

## Borstkanker - Triple negatieve borstkanker

### Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

### Conclusies

<b>Niveau 2</b>	<p>Adjuvante behandeling van borstkankerpatiënten van 65 jaar of ouder met 4x AC of 6x CMF resulteert in een betere ziektevrije en totale overleving dan adjuvant 6 kuren capecitabine, met name in de subgroep met hormoonreceptor-negatieve ziekte.</p> <p>B      Muss 2009</p>
<b>Niveau 2</b>	<p>In neoadjuvante setting geeft toevoeging van carboplatin aan een anthracycline/taxanen bevattend schema bij een TNBC een hogere kans op pCR.</p> <p>De toevoeging van neoadjuvant carboplatin gaat gepaard met meer bijwerkingen.</p> <p>B      Ando 2014, Sikov 2015, Hahnen 2017</p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Toevoeging van capecitabine sequentieel aan anthracycline- en taxaanbevattende (neo)adjuvante chemotherapie geeft in sommige studies een betere borstkankerspecifieke overleving. Dit voordeel wordt vooral bij TNBC gezien.</p> <p>De toevoeging van adjuvant capecitabine gaat gepaard met meer bijwerkingen.</p> <p>B      Joensuu 2017, Masuda 2017, Natori 2017</p>

### Samenvatting literatuur

#### Inleiding

Ongeveer 15-20% van de borstkankers kenmerken zich door de afwezigheid van ER, PR en HER2 overexpressie en zijn zogeheten triple negatieve borstkankers (TNBC) [Perez 2010]. Een groot deel (50-60%) van TNBC valt onder het zogenaamde 'basal like' type en heeft bij genetische analyse een HRD-like profiel (homologe recombinatie deficiëntie). In 10-20% is dit als gevolg van een *BRCA-1* genmutatie. Een TNBC komt vaker voor op jonge leeftijd, zijn vaak hooggradig en bij presentatie vaak al aanzienlijk in omvang en al gemetastaseerd naar de oksellymfklieren. De tumoren hebben een slechtere prognose, ook na correctie voor stadium en leeftijd, met snel (binnen 3 jaar) optredende recidieven en een korte overleving na optreden van recidief ziekteactiviteit. Belangrijk is dat bij een pathologische complete response (pCR) na neoadjuvante chemotherapie de prognose van een TNBC aanzienlijk beter is dan wanneer er geen pCR wordt bereikt. In verschillende neoadjuvante studies is namelijk gebleken dat deze tumoren een betere respons hebben op neoadjuvante chemotherapie met anthracyclines en taxanen in vergelijking met de andere tumortypes, echter indien geen complete remissie wordt bereikt, verbetert de overleving niet [Parker 2009, Tan 2008, Wang 2009, Hugh 2009, Sorlie 2009, Tan 2009,

Liedtke 2008]. Voor een TNBC is de gemiddelde 5-jaars ziektevrije overleving 82% vs. 50% bij respectievelijk pCR en non-pCR [Cortazar 2014]. pCR zou bij dit type tumoren dus gebruikt kunnen worden als surrogaat eindpunt voor lange termijn uitkomst.

Als gevolg van de tumorbiologie zijn er onderzoeken geweest die onderzocht hebben of chemotherapie die dubbelstrengs DNA breuken aanbrengt, zoals carboplatin, meer waarde heeft bij de (neo)adjuvante behandeling van een TNBC, omdat voor herstel van deze complexe breuken een intact homologe recombinatie pathway nodig is. In neoadjuvante setting bij TNBC geeft toevoeging van carboplatin aan een anthracycline/taxanen bevattend schema een hogere kans op pCR [Ando 2014, Sikov 2015, Hahnen 2017, Poggio 2018, Loibl 2018]. In neoadjuvante studies zijn 2 schema's onderzocht die carboplatin bevatten (4x carboplatin en paclitaxel gevolgd door 4x FEC of 4x dd AC). Hiermee werd een hoge pathologische complete respons van ongeveer 60% gezien en een significant verbeterde pCR ten opzichte van de niet carboplatin bevattende arm. Deze schema's werden gebruikt voor alle TNBC [Ando 2014, Sikov 2015].

In een meta-analyse van 9 studies van TNBC patiënten bleek een meerwaarde van carboplatin in neoadjuvante setting aan standaard therapie met een OR van 2,53 (1,37-4,66) en een significant hoger percentage pCR (52,1% vs. 37,0%) [Poggio 2018]. Deze meta-analyse laat (nog) geen significant voordeel zien voor ziektevrije overleving (HR 0,72; 95%CI 0,49-1,06) en voor totale overleving (HR 0,86; 95%CI 0,46-1,63). Opvallend was echter de bevinding dat de groep patiënten met een bewezen BRCA1/2 genmutatie in de Geparsixto studie ongeacht de toevoeging van carboplatin al een grotere kans op pCR had dan de groep zonder een BRCA mutatie, en dat bij een BRCA mutatie geen meerwaarde aangetoond kon worden van carboplatin [Hahnen 2018]. Mogelijk wordt dit verklaard door de hogere cumulatieve dosering anthracyclines (waarvan ook bekend is dat HRD tumoren hiervoor gevoelig zijn) die gebruikt werd waardoor de maximale respons wellicht al bereikt is en er geen meerwaarde is van de carboplatin. Het gebruikte schema is echter niet standaard (wekelijks gepegileerd doxorubicine, paclitaxel, bevacizumab en al dan niet carboplatin gedurende 18 weken). In deze studie resulteerde de toevoeging van carboplatin in een significante verbetering van DFS (HR 0,56; 95%CI 0,34-0,93), ongeacht de HRD status [Loibl 2018].

In de Duitse GeparQuinto studie werd met een neoadjuvant schema van anthracyclines en taxanen zónder carboplatin bij 90 patiënten met een TNBC en een BRCA mutatie ook al een hoog percentage pCR (50%) gerapporteerd [Fasching 2018]. In deze studie de prognose van patiënten met een BRCA mutatie beter dan van patiënten zonder een BRCA mutatie, en was de prognose minder gerelateerd met het al dan niet bereiken van een pCR.

Bij de keuze van chemotherapie bij borstkanker in de neoadjuvante setting wordt gestreefd naar een zo hoog mogelijke complete responskans, waarbij toxiciteit afgewogen moet worden. In het algemeen geldt dat het schema van (neo)adjuvante chemotherapie afhangt van patiënt- en tumorvariabelen en dat een adjuvant schema conform een neoadjuvant schema is. Hoewel de exacte plaats van platina-bevattende chemotherapie in *adjuvante* setting bij TNBC momenteel nog onderwerp van studies is, is het toevoegen van carboplatin aan hoog risico TNBC goed te verdedigen gezien op de hogere kans op adequate downstaging en pCR. De meerwaarde lijkt vooral bij tumoren met een HRD-like profiel aanwezig te zijn, maar daar bestaat nog geen

gevalideerde analysemethoden voor. De schema's met carboplatin gaan gepaard met meer bijwerkingen (vooral beenmergtoxiciteit) dan een anthracycline/taxaan schema zonder carboplatin, wat kan resulteren in uitstel en/of dosisreductie.

### Carboplatin bevattende schema's (neo)adjuvante chemotherapie

4x driewekelijks carboplatin met wekelijks paclitaxel gevolgd door 4x driewekelijks FEC (Ando)

Carboplatin	AUC 5	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1, 8, 15
5-Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Epirubicine	100 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	500 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

4x driewekelijks carboplatin met wekelijks paclitaxel gevolgd door 4x tweewekelijks AC (primair tweewekelijks G-CSF) (Sikov).

Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1, 8, 15
Adriamycine	60 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

4x tweewekelijks AC met primair tweewekelijks G-CSF gevolgd door driewekelijks carboplatin AUC 6 met wekelijks paclitaxel (Sikov in omgekeerde volgorde)

Adriamycine	60 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1, 8, 15

### Adjuvant capecitabine (bij adjuvante anthracycline/taxaan of na neoadjuvante chemotherapie) bij HER2-negatieve borstkanker

Er zijn meerdere studies die de waarde van capecitabine onderzocht hebben *toegevoegd aan een anthracycline en taxanen bevattend adjuvant schema* bij HER2 negatieve tumoren.

In de NSABP-40 studie werd geen voordeel gevonden van de toevoeging van adjuvant capecitabine (825 mg/m<sup>2</sup>) aan 4x docetaxel (T) gevolgd door 4x AC [Bear 2015]. O'Shaughnessy (2015) randomiseerde patiënten tussen 4xAC-4xT of 4x AC-capecitabine/docetaxel (CT). Er was geen significant verschil in DFS (HR 0,84; 95%CI 0,67-1,05) maar wel een voordeel in totale overleving (HR 0,69; 95%CI 0,53-0,90). In een geplande subgroep analyse werd een OS voordeel gezien bij patiënten met pN+ en/of triple negatieve borstkanker. De FinXX studie vergeleek 3x docetaxel (60mg/m<sup>2</sup>) / capecitabine (900 mg/m<sup>2</sup>)(TX) + 3x CEX met 3x docetaxel

(80 mg/m<sup>2</sup>) + 3x CE75F [Joensuu 2017]. Na een mediane follow up van 10,3 jaar was er geen verschil in DFS (HR 0,88; 95%CI 0,71-1,08) en OS (HR 0,84; 95%CI 0,66-1,07). De 10-jaars DFS bedroeg 78,5% met TX+CEX versus 76,5% met T+CEF. In een subgroep analyse was TX+FEX bij triple negatieve borstkanker effectiever dan T+CEF (DFS HR 0,53; 95%CI 0,31-0,92). Een meta-analyse van 8 studies met de toevoeging van capecitabine aan neoadjuvante of adjuvante chemotherapie toont een verbeterde DFS en OS, met name bij TNBC [Natori 2017]. De toevoeging van capecitabine ging gepaard met een toename van bijwerkingen en resulteerde vaker in dosisreducties of staken van chemotherapie [Natori 2017].

In de CREATE-X studie gaf toevoeging van adjuvant 6-8 kuren capecitabine (dosering 2dd 1.250 mg/m<sup>2</sup>, d1-15 per 3 weken) bij patiënten met residuale ziekte *na een neoadjuvant schema van anthracyclines en/of taxanen* een significante verbetering van de DFS met 74,1% vs. 67,6% (95%CI 0,53-0,92; p=0,01) en van OS met 89,2% vs. 83,6% (95%CI 0,39-0,90; p=0,01) [Masuda 2017]. Het verschil was bij oestrogeen-receptor negatieve ziekte meer uitgesproken dan bij oestrogeen-receptor positieve ziekte (HR 0,58 (95%CI 0,39-0,87) vs. 0,81 (95%CI 0,55-1,17)). De CREATE-X studie bevatte patiënten van Aziatische afkomst (Japan, Zuid-Korea). Een verschil in farmacokinetiek van capecitabine bij een Aziatische versus een niet-Aziatische populatie is derhalve niet uit te sluiten. Bij patiënten met residuale ziekte na neoadjuvante chemotherapie lijkt de toevoeging van adjuvant capecitabine dus van meerwaarde, met name bij TNBC.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.