

# Olaparib gecombineerd met locoregionale radiotherapie voor inoperabele, gemetastaseerde of inflammatoire borstkanker

## Olaparib combined with loco-regional radiotherapy for inoperable, metastatic or inflammatory breast cancer

R. de Haan, B. van Triest, C. Vens, J.H.M. Schellens, M. Verheij, P.H.M. Elkhuisen en G.S. Sonke

### Samenvatting

In deze fase I-studie wordt de veiligheid en tolerantie van toevoeging van gelijktijdige olaparib aan loco-(regionale) radiotherapie bij borstkanker onderzocht. Patiënten met lokaal gevorderde borstkanker, waaronder inflammatoire borstkanker, hebben een hoge kans op een locoregionaal recidief, ondanks uitgebreide behandeling inclusief radiotherapie. Toevoeging van olaparib, een PARP-remmer, aan de radiotherapie kan de lokale controle verbeteren. PARP-remming zet door de bestraling geïnduceerde enkelstrengs-DNA-breuken bij replicatie van de cel om in dubbelstrengs-DNA-breuken; deze zijn dodelijk voor de cel. Preklinisch onderzoek toont inderdaad aan dat PARP-remming het effect van radiotherapie vergroot en dat dit effect afhankelijk is van celdeling, waardoor PARP-remming een tumorspecifieke radiosensitizing kan bereiken. In deze studie zal bij borstkankerpatiënten de maximaal tolereerbare dosering van olaparib tijdens loco(regionale) bestraling worden vastgesteld.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2013;10:293-6)

### Summary

In this phase I trial, the safety and tolerability of the addition of concurrent olaparib to loco-(regional) radiotherapy will be studied. Patients with locally advanced breast cancer, including inflammatory breast cancer, have a high risk of loco-regional recurrence, despite extensive treatment including radiotherapy. Addition of olaparib, a PARP inhibitor, to radiotherapy might improve local control. PARP inhibition converts irradiation induced DNA single strand breaks upon replication of the cell into DNA double strand breaks, which are lethal for the cell. Preclinical studies show that PARP inhibition indeed increases the anti-tumor effect of irradiation and that this effect is dependent on cell replication, thereby providing an opportunity for tumor specific radiosensitization by PARP inhibition. In this study the maximal tolerated dose of olaparib during loco-(regional) radiotherapy will be determined for patients with breast cancer.

### Inleiding

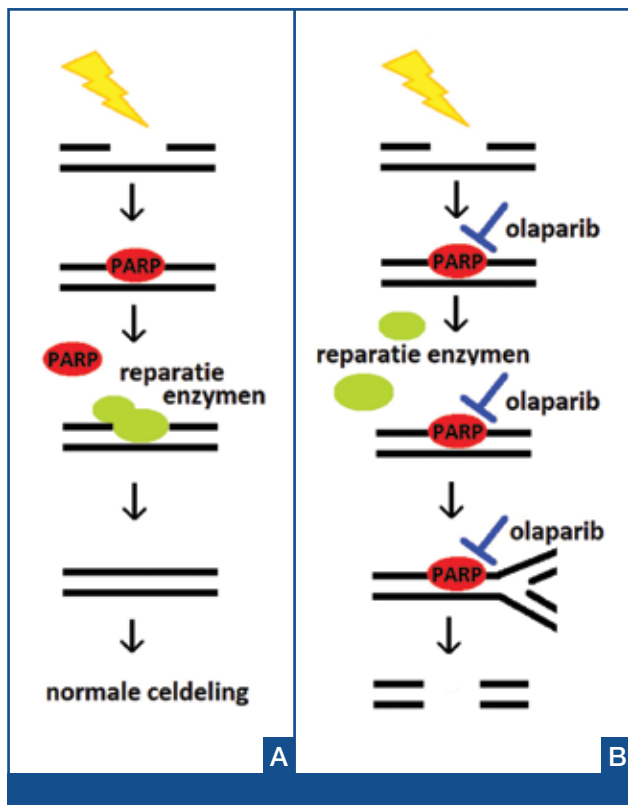
Bij patiënten met borstkanker verbetert bestraling van de borst en eventueel aangedane lymfeklieren zowel de

locoregionale controle als de overleving.<sup>1,2</sup> Patiënten met lokaal gevorderde borstkanker, inclusief inflammatoire borstkanker, hebben echter nog steeds een hoge

**Auteurs:** mw. R. de Haan, arts-onderzoeker, afdeling Radiotherapie, mw. dr. B. van Triest, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, mw. dr. C. Vens, radiobioloog, afdeling Biological Stress Response, dhr. prof. dr. J.H.M. Schellens, internist-oncoloog en klinisch farmacoloog, afdeling Medische Oncologische Disciplines en faculteit Bètawetenschappen, afdeling Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht, dhr. prof. dr. M. Verheij, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, mw. dr. P.H.M. Elkhuisen, radiotherapeut, afdeling Radiotherapie, dhr. dr. G.S. Sonke, internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologische Disciplines, Antoni van Leeuwenhoek. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. G.S. Sonke, afdeling Medische Oncologische Disciplines, Antoni van Leeuwenhoek, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 512 25 70, e-mailadres: g.sonke@nki.nl  
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Astra Zeneca voor kosteloze levering van olaparib-tabletten en een 'educational grant'.

**Trefwoorden:** inflammatoir mammacarcinoom, lokaal gevorderd mammacarcinoom, PARP-remming, radiotherapie

**Key words:** inflammatory breast cancer, locally advanced breast cancer, PARP inhibition, radiotherapy



**Figuur 1.** Versimpelde weergave van radiosensitizing door PARP-remming, gebaseerd op een figuur uit Powell et al.<sup>6</sup> **A.** Werking van PARP bij de reparatie van door bestraling geïnduceerde DNA-enkelstrengsbreken. **B.** PARP wordt door olaparib geremd en vastgehouden op een door bestraling geïnduceerde enkelstrengsbreuk. Hierdoor kan geen reparatie plaatsvinden en zal bij replicatie de enkelstrengsbreuk worden omgezet in een voor de cel dodelijke dubbelstrengsbreuk.

kans op een locoregionaal recidief.<sup>2-5</sup> Voor deze patiënten is het noodzakelijk om strategieën te ontwikkelen ter verbetering van de locoregionale controle en daarmee de overleving.

Bestraling doodt tumorcellen door DNA-schade te induceren. Het effect van bestraling is echter beperkt, doordat tumorcellen in staat zijn hun DNA-schade te repareren. Bij het repareren van DNA-enkelstrengsbreken is poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) betrokken. Wanneer PARP wordt geremd, worden door bestraling veroorzaakte DNA-enkelstrengsbreken niet gerepareerd en worden deze bij replicatie van de cel omgezet in dubbelstrengsbreken die dodelijk zijn voor de cel (zie *Figuur 1*). Verschillende in-vitro- en in-vivo-studies tonen aan dat PARP-remming het effect van bestraling vergroot.<sup>6</sup> Doordat dit effect afhankelijk is van celdeling, kan een tumorspecifieke radiosensitizing worden bereikt in een omgeving met relatief minder snel prolifererende (normale) weefsels.<sup>7,8</sup>

Olaparib is een PARP-remmer die wordt ontwikkeld als antikankermiddel voor homologe recombinatiedeficiënte tumoren (tumoren met een defect in dubbelstrengsbreukreparatie) en als sensitizer voor chemo- en radiotherapie. Als monotherapie wordt olaparib in tabletvorm tot doseringen van 300 mg tweemaal daags (bid) goed verdragen. In combinatie met chemotherapie wordt meer beenmergtoxiciteit gezien.<sup>9,10</sup> Een combinatie met loco(regionale) bestraling bij borstkankerpatiënten is niet eerder onderzocht. De verwachting is dat deze combinatie de locoregionale controle kan verbeteren, hetgeen met name interessant is voor borstkankerpatiënten met een hoge kans op een locoregionaal recidief.

**Doelstellingen**

De primaire doelstelling van deze studie is het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosis (MTD) van olaparib in combinatie met loco(regionale) radiotherapie. De MTD is gedefinieerd als de hoogste olaparib-dosis, waarbij niet meer dan 15% van de patiënten dosislimiterende toxiciteit (DLT) ervaart. De secundaire eindpunten van de studie zijn: acute en late toxiciteit, farmacokinetische en farmacodynamische variabelen, objectieve responsratio beoordeeld op MRI 3 maanden na het einde van de behandeling en locoregionale controle.

**Patiëntenpopulatie**

Patiënten met inoperabele borstkanker, inclusief inflammatoire borstkanker, die een indicatie hebben voor bestraling van de borst en niet deelnemen aan een andere studie (bijvoorbeeld neoadjuvante chemotherapie) kunnen deelnemen aan deze fase I-studie. Ook patiënten met afstandsmetastasen van borstkanker bij wie de primaire tumor nog aanwezig is, kunnen worden geïncludeerd. Aanwijzingen voor homologe recombinatiedeficiëntie van de tumor (zoals *BRCA1/2*-mutatiedragers en/of tripel-negatieve tumoren) zijn niet noodzakelijk voor deelname. Zie *Tabel 1* voor een overzicht van de belangrijkste in- en exclusiecriteria.

**Studiebehandeling**

Alle patiënten ontvangen hetzelfde bestralingschema gedurende 4,5 week met behulp van ‘intensity modulated radiotherapy’ (IMRT) en een ‘boost’ op de macroscopische tumor. Bij patiënten met huidinfiltratie van de tumor zal de huidsparring worden opgeheven met behulp van weefselequivalent materiaal. Bekende bijwerkingen van bestraling van de borst zijn tijdelijke dermatitis, oedeemvorming en op de langere termijn fibrosevorming. De olaparib-dosis wordt geëscaleerd tot maximaal 300 mg bid. Olaparib wordt oraal ingenomen in tabletvorm vanaf 2 weken voor de start van de bestraling ten behoeve

**Tabel 1.** De belangrijkste in- en exclusiecriteria voor studiedeelname.

Belangrijkste inclusiecriteria	Belangrijkste exclusiecriteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leeftijd <math>\geq</math>18 jaar</li> <li>• Histologisch bewezen borstkanker die inoperabel en/of gemetastaseerd is, inclusief inflammatoire borstkanker</li> <li>• Indicatie voor bestraling van de borst zonder (in groep A) of met (in groep B) opheffing van de huidsparring</li> <li>• Tumor in borst benaderbaar voor biopt</li> <li>• WHO-'performance status' 0-2</li> <li>• Adequate hematologische, nier- en leverfuncties</li> <li>• 'Informed consent'</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deelname aan studie naar neoadjuvante systemische therapie, met uitzondering van studie voor eerdere contralaterale borstkanker</li> <li>• Antikankerbehandeling (inclusief chemo-, radio-, hormonale of immuuntherapie) 3 weken voor start van de studiebehandeling; LHRH-agonisten, bisfosfonaten en corticosteroiden mogen wel worden gecontinueerd</li> <li>• Symptomatische ongecontroleerde hersenmetastasen</li> <li>• Eerdere ipsilaterale radiotherapie op de borst of borstkas</li> </ul>

van translationeel onderzoek en wordt gecontinueerd tot en met 2 dagen na de laatste bestraling (zie *Figuur 2*, pagina 296). Bekende bijwerkingen van olaparib zijn geringe misselijkheid en beenmergtoxiciteit. Daarnaast zou olaparib de bijwerkingen van de bestraling kunnen versterken.

### Studieopzet

Olaparib zal in 2 groepen gelijktijdig worden geëscaleerd: met en zonder opheffing van de huidsparring tijdens de bestraling. Bij patiënten met huidinfiltratie wordt de huidsparring opgeheven ter plaatse van de tumor om de dosis aan de huidoppervlakte te verhogen. Dit zorgt voor een adequate tumordosis, maar gaat ook gepaard met een verhoging van de huidtoxiciteit. In totaal zullen 36 patiënten in elke groep worden geïncludeerd over een periode van 2,5 jaar.

Dosisescalatie zal worden gedaan met behulp van een 'time-to-event continuous-reassessment-model' (TITE-CRM).<sup>11,12</sup> TITE-CRM maakt gebruik van een model om de kans op DLT te berekenen voor elke olaparib-dosis, waarbij patiënten worden gewogen volgens hun follow-up-tijd. TITE-CRM staat een continue inclusie van patiënten toe, terwijl ook late toxiciteit tot maximaal een jaar na het einde van de behandeling als DLT kan worden meegenomen.

### Translationeel onderzoek

Twee tumorbipten, verschillende bloedafnamen en een eenmalig dagopname ten behoeve van farmacokinetiek zijn onderdeel van deze studie. Om de interactie tussen bestraling en olaparib goed te kunnen bestuderen, zullen de hoeveelheid PAR (het directe product van PARP) en

yH2AX (biomarker voor dubbelstrengsbreuken) na ex-vivo-bestraling in zowel tumor als witte bloedcellen worden gemeten.

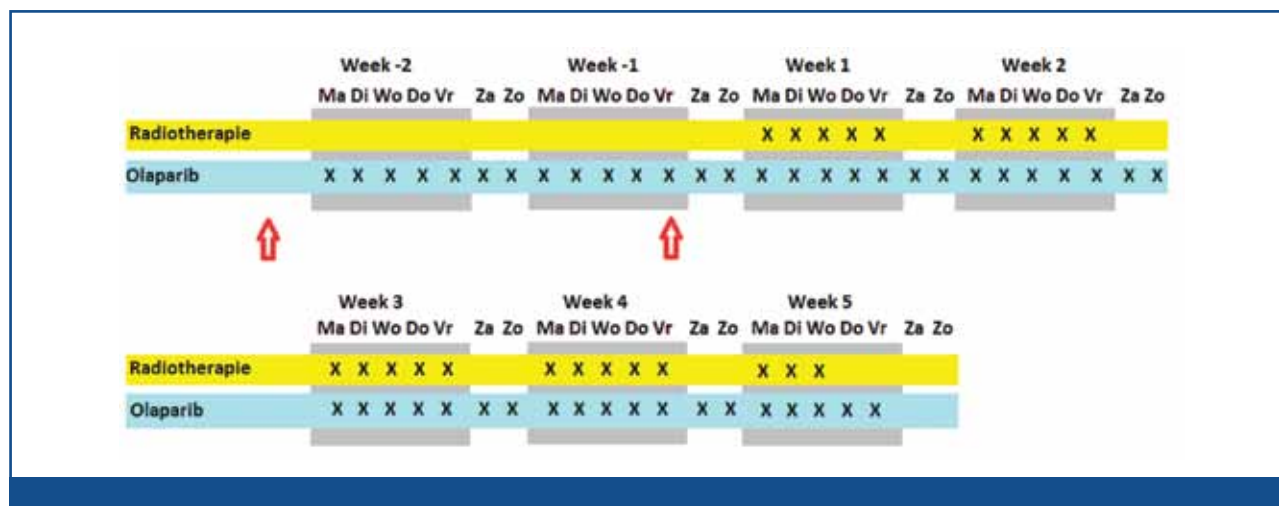
PARP-remmers zijn als monotherapie met name werkzaam in cellen met homologe recombinatie (HR)-deficiëntie. HR is een DNA-reparatiemechanisme dat dubbelstrengsbreuken repareert. Voor HR-deficiënte cellen is PARP-remming dodelijk, doordat zij de dubbelstrengsbreuken die zijn ontstaan na replicatie bij PARP-remming niet goed kunnen repareren. Loser et al. beschreven dat ook radiosensitizing door PARP-remmers groter is in HR-deficiënte cellen.<sup>13</sup> Bij borstkanker komt HR-deficiëntie voor in tumoren van *BRCA1/2*-mutatiedragers en in een groot deel van tripelnegatieve tumoren. Met het oog op toekomstige fase II-studie(s) zijn verschillende biomarkers voor HR-deficiëntie in deze studie geïncludeerd.

### Andere olaparib- en radiotherapiestudies

In het Antoni van Leeuwenhoek loopt momenteel een vergelijkbare fase I-studie naar de combinatie van primaire (chemo)radiatie met olaparib bij patiënten met inoperabel lokaal gevorderd niet-kleincellig longkanker. Tevens is er een fase I-studie naar de combinatie van primaire radiotherapie met olaparib bij patiënten met stadium II-III larynx- en orofarynxcarcinoom in voorbereiding (verwachte start eerste kwartaal 2014).

### Verwijzing van patiënten

Voor (vragen over) verwijzing van inoperabele, inflammatoire en/of gemetastaseerde borstkankerpatiënten, kunt u contact opnemen met dhr. dr. G.S. Sonke, internist-oncoloog via tel.: 020 512 25 70 of met mw. dr. P.H.M. Elkhuizen, radiotherapeut-oncoloog via tel.: 020 512 17 15.



**Figuur 2.** Schematische weergave van de studiebehandeling. De eerste 2 weken wordt alleen olaparib gegeven, daarna wordt olaparib gecombineerd met bestraling. De rode pijlen geven de momenten aan waarop een biopsie van de tumor in de borst wordt afgenomen.

## Referenties

1. Clarke MJ, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366:2087-106.
2. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-9.
3. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2001;19:628-33.
4. Dawood S, Ueno NT, Valero V, et al. Differences in survival among women with stage III inflammatory and noninflammatory locally advanced breast cancer appear early: a large population-based study. *Cancer* 2011;117:1819-26.
5. Wright JL, Takita C, Reis IM, et al. Predictors of locoregional outcome in patients receiving neoadjuvant therapy and postmastectomy radiation. *Cancer* 2013;119:16-25.
6. Powell C, Mikropoulos C, Kaye SB, et al. Pre-clinical and clinical evaluation of PARP inhibitors as tumour-specific radiosensitisers. *Cancer Treat Rev* 2010;36:566-75.
7. Dungey FA, Loser DA, Chalmers AJ. Replication-dependent radiosensitization of human glioma cells by inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase: mechanisms and therapeutic potential. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:1188-97.
8. Noel G, Godon C, Fernet M, et al. Radiosensitization by the poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor 4-amino-1,8-naphthalimide is specific of the S phase of the cell cycle and involves arrest of DNA synthesis. *Mol Cancer Ther* 2006;5:564-74.
9. Do K, Chen A. Molecular pathways: targeting PARP in cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2013;19:977-84.
10. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009;361:123-34.
11. Cheung YK, Chappell R. Sequential designs for phase I clinical trials with late-onset toxicities. *Biometrics* 2000;56:1177-82.
12. Normolle D, Lawrence T. Designing dose-escalation trials with late-onset toxicities using the time-to-event continual reassessment method. *J Clin Oncol* 2006;24:4426-33.
13. Loser DA, Shibata A, Shibata AK, et al. Sensitization to radiation and alkylating agents by inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase is enhanced in cells deficient in DNA double-strand break repair. *Mol Cancer Ther* 2010; 9:1775-87.

Ontvangen op 30 mei 2013, geaccepteerd 2 september 2013.