

SUBITO-studie: leidt geïntensiveerde alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie tot een substantiële verbetering van de genezingskans bij stadium III-mammacarcinoom met een verondersteld *BRCA*-functieverlies?

SUBITO trial: can we improve the cure rate of stage III breast cancer with *BRCA* function loss substantially using intensified alkylating chemotherapy with autologous stem cell transplantation?

drs. S.B. Vliek¹, dr. A. Jager², dr. M. Jongen-Lavrencic³, dr. J.R. Kroep⁵, dr. E.H. Gort⁶, prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen⁷, dr. I.R. Konings⁸, drs. E.J.M. Kuip⁹, dr. A.N.M. Wymenga¹⁰, dr. C.P. Schröder¹¹, prof. dr. S.C. Linn^{1,4}

SAMENVATTING

De recidiefkans voor patiënten met een stadium 3 HER2-negatief mammacarcinoom is hoog. Een potentieel zeer effectieve (neo)adjuvante behandeling is hoge dosis chemotherapie met autologe stamceltransplantatie (HDC-ASCT). HDC-ASCT bestaat uit carboplatine en alkylerende chemotherapie, medicamenten die DNA-dubbelstrengsbreuken veroorzaken. Retrospectief onderzoek

heeft laten zien dat bij deze patiënten met hoogrisico-mammacarcinoom, met tevens een homologe recombinatie (HR)-deficiëntie, de ziektevrije zevenjaarsoverleving van 30% naar 78% verbetert als wordt vergeleken met vijf cycli 5-fluorouracil-epirubicine-cyclofosfamide (FEC). HR-deficiëntie komt voor in zeker 50% van de tripel-negatieve en een klein deel van hooggradige oestrogenreceptor (ER)-positieve mammacarcinomen. De

¹afdeling Moleculaire Pathologie, Nederlands Kanker Instituut, ²afdeling Medische Oncologie, Erasmus MC Kanker Instituut, ³afdeling Hematologie, Erasmus MC Kanker Instituut, ⁴afdeling Medische Oncologie, Antoni van Leeuwenhoek, ⁵afdeling Medische Oncologie, Leids Universitair Medisch Centrum, ⁶afdeling Medische Oncologie, UMC Utrecht, ⁷afdeling Medische Oncologie, Maastricht UMC+, ⁸afdeling Medische Oncologie, Amsterdam UMC, locatie VU medisch centrum/Cancer Center Amsterdam, ⁹afdeling Medische Oncologie, Radboudumc, ¹⁰afdeling Interne Geneeskunde, Medisch Spectrum Twente, ¹¹afdeling Medische Oncologie, Universitair Medisch Centrum Groningen. Correspondentie graag richten aan mw. drs. S.B. Vliek, internist-oncoloog in opleiding, afdeling Medische Oncologie en Moleculaire Pathologie, Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 6162, e-mailadres: subito@nki.nl

Belangenconflict en financiële ondersteuning: S.B. Vliek: geen; A. Jager: nascholing gegeven die door o.a. AstraZeneca was gefinancierd (onafhankelijk); M. Jongen-Lavrencic: geen; J.R. Kroep: deelname adviesraad AstraZeneca, research grant AstraZeneca; E.H. Gort: geen; V.C.G. Tjan-Heijnen: geen; I.R. Konings: geen; E.J.M. Kuip: geen; A.N.M. Wymenga: geen; C.P. Schröder: geen; S.C. Linn: 'unrestricted research grant' AstraZeneca. De studie wordt mede mogelijk gemaakt door AstraZeneca.

Trefwoorden: adjuvant, *BRCA*, *BRCA1*-like, hoge dosis chemotherapie, homologe recombinatiedeficiëntie (HRD), mammacarcinoom, neoadjuvant, olaparib

Keywords: adjuvant, *BRCA*, *BRCA1*-like, breast cancer, high dose chemotherapy, homologous recombination deficiency (HRD), neo-adjuvant, olaparib

SUBITO-studie wil deze resultaten prospectief bevestigen afgezet tegen het meest optimale schema heden ten dage gebruikt met toevoeging van

een jaar adjuvante behandeling met een poly-ADP-ribosepolymerase (PARP)-remmer. (NED TIJDSCHR ONCOL 2018;15:316-20)

SUMMARY

Patients with stage 3 HER2-negative breast cancer are at high risk of breast cancer recurrence. Adjuvant or neo-adjuvant treatment with high dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation (HDC-ASCT) is a potential highly effective treatment. HDC-ASCT consists of carboplatin and alkylating chemotherapy, causing DNA double strand breaks. In case of homologous recombination (HR) deficiency, retrospective analyses showed that the 7-year overall survival

improved from 30% to 78% with HDC-ASCT compared to five cycles of 5-fluorouracil-epirubicine-cyclophosphamide (FEC). At least 50% of triple negative and some estrogen receptor (ER) positive breast cancers harbor HR-deficiency. The SUBITO study aims to confirm these results prospectively comparing HD-ASCT to today's most optimal conventional systemic treatment schedule added with one year adjuvant poly-ADP-ribose polymerase (PARP)-inhibitor.

INLEIDING

Tripel-negatief (TN) mammacarcinoom betreft ongeveer 10-20% van alle nieuw gediagnosticeerde borstkankers en wordt onder andere gekenmerkt door hooggradige differentiatie en relatief goede sensitiviteit voor (neo)adjuvante chemotherapie. Paradoxaal genoeg is de prognose ten opzichte van andere tumortypen slecht als de ziekte op afstand recidiveert (mediane overleving van minder dan een jaar).¹

Bij 10 tot 20% van de TN-tumoren is sprake van een kiembaanmutatie in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen met afwezigheid van een functioneel *BRCA1*- of *BRCA2*-eiwit tot gevolg.² De *BRCA*-eiwitten zijn een essentieel onderdeel van de 'homologe recombinitie (HR) pathway'. HR is nodig voor het foutloos repareren van dubbelstrengsbreuken in het DNA. Niet-functionele *BRCA1* (of *BRCA2*)-eiwitten veroorzaken HR-deficiëntie en dit leidt bij dubbelstrengsbreuken tot inadequate DNA-herstel en uiteindelijk tot celdood. Tumoren met HR-deficiëntie kunnen meer gericht worden behandeld met medicamenten die direct of indirect dubbelstrengsbreuken veroorzaken zoals (hoge dosis) alkylerende chemotherapie, platinumderivaten en PARP-remmers.

HR-deficiëntie komt ook voor bij tumoren zonder functionele mutatie in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen en worden *BRCA*-ness of *BRCA*-like tumoren genoemd. De geschatte incidentie van HR-deficiënte tumoren bij TN-mammacarcinomen is 50%, maar komt ook voor bij hooggradige ER-positieve HER2-negatieve tumoren. Dat betekent dat in theorie ten minste 50% van de patiënten met een TN-mammacarcinoom en een klein percentage van hooggradige ER-positieve mammacarcinomen baat zouden kunnen hebben bij behandeling gericht op het aanrichten van DNA-dubbelstrengsbreuken.

HOGE DOSIS CHEMOTHERAPIE

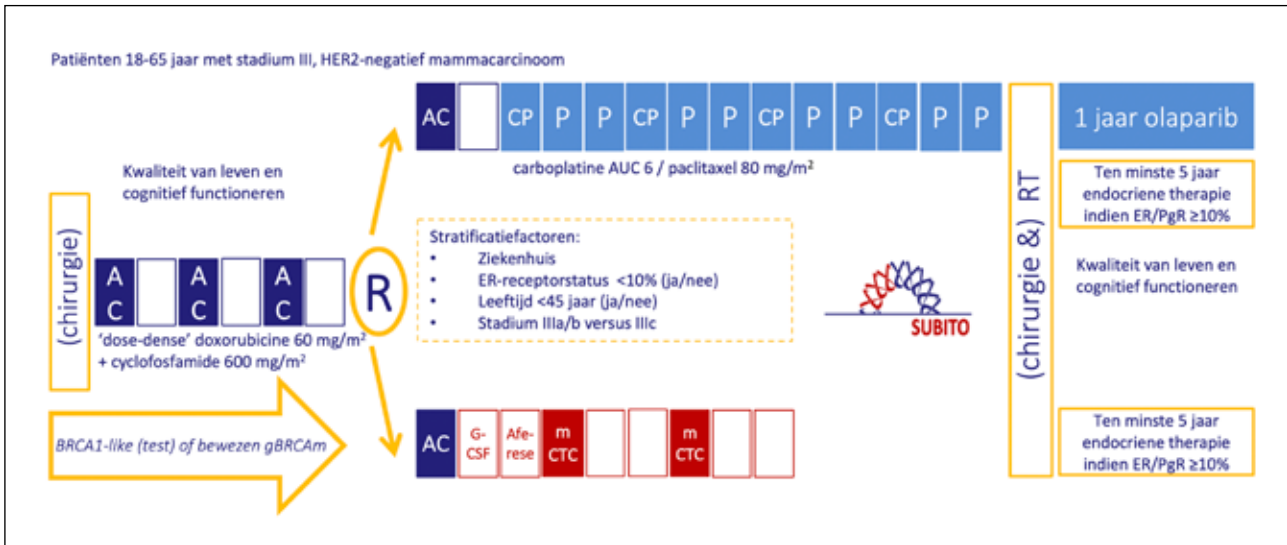
Hoge dosis chemotherapie met autologe stamceltransplantatie (HDC-ASCT) in de experimentele groep van de SUBITO-studie bestaat uit alkylerende chemotherapie (cyclofosfamide en thiotepa) en carboplatine. Voor de behandeling van hoogrisico-mammacarcinoom toonde HDC-ASCT in het verleden slechts een heel beperkt voordeel.³ Retrospectief kon echter een groep worden geselecteerd die overtuigend baat bleek te hebben bij HDC-ASCT. Indien sprake was van een HR-deficiënte tumor op basis van een gemisch profiel, de 'BRCA1 classifier', bleek de ziektevrije zevenjaarsoverleving met 48% te verbeteren als HDC-ASCT werd vergeleken met vijf cycli 5-fluorouracil-epirubicine-cyclofosfamide (FEC) (78% vs. 30%).⁴ Andere retrospectieve studies bevestigden deze bevindingen.^{5,6} De SUBITO-studie is opgezet met als doel deze retrospectieve bevindingen prospectief te bevestigen binnen de groep met HR-deficiënte tumoren.

DE SUBITO-STUDIE

Het betreft een gerandomiseerde fase 3-studie bij patiënten met een HR-deficiënt mammacarcinoom met een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen. Patiënten kunnen zowel in de neoadjuvante als adjuvante setting participeren.

DOEL

Het doel van de studie is aantonen dat patiënten met een hoogrisico- (stadium 3) HR-deficiënt mammacarcinoom die zijn behandeld met HDC-ASCT een klinisch relevante verbetering van de overleving hebben ten opzichte van een



FIGUUR 1. Studieopzet SUBITO.

standaardbehandeling aangevuld met een jaar PARP-remming (zie *Figuur 1*). Er zijn 174 patiënten nodig om 35% (van 40 naar 75%) verbetering van de tienjaarsoverleving aan te tonen met een 'power' van 80%. Secundaire eindpunten zijn onder andere toxiciteit, kwaliteit van leven en cognitief functioneren.

IDENTIFICEREN VAN HR-DEFICIËNTE TUMOREN

Het bepalen van de HR-status van de primaire tumor kan op vers of gearcheveerd ('fresh frozen' of paraffine) tumormateriaal worden verricht. Voor het bepalen van de HR-status wordt gebruikgemaakt van de 'BRCA1-like classifier'. Deze test wordt verricht in het Antoni van Leeuwenhoek en is binnen 7-15 werkdagen na ontvangst van het tumormateriaal bekend. Daarnaast wordt bepaald of sprake is van hypermethylering van de BRCA1-promotor. Is ten minste een van beide testen positief, dan wordt het mammacarcinoom beschouwd als HR-deficiënt. Bij patiënten met een bekende functionele BRCA1/2-kiembaanmutatie wordt de test achterwege gelaten. Hierbij wordt namelijk al van HR-deficiëntie uitgegaan.

STUDIEOPZET

Alle deelnemende patiënten zullen worden behandeld met vier cycli (neo)adjuvante chemotherapie waarvan ten minste de laatste drie kuren bestaan uit 'dose-dense' doxorubicine/cyclofosfamide (ddAC).⁷ De eerste drie cycli kunnen eventueel in het eigen ziekenhuis worden gegeven. Randomisatie vindt uiterlijk plaats voorafgaande aan de vierde cyclus. Patiënten dienen zo vroeg mogelijk in de behandeling over de SUBITO-studie te worden geïnformeerd en bij potentiële interesse te worden doorverwezen naar een van de aan de

SUBITO-studie participerende (academische) ziekenhuizen. De behandeling kan tot die tijd in het regionale ziekenhuis worden gegeven. Alleen bij aangetoonde HR-deficiënte tumoren kunnen patiënten participeren en vanaf de vierde ddAC-kuur zal de behandeling moeten worden overgenomen.

Loten patiënten voor de 'standaard' behandelgroep (groep A) dan volgen vier cycli driewekelijks carboplatine gecombineerd met wekelijks paclitaxel.⁸ Indien patiënten nog niet zijn geopereerd, volgt hierna chirurgie en radiotherapie gevolgd door olaparib gedurende een jaar. Bij hormoongevoelige tumoren wordt tevens endocriene therapie gestart.

Loten patiënten voor de experimentele behandelgroep (groep B), dan wordt de vierde ddAC-kuur gebruikt voor stamcelmobilisatie. Patiënten injecteren thuis gedurende ongeveer 10 dagen filgrastim tot dat het aantal stamcellen (CD34⁺) in het perifere bloed hoog genoeg is. De stamcellen worden vervolgens door middel van leukaferese geoogst, ingevroren en opgeslagen, om later aan de patiënt terug te geven. Kort hierop volgen twee cycli geïntensiveerde alkylerende chemotherapie bestaande uit cyclofosfamide, thiotepa en carboplatine, 'mini-CTC' genaamd. Beide kuren worden afgesloten met stamcelteruggave voor het bespoedigen van beenmergherstel. Hoewel dit een zware behandeling is, heeft eerder onderzoek aangetoond dat de kwaliteit van leven een jaar na CTC-behandeling vergelijkbaar is met conventionele behandeling.⁹ De therapie-gerelateerde mortaliteit is laag. Deze bedroeg eerder met één cyclus heel hoge dosis chemotherapie 1%; in de huidige studie wordt de totale dosering hoge dosis chemotherapie verdeeld over twee in plaats van één cyclus en hierbij zijn geen therapie-gerelateerde overlijdens opgetreden. Er zijn ook geen aanwijzingen dat

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Mammacarcinomen met homologe recombinatie (HR)-deficiëntie zijn gevoelig voor behandeling met platinum, alkylerende chemotherapie en PARP-remmers.
- 2** Van de tripel-negatieve (TN) mammacarcinomen is zeker 50% HR-deficiënt indien de 'BRCA1-like classifieer' wordt gebruikt. Ook een klein percentage van de hooggradige mammacarcinomen met een ER- en PR-expressie kleiner dan 50% kan HR-deficiënt zijn.
- 3** Retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat hoge dosis alkylerende/platinumbevattende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie (HDC-ASCT) de ziektevrije overleving substantieel verbetert bij patiënten met een HR-deficiënt (volgens de 'BRCA1-classifieer') hoogrisico-mammacarcinoom. De SUBITO-studie beoogt dit prospectief te bevestigen.
- 4** De SUBITO-studie is een gerandomiseerde fase 3-studie waarbij HDC-ASCT (opgesplitst in twee cycli geïntensiveerde alkylerende chemotherapie) wordt vergeleken met platinumbevattende conventionele chemotherapie gevolgd door een jaar PARP-remming.
- 5** Patiënten met een HER2-negatief stadium 3-mammacarcinoom kunnen worden aangemeld bij een van de negen deelnemende Nederlandse ziekenhuizen. Bij twijfel over geschiktheid en vragen over de studie kan ook contact worden opgenomen via subito@nki.nl.

het risico op een secundaire maligniteit verhoogd is.¹⁰

Om te voorkomen dat de HDC-ASCT-therapie na afloop van deze studie moet worden afgezet tegen een mogelijk inmiddels achterhaalde standaardbehandeling, is de PARP-remmer olaparib aan de controlegroep toegevoegd. PARP-remmers zijn bewezen effectief bij gemetastaseerd mammacarcinoom indien er een kiembaanmutatie in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen is.^{11,12} In de Olympia-studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02032823) wordt onderzocht of er een plaats is voor PARP-remmers als adjuvante behandeling indien sprake is van een kiembaanmutatie in het *BRCA1*- of *BRCA2*-gen.

BELANGRIJKSTE IN- EN EXCLUSIECRITERIA SUBITO-STUDIE

Patiënten tussen 18 en 66 jaar oud met klinisch of pathologisch stadium 3 HER2-negatief mammacarcinoom kunnen aan de prescreening deelnemen indien de tumor ER/PR-expressie-negatief is of lager dan 50% in combinatie met een histologische graad 3 volgens Bloom en Richardson. In die situatie kan de *BRCA1*-like-test op tumormateriaal worden aangevraagd door een van de deelnemende centra. Patiënten met een kiembaanmutatie in het *BRCA1*- en *BRCA2*-gen kunnen deelnemen zonder de *BRCA1*-like-test. Ten slotte moeten patiënten fit genoeg zijn om een autologe stamceltransplantatie te kunnen ondergaan en mogen zij geen contra-indicaties hebben voor het gebruik van PARP-remmers. Naar schatting zijn er in Nederland 120 patiënten per jaar die in aanmerking komen voor deze behandeling; dit betreft veelal jonge vrouwen. Patiënten die willen deelnemen kun-

nen in Nederland worden behandeld in alle academische ziekenhuizen, Medisch Spectrum Twente en Antoni van Leeuwenhoek. Tot aan juli 2018 zijn er 27 patiënten gerandomiseerd.

Mocht tijdens de screening blijken dat deze patiënten oligometastatische ziekte hebben, komen zij niet in aanmerking voor de SUBITO-studie, maar kunnen zij wel deelnemen aan de OLIGO-studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT NCT01646034; Antoni van Leeuwenhoek). Ook hierin wordt geloot tussen conventionele chemotherapie of HDC-ASCT.

REFERENTIES

1. Lobbezoo DJ, Van Kampen RJ, Voogd AC, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: the hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141(3):507-14.
2. Nelson HD, Pappas M, Zakher B, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med* 2014;160(4):255-66.
3. Rodenhuis S, Bontenbal M, Van Hoesel QG, et al. Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2006;17(4):588-96.
4. Vollebergh MA, Lips EH, Nederlof PM, et al. An aCGH classifier derived from BRCA1-mutated breast cancer and benefit of high-dose platinum-based chemotherapy in HER2-negative breast cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22(7):1561-70.
5. Schouten PC, Gluz O, Harbeck N, et al. BRCA1-like profile predicts benefit of tandem high dose epirubicin-cyclophosphamide-thiotepa in high risk breast can-

- cer patients randomized in the WSG-AM01 trial. *Int J Cancer* 2016;139(4):882-9.
6. Schouten PC, Marme F, Aulmann S, et al. Breast cancers with a BRCA1-like DNA copy number profile recur less often than expected after high-dose alkylating chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015;21(4):763-70.
7. Gray R. Increasing the dose density of adjuvant chemotherapy by shortening intervals between courses or by sequential drug administration significantly reduces both disease recurrence and breast cancer mortality: an EBCTCG meta-analysis of 21,000 women in 16 randomised trials. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2017.
8. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(1):13-21.
9. Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve CM, et al. Prospective study of long-term impact of adjuvant high-dose and conventional-dose chemotherapy on health-related quality of life. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5403-9.
10. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349(1):7-16.
11. Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523-33.
12. Litton J. A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physicians choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, 2017.
- ONTVANGEN 15 OKTOBER 2018, GEACCEPTEERD 29 OKTOBER 2018.