisch centrum, <sup>7</sup>internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, VU medisch centrum. Correspondentie graag richten aan mw. prof. dr. E. Boven, internist-oncoloog en mw. D.T. Kruger, MSc, arts-onderzoeker, afdeling Medische Oncologie, VU medisch centrum, ZH 3A42, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 43 36, e-mailadres: e.boven@vumc.nl en d.kruger@vumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: de studie wordt financieel ondersteund door Novartis.

**Trefwoorden:** biomarker, borstkanker, everolimus, exemestaan, gemetastaseerd, mammacarcinoom

**Keywords:** biomarker, breast cancer, everolimus, exemestane, metastatic

## Summary

In postmenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer, who were treated with anastrozole or letrozol, the PI3K-Akt-mTOR pathway is often activated at the time of progression. The mTOR-inhibitor everolimus is currently registered in combination with exemestane for treatment of these patients. Recently, a phase 3 randomized trial has demonstrated that everolimus and exemestane induced a significantly prolonged progression-free survival compared with placebo and exemestane. For many

patients this means that an interesting treatment possibility has become available, which can delay the start of chemotherapy. However, some patients do not benefit from this new treatment approach. The combination causes more adverse events and is associated with additional costs compared to exemestane alone. In the Biomarker Study Everolimus several techniques will be used in tumor tissue and blood to determine whether biomarkers can be identified in the PI3K-Akt-mTOR pathway that predict which patients will benefit from treatment with everolimus and exemestane.

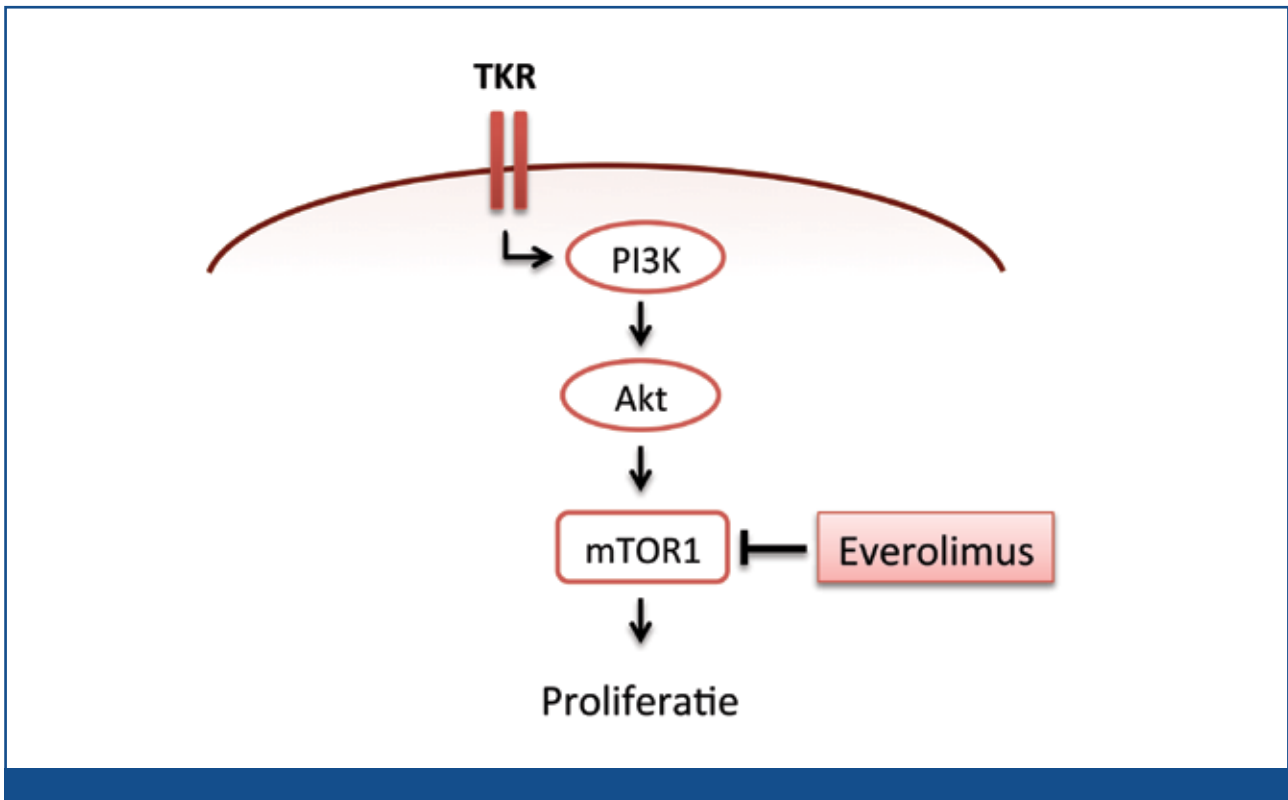
## Inleiding

Hormonale therapie heeft de progressievrije overleving van postmenopauzale patiënten met hormoonreceptor-positief, HER2-negatief gemetastaseerd mammacarcinoom aanzienlijk verbeterd, terwijl deze geneesmiddelen een relatief gunstig bijwerkingenprofiel hebben. Helaas zal deze therapievorm vroeger of later niet meer werkzaam zijn vanwege de novo of verworven resistentie. De groep met resistentie wordt groter naarmate patiënten meerdere lijnen hormonale therapie hebben gehad. Een van de redenen voor deze resistentie is activering van de 'phosphatidylinositol 3-kinase' (PI3K)-Akt-'mammalian target of rapamycin' (mTOR)-route, waardoor deze kankercellen overleven. In de normale situatie wordt PI3K geactiveerd door bijvoorbeeld de binding van een ligand aan een van de tyrosinekinasereceptoren op het celmembran. PI3K activeert Akt, die vervolgens het 'mammalian target of rapamycin-containing complex 1' (mTORC1) activeert (zie *Figuur 1*). Eenmaal geactiveerd heeft de PI3K-Akt-mTOR-route een regulerende werking op proliferatie, apoptose, differentiatie en het metabolisme van de cel. Deze processen zijn ontspoord in kankercellen wanneer deze route overmatig is geactiveerd.<sup>1-3</sup>

Bij mammacarcinoom zijn er verschillende afwijkingen gevonden die ervoor zorgen dat de PI3K-Akt-mTOR-route overactief wordt, waardoor ongecontroleerde celgroei optreedt. Een van de oorzaken is overexpressie of amplificatie van tyrosinekinasereceptoren, zoals HER2 of 'epithelial growth factor receptor' (EGFR). Ook worden activerende mutaties frequent gevonden, zoals in *Akt* of *PIK3CA*, en deleties of functieverlies van regulatoren, zoals *PTEN*.<sup>2,4</sup> In retrospectief onderzoek op tumorweefsels van mammacarcinoom zijn bij 50% tot 70% van de gevallen 1 of meer afwijkingen in de PI3K-Akt-mTOR-route gevonden.<sup>4,5</sup> Daarnaast is aangetoond dat sommige mutaties meer voorkomen bij bepaalde subtypen. Mutaties in *PIK3CA* bijvoorbeeld, komen veel voor bij lumbinale subtypen, terwijl inactivatie van *PTEN* voornamelijk voor-

komt bij het triple-negatieve subtype.<sup>1,2</sup> De PI3K-Akt-mTOR-route heeft tevens zowel direct als indirect een interactie met de oestrogenreceptor. Activering blijkt een belangrijk mechanisme te zijn bij het ontstaan van resistentie tegen alle soorten hormonale therapie.<sup>1,2,6</sup> Everolimus, een rapamycine-analoog, grijpt in op de PI3K-Akt-mTOR-route door mTORC1 te blokkeren. Het is een van de eerste middelen dat in combinatie met hormonale therapie is getest in de kliniek.<sup>7</sup> Recentelijk zijn gegevens gepubliceerd van de eindanalyse van de BOLERO-2-studie: een dubbel geblindeerde, gerandomiseerde fase 3-studie waarin het effect van de combinatie everolimus met exemestaan op progressievrije overleving werd vergeleken met exemestaan en placebo bij postmenopauzale patiënten met hormoonreceptorpositief, HER2-negatief, gemetastaseerd mammacarcinoom.<sup>8</sup> Deze patiënten hadden eerder een behandeling gehad met letrozol of anastrozol. De interventiegroep toonde een significante verbetering van de progressievrije overleving bij een follow-up van 18 maanden ten opzichte van de controlegroep, respectievelijk 11,0 maanden en 4,1 maanden bij centrale beoordeling ( $p < 0,0001$ ).<sup>9</sup> Mede vanwege dit gunstige resultaat wordt everolimus in combinatie met exemestaan sinds 1 januari 2013 in Nederland vergoed voor de specifieke categorie patiënten uit de BOLERO-2-studie.

Voor veel patiënten met hormoongevoelig gemetastaseerd mammacarcinoom betekent de introductie van everolimus dat er een veelbelovende therapie beschikbaar is gekomen. Desondanks zijn er ook patiënten die hierbij geen baat hebben. Daar komt nog bij dat het toevoegen van everolimus aan exemestaan gepaard gaat met hogere kosten, meer kans geeft op bijwerkingen en interacties kan hebben met comedatie.<sup>10,11</sup> Voordat een patiënt start met de behandeling moet daarom de indicatie goed zijn gesteld. In de Biomarker Study Everolimus wordt onderzocht of er moleculaire tumorkarakteristieken zijn die kunnen voorspellen bij welke patiënten het zinvol is om



**Figuur 1.** Vereenvoudigde weergave van de PI3K-Akt-mTOR-route. *TKR=tyrosinekinasereceptor, PI3K='phosphatidylinositol-3-kinase', mTOR1='mammalian target of rapamycin-containing complex 1'.*

de combinatie everolimus met exemestaan in te zetten. Door hierin meer inzicht te verkrijgen is de hoop dat patiënten beter kunnen worden voorgelicht over de te verwachten effectiviteit van deze behandeling.

## Studieopzet

### Studiepopulatie

Patiënten die in aanmerking komen voor de studie zijn postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositief, HER2-negatief, gemetastaseerd mammacarcinoom. De ziekte moet refractair zijn op een niet-steroïdale aromataseremmer (NSAI) en er moet progressie of terugkeer zijn van ziekte op de laatst gegeven therapie, waardoor de behandelend arts zou willen starten met everolimus en exemestaan. Patiënten mogen meerdere palliatieve lijnen hebben gehad; de NSAI hoeft niet de laatst gegeven therapie te zijn. Zie *Tabel 1*, pagina 253 voor de andere belangrijkste in- en exclusiecriteria. In totaal zullen 175 patiënten worden geïncludeerd.

### Verzameling

De Biomarker Study Everolimus is een open-label, multicentrumstudie. Er zullen 30 Nederlandse centra participeren onder de paraplu van de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG). Van alle 175 patiënten zal voor aanvang van de behandeling bloed worden afgenomen. Er

wordt tevens gearchiveerd tumorweefsel van de eerste diagnose verzameld. Bij 50 van de 175 patiënten zullen 2 verse biopten worden verkregen voor aanvang van de behandeling en nog eens 2 verse biopten bij progressie van ziekte tijdens de behandeling (zie *Figuur 2*, pagina 253). Patiënten met everolimus en exemestaan zullen volgens de huidige praktijk worden behandeld en gecontroleerd. Dit houdt in dat ze bij voorkeur elke 4 weken op de polikliniek worden gezien en dat elke 12 weken het effect van de behandeling wordt geëvalueerd door middel van beeldvorming. De benodigde patiëntgegevens voor studiedoeleinden, zoals patiëntkenmerken, ziektesituatie, effect van de behandeling, bijwerkingen en aanpassing van de dosering, worden in de status genoteerd en vervolgens geanonimiseerd verzameld voor deze studie.

### Metingen

De biomarkers zullen voornamelijk worden gezocht in onderdelen van de PI3K-Akt-mTOR-route die aanwijzingen geven voor activering.<sup>4,12,13</sup> De gearchiveerde en verse tumorbiopten worden geanalyseerd door middel van immunohistochemie, fosfoproteomics, Chromatin Immunoprecipitation (ChiP)-sequensen en mRNA-sequensen. In het bloed zal circulerend DNA worden onderzocht. Extra bloed wordt verzameld voor later onderzoek, zoals farmacogenetics en proteomics.

**Tabel 1.** Belangrijkste in- en exclusiecriteria voor deelname aan de Biomarker Study Everolimus.

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Hormoonreceptorpositief, HER2-negatief, gemetastaseerd mammacarcinoom	Eerdere behandeling met exemestaan of mTOR-remmers in de gemetastaseerde setting
Postmenopauzale vrouwen	Radiotherapie <4 weken voor inclusie
Ziekte refractair op anastrozol of letrozol	Ernstige of slecht gereguleerde medische aandoening
Geplande volgende behandeling: exemestaan met everolimus	Verminderde longfunctie
Goede beenmerg-, lever- en nierfunctie	Gelijktijdige behandeling met immuunsuppressiva of corticosteroiden
Nuchter serumcholesterol $\leq 7,75$ mmol/l en triglyceriden $\leq 2,5$ ULN	Aanzienlijk bloedingsrisico, INR >2,0
Getekend 'informed consent'	Behandeling met sterke CYP3A-remmers/inductoren <5 dagen voor start van behandeling

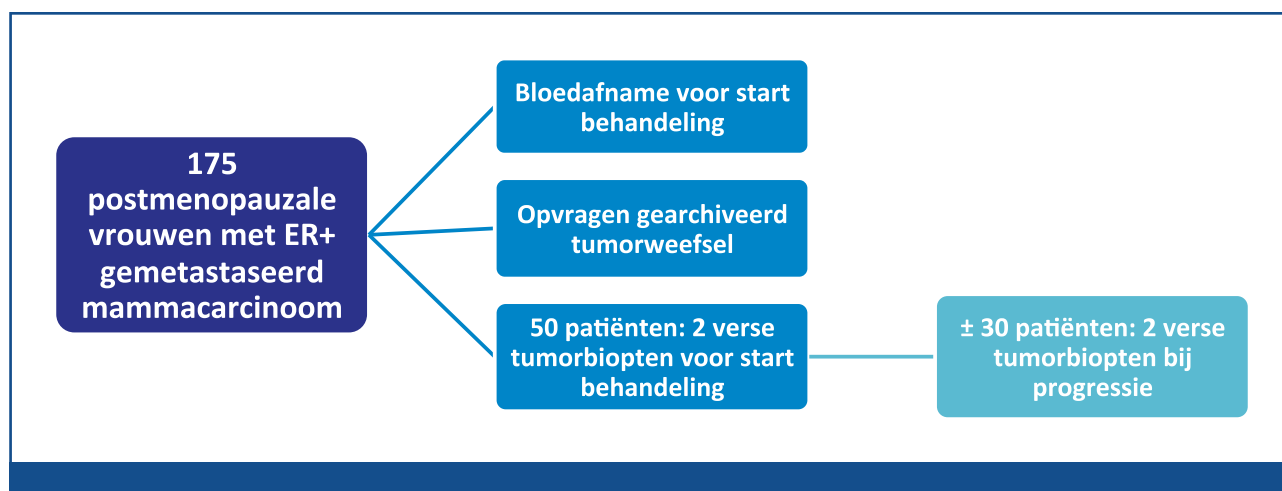
### Bewerking

De gegevens van de biomarkeranalyses worden gecombineerd met klinische uitkomsten. Hiermee wordt meer inzicht verkregen in kenmerken die kunnen voorspellen welke patiënten baat zullen hebben bij behandeling met everolimus in combinatie met exemestaan. De primaire uitkomstmaat is progressievrije overleving en deze zal worden geassocieerd met de verschillende biomarkers. Als secundaire eindpunten worden de uitkomsten van de verschillende technieken met elkaar vergeleken. Er wordt onderzocht hoe vaak bepaalde afwijkingen in de PI3K-Akt-mTOR-route voorkomen, of deze in de tijd veranderen en welke alternatieve compensatoire routes mogelijk actief zijn. Deze kennis zou ook kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van nieuwe middelen.

### Conclusie

Everolimus in combinatie met exemestaan is een nieuwe therapie voor een categorie patiënten met gemetastaseerd, hormoonreceptorpositief, HER2-negatief mammacarcinoom. Binnen deze groep zijn echter ook patiënten die geen profijt hebben van de behandeling. De Biomarker Study Everolimus heeft als doel om de activering van de PI3K-Akt-mTOR-route te ontrafelen om meer inzicht te verkrijgen bij welke patiënten deze therapie effect heeft. De verkregen gegevens kunnen ook behulpzaam zijn bij de ontwikkeling van andere middelen gericht tegen deze route.

Bij vragen of bij aanmelden voor deelname kan contact worden opgenomen met mw. D.T. Kruger, coördinerend arts-onderzoeker, of met de hoofdonderzoeker, mw. prof. dr. E. Boven, medisch oncoloog.



**Figuur 2.** Opzet van de Biomarker Study Everolimus.

## Referenties

1. Lauring J, Park BH, Wolff AC. The phosphoinositide-3-kinase-akt-mTOR pathway as a therapeutic target in breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:670-8.
2. Miller TW, Balko JM, Arteaga CL. Phosphatidyl 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4452-61.
3. Saini KS, Loi S, De Azambuja E, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR and Raf/Mek/ERK pathways in the treatment of breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39:935-46.
4. Gonzalez-Angulo AM, Blumenschein jr GR. Defining biomarkers to predict sensitivity to PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors in breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39:313-20.
5. Lopez-Knowles E, O'Toole SA, McNeil CM, et al. PI3K pathway activation in breast cancer is associated with the basal-like phenotype and cancer-specific mortality. *Int J Cancer* 2010;126:1121-31.
6. Fu X, Osborne CK, Schiff R. Biology and therapeutic potential of PI3K signaling in ER+/HER2-negative breast cancer. *Breast* 2013;22:S12-8.
7. Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, et al. Phase II randomised study of neo-adjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2630-7.
8. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer. *New Engl J Med* 2012;366:520-9.
9. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther* 2013;30:870-84.
10. Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, et al. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie* 2013;36:295-302.
11. Van Rossum AG, Linn SC. Everolimus, mTOR en het mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Oncol* 2014;11:26-35.
12. Meric-Bernstam F, Akcakanat A, Chen H, et al. PIK3CA/PTEN mutations and Akt activation as markers of sensitivity to allosteric mTOR inhibitors. *Clin Cancer Res* 2012;18:1777-89.
13. Loi S, Michiels S, Baselga J, et al. PIK3CA genotype and a PIK3CA mutation related gene signature and response to everolimus and letrozole in estrogen receptor positive breast cancer. *PLoS One* 2013;8:e53292.

*Ontvangen 7 februari 2014, geaccepteerd 7 juli 2014.*