



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ (CDK) 4/6 İNHİBİTÖRÜ
KULLANANAN METASTATİK MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA HER2 EKSPRESYONUNUN TEDAVİ YANITI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gözde DEMİREKİN

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ (CDK) 4/6 İNHİBİTÖRÜ
KULLANANAN METASTATİK MEME KANSERİ TANILI
HASTALARDA HER2 EKSPRESYONUNUN TEDAVİ YANITI
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Güzde DEMİREKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Öğr. Üyesi Sema Sezgin GÖKSU

'Kaynak Gösterilerek Tezinden Yararlanılabilir'

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında; tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere bütün değerli öğretim üyelerine,

Tezimi hazırlamamda büyük desteğini aldığım, tez sürecinin her aşamasında sabırla ve nezaketle ilgilenen, saygıdeğer tez hocam Sayın Prof. Dr. Sema Sezgin GÖKSU'ya,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, sevgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen annem, babam, kardeşim başta olmak üzere bütün aileme,

Zorlu uzmanlık eğitimim ve tez süreci başta olmak üzere hayatımın her alanında bana güç ve ilham veren değerli eşim Burak DEMİREKİN'e,

Sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Grafikler Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Meme Kanserine Genel Bakış	3
2.1.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.1.2. Meme Kanserinde Patoloji	4
2.1.2.1. Histolojik Sınıflandırma	4
2.1.2.2. Moleküler Sınıflandırma	4
2.1.2.2.1. Hormon Reseptörleri	6
2.1.2.2.2. HER2 Geni	6
2.2. HER2 Ekspresyon Düzeyi Nasıl Belirlenir?	7
2.3. HER2 Düşük Hastalık 'HER2 Low Disease' Nedir?	8
2.4. Metastatik Meme Kanseri	9
2.4.1. Hormon Pozitif HER2 Negatif Metastatik Meme Kanserinin Tedavisi	10
2.4.2. CDK 4/6 İnhibitörleri Sonrası Tedavi	15
2.4.3. HER2 Low Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı	15

3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri	18
3.2. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri	18
3.3. İstatistiksel Değerlendirmeler	18
3.3.1. Veri Analizi	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	39
6. ÖZET	45
7. ABSTRACT	47
8. KAYNAKLAR	50
9. EKLER	58
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CAP	College of American Pathologists
CDK 4/6	Siklin Bağımlı Kinaz 4/6
DM	Diabetes Mellitus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ER	Östrojen Reseptörü
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	Estrogen Receptor
ET	Endokrin Tedavi
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Floresan In Situ Hibridizasyon
GCO	Global Cancer Observatory
HER2	Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2
HT	Hipertansiyon
IHK	İmmunohistokimyasal
İnh.	İnhibitörü
KAH	Koroner Arter Hastalığı
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NET	Nöroendokrin Tümör

OS	Overall Survival
PARP	Poli ADP Riboz Polimeraz
PFS	Progression Free Survival
PR	Progesteron Reseptörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
WT	Wild Tip



TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Meme kanseri başlıca risk faktörleri	3
2.2. İnvaziv duktal karsinom alt tipleri	4
2.3. Meme kanserli hastaların prognozu ve yönetimini etkileyen bazı faktörler	5
2.4. Meme kanseri moleküler alt tipler	5
4.1. Hasta özellikleri	21
4.2. İmmunopatolojik özellikler	22
4.3. HER2 Low durumu	22
4.4. CDK 4/6 inh. tedavisine ilişkin bilgiler	23
4.5. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. tedavisine ilişkin bilgiler	23
4.6. CDK 4/6 inh. tedavisine en iyi yanıtlara ilişkin bilgiler	24
4.7. CDK 4/6 inh. tedavisi altında progresyon bölgesine ilişkin bilgiler	25
4.8. Son durum	25
4.9. CDK 4/6 inh. başlangıcına ilişkin süreler	26
4.10. HER2 Low ile SSS metastazı ilişkisi ve HER2 Low ile Visseral metastaz ilişkisi	26
4.11. PFS analizleri	27

4.12.	Overall Survival (OS) analizleri	30
4.13.	PFS analizleri – tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları	34
4.14.	OS analizleri – tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları	36
4.15.	Son durum ile CDK 4/6 tedavisine 6.aydaki en iyi yanıt ilişkisi	37
4.16.	CDK 4/6 inh. tedavisine 6.aydaki en iyi yanıtta göre hasta özellikleri	38

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. HER2 Low'a göre PFS	28
4.2. Visseral metastaza göre PFS	29
4.3. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedaviye göre PFS	29
4.4. HER2 Low'a göre OS	31
4.5. Santral sinir sistemi metastazına göre OS	32
4.6. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedaviye göre OS	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada meme kanseri kadınlarda görülen kanser türleri arasında ilk sıradadır. Kanser nedeniyle oluşan ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Türkiye’de ise meme kanseri %23,4 oranıyla kadınlarda görülen kanserler arasında birinci sıradadır.

Meme kanserlerinin yaklaşık %60-70’inde hormon reseptör yani östrojen reseptör (ER) ve/veya progesteron reseptör (PR) pozitifdir. %55 hastada hormon reseptör pozitif, HER2 negatifdir.

Hormon reseptör pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanseri tek başına uygulanan endokrin tedavilere cevap oranının zamanla azaldığı ve tedaviye direncin geliştiği görülmüştür. Bu durumda diğer endokrin seçenekleri tercih edilebilir. Ayrıca endokrin direnci ortadan kaldırarak, yanıt süresini uzatabilmek için hedefe yönelik Siklin Bağımlı Kinaz (CDK) inhibitörleri kullanılmaktadır.

CDK 4/6 inhibitörleri retinoblastom tümör süpresör geninin defosforilasyonu ile spesifik olarak hücre siklusunda G1 den S fazına geçişi bloke eder. Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib CDK 4/6 inhibitörü olarak hormon reseptör pozitif, HER2 negatif, postmenapozal, metastatik meme kanseri hastalarda Aromatoz İnhibitörleri veya Fulvestrant ile kombine kullanılmaktadır.

İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü 2 (HER2), tirozin kinaz aktivitesine sahip epidermal büyüme faktör reseptör ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörün çoğalması hücre proliferasyonu ve karsinogeneze yol açan bazı sinyal yollarını başlatır. HER2 overekspresyonu kötü prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.

HER2 overekspresyonu immunhistokimyasal (İHK) olarak, HER2 amplifikasyonu ise florasan in-situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ile değerlendirilebilir.

İmmünohistokimyasal boyamada HER2 3+ ve HER2 2+ FISH pozitif hastalar ‘HER2 pozitif’ olarak adlandırılır. Tüm meme kanserlerinin % 20-25’inde görülür. HER2’yi hedef alan tedaviler kullanılmaktadır. 1. basamak tedavisinde

pertuzumab-trastuzumab ve taksan kombinasyonunu, 2. basamak tedavisinde ise trastuzumab emtansine tedavisini kategori 1 olarak önermektedir.

İmmünohistokimyasal boyamada; HER2 1+, HER2 2+→FISH yönteminde amplifikasyon olmayan meme kanserlerinin yaklaşık %55'i 'HER2 düşük hastalık (HER2 low disease)' tanımına uymaktadır. Yapılan son çalışmalarda HER2 düşük hastalık tanımına uyan hastalarda HER2'yi hedef alan tedavilerin etkili olabileceği gösterilmiştir. HER2 düşük hastalık 'HER2 low Disease' metastatik meme kanserli hastalarda transtuzumab deruxtecan(HER2'yi hedef alan tedavi) tedavisi standart kemoterapiler ile karşılaştırıldığında daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Bu da HER2 3+ olmasa dahi HER2 pozitifliğinin farklı bir kategori olabileceğini ve farklı tedaviler planlanabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada siklin bağımlı kinaz inhibitörü kullanan hormon pozitif meme kanseri tanımlı hastalarda HER2 low disease tanımına uyan HER2 1+, HER2 2+→FISH yönteminde amplifikasyon olmayan hastalar ile HER2 0+ (ekspresyon yok) hastalar arasında tedaviye yanıt açısından fark olup olmadığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Kanserine Genel Bakış

2.1.1. Meme Kanserinde Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Global Cancer Observatory (GCO) sunduğu verilere göre meme kanseri tüm cinsiyetlerde dünyada insidansı (%11.7) ve prevalansı (%15.4) en yüksek kanserdir. GCO verilerine göre kadınlardaki insidansı %24.5 olup en sık görülen kanserdir. Tüm yaşlardaki kadınlarda kanserler içerisinde en yüksek mortaliteye (%15.5) sahip kanserdir. Ülkemizde ise 2020 Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre meme kanseri, her iki cinsiyet için %10.3 insidansla ikinci sırada yer almaktadır. Tüm cinsiyetlerde meme kanserinin mortalitesi %5.7'dir. Bu verilere göre kadınlardaki insidansı %23.9'dur. Kanser tanısı alan her 4 kadından biri meme kanseridir (Türkiye Kanser İstatistikleri, 2017).

Tablo 2.1. Meme kanseri başlıca risk faktörleri

Cinsiyet (kadınlarda erkeklere göre 100 kat daha sık görülür)
Etnisite /ırk (beyaz ırkta risk daha fazladır)
Genetik yatkınlık (BRCA 1/2, p53, PTEN gen mutasyonları, ...meme kanseri riskini arttırır)
Aile öyküsü (2 veya daha fazla 1. derece akrabada meme kanseri öyküsü riski daha da arttırır)
Proliferatif meme lezyonları (atipik hiperplazi içerenlerde risk daha fazladır)
Endojen östrojen maruziyeti ve süresi (erken menarş, geç menopoz, ilk canlı doğum yaşının geç olması, nulliparite)
Ekzojen östrojen maruziyeti (örneğin; postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi)
Mamografide meme dansitesindeki artış
İleri yaş
Radyoterapi (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi alma öyküsü)
Obezite ve beslenme alışkanlıkları (yağlı, katkı maddesi içeren besinler)
Alkol kullanımı (alkol kullanım miktarı ve süresindeki artış riski arttırır)
Sigara kullanımı

2.1.2. Meme Kanserinde Patoloji

2.1.2.1. Histolojik Sınıflandırma

Meme kanserlerini histolojik olarak başlıca invaziv meme kanserleri ve non-invaziv meme kanserleri olarak ikiye ayırabiliriz.

Non-invaziv meme kanserleri, kanser hücreleri bazal membrana invaze olmamış duktal karsinoma in-situ ve lobüler karsinoma in-situdur.

İnvaziv meme kanserleri; invaziv duktal karsinom, invaziv lobüler karsinom, inflamatuvar meme kanseri, paget hastalığı, filloides veya sistosarkoma filloides, diğer nadir meme kanserlerinden(adenoid kistik meme kanseri, memenin anjiosarkomu , NET, apokrin karsinom, lenfomalar) oluşur.

İnvaziv duktal karsinom tüm meme kanserlerinin %70-80'nini oluşturur (1). İnvaziv duktal karsinomların %75 ini “no special type” (NST) olarak adlandırılan histolojik alt tipi oluşturur (2) .

İnvaziv lobuler karsinom invaziv meme kanserinin % 5-15'idir (1).

Tablo 2.2. İnvaziv duktal karsinom alt tipleri

NST “no special type”
Tübüler Karsinom
Kribriform meme kanseri
Müsinöz meme kanseri
Medüller meme kanseri
Papiller meme kanseri

2.1.2.2. Moleküler Sınıflandırma

1970’li yıllara kadar meme kanseri östrojen reseptörünün durumuna göre 2’ye ayrılıyordu (3). Tümör oluşum mekanizmasının daha net anlaşılmasıyla yeni biyobelirteçler ve yeni alt tipler tanımlanmıştır. DNA mikrodizilerinin geliştirilmesiyle birlikte meme kanseri prognozu için gen ekspresyon profillemesi kullanılmıştır (4, 5). DNA klonları kullanılarak meme kanserinin moleküler portresi oluşturulmuş ve farklı klinik sonuçlara sahip 5 intrinsik alt tip tanımlanmıştır (6, 7). Bunlar Lumina A, Luminal B, HER2 aşırı ekspresyonu, bazal benzeri, normal benzeri tümörlerdir. Bu sınıflandırmanın amacı meme kanseri alt

tipleri arasındaki gen ekspresyon paternlerinin altında yatan farklılıkları ve tümörlerin moleküler seviyedeki temel farklılıklarını ortaya koymaktır (8).

Günlük pratikte ER, PR durumuna göre ve HER2 gen mutasyonuna göre moleküler alt tipler sınıflandırılmaktadır. Meme kanseri üzerinde çoklu gen ve belirteç etkili olmasına rağmen moleküler sınıflandırmada temel olarak ÖR (östrojen reseptörü), PR (progesteron reseptörü), HER2 gen mutasyonu değerlendirilmektedir. Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve HER2 geni biyobelirteçlerinin kombine değerlendirilmesinin hastalığın prognozu hakkında bilgi verdiği gibi tedavi yönetiminde de bu üç belirtecin kombine olarak değerlendirmesinin etkili olduğu gözlenmektedir (3).

Hücre proliferasyonunun gösteren ki-67 de moleküler tiplendirmede yeri olan kötü prognoz göstergesi bir belirteçtir.

Tablo 2.3. Meme kanserli hastaların prognozu ve yönetimini etkileyen bazı faktörler (9)

tümör histolojisi
histolojik grade
tümörün boyutu
östrojen reseptör , progesteron reseptörü
HER2 ekspresyonu
lenf nodu tutulumu
ki 67 indeksi

Meme kanserleri hormon düzeyleri ve gen ekspresyonlarına göre günlük pratikte başlıca 4 moleküler alt tipe ayrılır.

Bunlar aşağıda belirtildiği gibi isimlendirilir.

Tablo 2.4. Meme kanseri moleküler alt tipler

Luminal A
Luminal B
HER2 aşırı eksprese
Basal like (triple negatif)

Bu alt tipler aşağıda özetlenmiştir (10).

Luminal A; ER+, PR \geq 20%, HER2-, Ki67 < 20% (düşük), İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %50'sini oluşturur. Luminal A kanserleri düşük derecelidir moleküler alt tipler arasında en iyi prognoza sahiptir .

Luminal B; ER+, PR düşük veya negatif, HER2+ veya -, Ki67 \geq 20% (yüksek), İnvaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ni oluşturur, Luminal A'ya göre daha kötü prognozludur.

HER2 aşırı eksprese; ER-, PR-, HER2+, Tüm invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur.

Tripple negatif; ER-, PR-, HER2-, hastaların yaklaşık %10'unu oluşturur. En kötü prognozlu alt tiptir.

2.1.2.2.1. Hormon Reseptörleri

ER (östrojen reseptörü) ilk olarak 1960'larda tanımlanıp 1970'lerin ortasından beri meme kanserinde hem erken nüks için prognostik faktör olmuş, hem de östrojen reseptörünü hedef alan endokrin tedavinin kullanılmasıyla klinik önemi artmıştır (11). ER + tüm meme kanserlerinin yaklaşık %75'ini oluşturur (10). Meme kanserinde tanımlanan en güçlü prediktif değerdir (12).

Östrojen reseptörü meme kanserinde risk faktörü olmasıyla başlayıp prognostik ve prediktif bir belirteç olmasından, tedavi kararına kadar her aşamada çok önemli bir belirteçtir.

PR + tümörlerde nadiren ER negatiftir (13). ER + meme kanserlerinin yaklaşık %40'ı PR negatiftir (14).

ER, PR çift pozitif grup (%55-65); daha ileri yaş, düşük grade, daha küçük tümör boyutu ve daha az mortalite ile ilişkiyken, ER, PR çift negatif grup; tümör boyutu, evre, grade, hormon tedaviye yanıt açısından daha kötü karakterlidir (15).

2.1.2.2.2. HER2 Geni

HER2 amplifikasyonunun meme kanseri üzerine klinik sonuçları 1987'den beri bilinmektedir (16). HER2 reseptörü (daha önce HER2/Neu olarak adlandırılıyordu), tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteindir. 17. kromozomun uzun koluna yerleşen bu gen Epidermal büyüme faktörü reseptör

ailesindedir (EGFR/ErbB), bu reseptörler, epitel hücre büyümesini, çoğalmasını, farklılaşmasını kontrol etmektedir (17).

HER2 amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, insan meme kanserlerinin yaklaşık %20 ila 30'unda meydana gelir (18).

HER2 biyolojisinin daha net anlaşılmasıyla, HER2 aşırı ekspresyonunun mide, over, uterin seröz endometriyal karsinom, kolon, mesane, akciğer, serviks, baş ve boyun ve özofagus gibi diğer kanser türlerinde de önem arz ettiği gösterilmiştir (19, 20).

HER2 amplifikasyonu meme kanserinde genel sağkalımı azaltması, nüks riskini arttırmasıyla önemli bir prognostik faktördür (21).

HER2 amplifiye meme kanserleri yüksek histolojik ve nükleer derece, artan proliferasyon ve düşük ER-PR düzeyi ile ilişkili biyolojik özellikleri sahiptir (18).

HER2 amplifiye meme kanserleri, belirli sitotoksik kemoterapötik ajanlara karşı artmış hassasiyete ve bazı hormonal ajanlara karşı dirence ve beyne metastaz yapma eğilimine sahiptir (22).

Meme kanseri heterojen bir yapı göstermektedir. Tümör ilerlemesi sırasında ve tedavi sonrasında HER2 testinin tekrarlanması, terapötik rejimin zamanında düzenlenmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (23). Ancak şu an için HER2 ekspresyon belirlenmesi tümör doku örnekleme gibi invaziv yöntemlerle yapılabildiğinden ne sıklıkla örnekleme yapılması gerektiği tartışmalıdır.

2.2. HER2 Ekspresyon Düzeyi Nasıl Belirlenir?

HER2 ekspresyonu immünohistokimyasal ve in-situ hibridizasyon yöntemleri ile belirlenebilir. Çoğu zaman ilk olarak immünohistokimyasal yöntemlerle HER2 durumu belirlenir. Bu yöntemle HER2 0 ve 1+ HER2 ekspresyon yok (HER2 negatif) olarak adlandırılır. HER2 3+ ise güçlü ekspresyon anlamına gelir ve HER2 pozitif başlığı altındadır. HER2 2+ ek değerlendirme gerektiren bir durumdur. Bu ek değerlendirme için ISH yöntemi kullanılır. Çoğunlukla da florasanla işaretleme yöntemi olan FISH ile gen amplifikasyonuna bakılır. İlk olarak 2007 yılında American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) tarafından yayınlanan, 2013 ve son olarak 2018'de güncellenen rehber ile HER2 kriterleri belirlenmiştir (24).

2018'de yayınlanan son ASCO/CAP rehberine göre

İmmünohistokimyasal değerlendirmede;

HER2 0 → Boyanma görülmez veya tümör hücrelerinin %10'u ve azında inkomplet, soluk zar boyanması görülür.

HER2 1+ → Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında inkomplet, soluk zar boyanması görülür.

HER2 2+ → Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında zayıf-orta derece komplet (tam) membran boyanması gözlenir.

HER2 3+ → Tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında çevresel membranda tam ve yoğun boyanma gözlenir.

In Situ Hibridizasyon (ISH) ile değerlendirmede;

Ortalama HER2 kopya sayısı ≥ 6.0 hücre ise ISH pozitif yani HER2 pozitiftir.

Ortalama HER2 kopya sayısı < 4.0 hücre ise ISH negatif yani HER2 negatiftir.

HER2/CEP17 oranı ≥ 2.0 , HER2 kopya sayısı ≥ 4.0 ISH pozitif yani HER2 pozitiftir.

HER2/CEP17 oranı < 2.0 , HER2 kopya sayısı < 4.0 ISH negatif yani HER2 negatiftir.

HER2/CEP17 oranı ≥ 2.0 , HER2 kopya sayısı < 4.0 HER2 negatif yorumlanır.

HER2/CEP17 oranı < 2.0 , HER2 kopya sayısı ≥ 6.0 HER2 pozitiftir.

HER2/CEP17 oranı < 2.0 , HER2 kopya sayısı ≥ 4.0 ve < 6.0 ise HER2 negatif değerlendirilir.

2.3. HER2 Düşük Hastalık 'HER2 Low Disease' Nedir?

İmmünohistokimyasal boyamada; HER2 1+, HER2 2+ □ FISH yönteminde amplifikasyon olmayan meme kanserleri 'HER2 düşük hastalık (HER2 low disease)' olarak tanımlanmaktadır. Meme kanseri tanılı hastaların yaklaşık %55'i bu gruptadır. Yapılan son çalışmalarda HER2 düşük hastalık tanımına uyan hastalarda HER2'yi hedef alan tedavilerin etkili olabileceği gösterilmiştir (25). HER2 düşük hastalık 'HER2 low disease' metastatik meme kanserli hastalarda transtuzumab deruxtecian (HER2'yi hedef alan tedavi) tedavisi standart

kemoterapiler ile karşılaştırıldığında daha uzun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (25).

Bu da HER2 3+ olmasa dahi HER2 pozitifliğinin farklı bir alt grup olduğunu ve farklı tedaviler planlanabileceğini göstermektedir.

547 hastanın dahil edildiği bir çalışmada özellikle nüks ve metastatik meme kanserinde HER2'nin yeniden değerlendirmesinin önemini vurgulamıştır. HER2 0 meme kanserinde nüks veya metastaz sonrasında HER2 yeniden değerlendirilip HER2 low hastalığa dönüşüm gösterebildiği gözlenmiştir. Bu da HER2 low için yeni gelişen tedavi stratejilerinden faydalanma imkânı sağlamaktadır. Bu çalışmanın HR pozitif kohortunda yapılan analizde HER-2 0 grup ile HER2 low grup karşılaştırıldığında HER2 low grubun daha yüksek östrojen reseptör seviyeleriyle ilişkili olduğu gözlenmiştir. Bu durum HER2 durumu ile HR arasında karmaşık bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (23).

Eggemann ve arkadaşlarının 5.907 HR pozitif meme kanseri vakasını araştırdığı bir çalışmada HER2 0 ve 1+ ile HER2 2+/FISH-negatif meme kanserleri karşılaştırıldığında HER2 2+/FISH- grubun daha büyük bir tümör boyutu, pozitif lenf nodu durumu, daha yüksek tümör derecesi, daha yüksek Ki67 yüzdesi ve daha kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir (26).

Araştırmalar, HER2-düşük meme kanserlerinin, biyolojik heterojenliğe ve baskın lüminal moleküler alt tiplere sahip bir tümör grubunu temsil ettiğini (27), HR pozitif meme kanserlerinde daha fazla görüldüğünü (27, 28) (29) (30), daha düşük bir Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olduğunu göstermiştir (31) (32) (29).

HER2 pozitif hastalığın kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmesine rağmen HER2 low hastalığın prognostik önemine ilişkin net sonuçlara ulaşılamamıştır (33). HER2 low hastalığın daha doğru tanımlanması için daha güvenilir test yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (33).

HER2 low hastalık ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.4. Metastatik Meme Kanseri

Metastatik meme kanseri diğer bir adıyla evre 4 meme kanseri orijini meme olan kanserin uzak bir organ veya dokuya yayılımıdır. Meme kanseri tanı anında

metastatik olabilir (de nova) veya ilerleyen yıllarda da metastaz gelişebilir. Tanı anında metastaz, metastatik meme kanserlerinin küçük bir kısmını oluşturur (34).

Nüks en sık tanıdan sonraki ilk 2-3 yıl içerisinde görülür ve nüks ihtimali gittikçe azalır ama hiçbir zaman ortadan kalkmaz. Tüm nükslerin %60-70'i uzak metastazdır (35).

İlk iki yılda nüks görülen hastalarda beş yıllık sağkalım %65 iken, iki yıldan sonra nüks görülenlerde bu oran yaklaşık %80 bulunmuştur (36).

Meme kanserinde nüks açısından tümör boyutu, lenf nodu metastazı önemli parametrelerdir. Tümör boyutu büyük olan, koltuk altı lenf nodu metastazı fazla olan hastalarda hastalığın tekrar etme olasılığı fazladır. Hormon reseptörleri pozitif olan hastalarda geç nüks oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir (37).

Erken meme kanseri tedavisi sonrası gelişen metastatik meme kanserinin tanı anında metastatik olan meme kanserine göre kliniği ve tümör biyolojisinin daha agresiftir (38).

Erken evre meme kanserinde 5 yıllık sağkalım %82-98 iken metastatik meme kanserinde %25 gibi düşük bir orandır (39). Lenfatik veya hematojen yolla yayılım gösterebilir. En sık metastaz yaptığı bölgelerin başında kemikler, akciğer, karaciğer ve beyin gelir.

Meme kanserinde metastaz sonradan tespit ediliyorsa metastaz saptanan bölgeden biyopsi tekrar alınmalıdır (34). Meme kanseri heterojen diskordan yapı göstermektedir. Metastaz bölgesinin biyolojik özellikleri primer tümörden farklılık gösterebilir ve bu da tedavi kararını etkiler.

Metastatik meme kanseri tedavisinde kür sağlamak mümkün değildir, tedavide amaç hastanın yaşam süresi ve kalitesini arttırmaktır. Sistemik tedaviye ek olarak kişiye ve yayılım yerine göre lokal tedaviler de tedaviye eklenebilir.

2.4.1. Hormon Pozitif HER2 Negatif Metastatik Meme Kanserinin Tedavisi

Hormon pozitif hastalık özellikle ER+, PR+ hastalık diğer moleküler alt tiplerden daha iyi prognoza sahiptir. Hormon pozitif hastalıkta birinci tercih endokrin tedavilerdir. Endokrin tedavi (ET), östrojen reseptörü (ER) sinyalini inhibe eder, nüks riskini azaltarak ve sağkalımı arttırarak HR+ hastalığının

yönetiminde temel rol oynar (40). Endokrin tedavide östrojeni bloklayan ajanlar tedavinin temelini oluşturur.

Pre/perimenopozal dönemdeki hastalarda hormon pozitif meme kanserinde selektif östrojen reseptör modülatörü (tamoksifen) kullanılabilir. Hasta tamoksifeni adjuvan tedavide almış ve nüks olmuş ise postmenopozal hastalardaki tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (41).

Pre/perimenopozal hastalar ovarian baskılama sonrası postmenopozal hasta gibi tedavi edilebilirler. Premenopozal kadınlara over fonksiyonlarında baskılanma gereklidir, 3 şekilde yapılabilir; ooforektomi, ovarian ablasyonu, medikal olarak ise luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) analogları (leuprolid asetat, goserelin asetat) kullanılabilir. Bilateral ooforektomi, gonadotropin salgılayan hormon agonistlerine göre daha hızlı östrojen supresyonu sağlar, hızlı yanıt gerekiyorsa bilateral ooforektomi tercih edilebilir (34).

Postmenopozal hormon pozitif metastatik meme kanserli hastalarda endokrin tedavide Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü olan Tamoksifen, Aromataz İnhibitörleri olan Nonsteroidal (Letrozol veya Anastrozol) ve Steroidal (Exemestan) ajanlar ve Selektif Östrojen Reseptör Down Regülatörü olan Fulvestrant kullanılmaktadır.

Kılavuzlar hormon pozitif metastatik meme kanseri 1. Basamak tedavide visseral kriz varlığı dışında ilk tedavi olarak endokrin tedaviyi önermektedir. Visseral kriz; hastalarda visseral organ metastazlarına bağlı olarak klinik semptomlar ve laboratuvar değerleriyle birlikte, ciddi organ disfonksiyonu ve hastalıkta hızlı progresyon olmasıdır (42). Metastatik hastaların %46'sında kemik metastazı, %41'inde visseral metastaz, %13'ünde visseral ve kemik metastazı birliktelik göstermektedir (42).

1. Basamak Tedavi

Endokrin tedavi HR+ metastatik meme kanserli hastalarda etkinken sadece endokrin tedavi ile progresyonsuz sağkalım sınırlıdır. Tamoksifen ile progresyonsuz sağkalım 6 ay iken Aromataz inhibitörleri ile 10-14 ay, fulvestrantla 16.6 ay olduğu gösterilmiştir (43, 44, 45, 46). Bu tedavilere başka tedavilerin

eklenmesinin bu süreyi uzatabileceği düşünülerek CDK 4/6 inh.leri kullanıma girmiştir.

Hücre siklusunun kontrolünde siklinler ve siklin bağımlı kinazlara önemli düzenleyicilerdir. Siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 siklin d ile bağlanarak tümör baskılayıcı gen olan retinoblastomun fosforile olmasını sağlar, retinoblastom fosforile olduğu zaman hücre siklusunda G1 den S fazına geçilir. CDK 4/6 inhibitörleri retinoblastomun defosforilasyonu ile G1 den S fazına geçişi engeller (47). Bu nedenle CDK 4/6 inhibitörleri hücre siklusunu hedef alan bir tedavi yöntemidir.

FDA tarafından onaylanmış üç CDK4/6 inhibitörü palbosiklib, ribosiklib, abemasiklibtir. Bu üç ilacın toksisite profilleri az da olsa farklılık göstermektedir (48, 49) ve bir CDK 4/6 inhibitörüne özgü şiddetli toksisite geliştiği durumda diğer CDK 4/6 inhibitörü tercih edilebilir.

Palbosiklib 2015 yılında PALOMA 1 çalışmasıyla hormon pozitif, HER2 negatif ileri ve metastatik meme kanserinde FDA onayı almıştır.

PALOMA 1 çalışmasında ((50)) postmenopozal hormon pozitif HER2 negatif 165 hasta yer almıştır. Çalışmaya alınan bu hastaların 84'üne letrozol + palbosiklib tedavisi verilmiş ,81 ine yalnızca letrozol tedavisi verilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalım ve ikincil sonlanım noktası olan genel sağkalımda letrozol + palbosiklib grubunda yalnızca letrozol grubuna göre anlamlı artış gözlenmiştir. Letrozol + palbosiklib tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık yarısından grade 3-4 nötropeni (en sık yan etki) görülmesine rağmen yalnızca %6 hastada nötropeni nedeniyle tedaviye devam edilememiştir. Grade 3-4 nötropenisi olan hastalarda ciddi enfeksiyon ve febril nötropeni görülmemiştir.

PALOMA 2 çalışmasında ((48)) hormon pozitif HER2 negatif ileri veya metastatik meme kanseri olan 666 hasta değerlendirilmiştir. Bir kolda palbosiklib + letrozol diğer kolda plasebo + letrozol değerlendirilmiş olup sonuçlar paloma -1 de olduğu gibi palbosiklib + letrozol kolunda progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı yükseklik ile uyumlu gelmiştir.

Ribosiklib 2017 yılında MONALEESA 2 çalışmasıyla hormon pozitif, HER2 negatif ileri ve metastatik meme kanserinde FDA onayı almıştır.

MONALEESA 2 çalışmasına ((49)); hormon pozitif HER2 negatif daha önce tedavi almamış ileri meme kanseri veya metastatik meme kanseri olan postmenopozal 668 hasta dahil edilmiştir. Bir grupta ribosklib + letrozol diğer grupta plasebo + letrozol vardır. Ribosiklib içeren grubun progresyonsuz sağkalımının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

MONALEESA 3 çalışmasında ((51)) hormon pozitif HER2 negatif erkek veya postmenopozal kadınlardan oluşan 726 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma daha önce sistemik tedavi almamış, endokrin tedaviyi 1 sıra almış veya almamış ileri evre meme kanseri olan hastaları içermektedir. Ribosiklib + letrozol grubuyla plasebo + letrozol grubu kıyaslanmış olup riboksiklib içeren grubun progresyonsuz sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur.

Abemasiklib 2017 yılında MONARCH 2 çalışmasıyla hormon pozitif, HER2 negatif ileri ve metastatik meme kanserinde FDA onayı almıştır (52).

Hormon pozitif HER2 negatif metastatik meme kanserinin tedavisinde endokrin tedavilerle kombine CDK 4/6 inhibitörü kullanımı 1. basamak tedavide standarttır. Çalışmalar bu tedavi kombinasyonunun progresyonsuz sağkalım, genel sağkalımın ve toksisite profili üzerinde olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir (48, 49, 53, 54, 55, 56, 57).

Endokrin tedavi + CDK4/6 inhibisyonu içeren tedavi, kemoterapi ile kıyaslandığında, benzer veya daha iyi etkinlik sağlar, bununla beraber daha az toksiktir. Bu da hastada visseral kriz olmadıkça 1. basamakta ilk tercih tedavi olmasını sağlar (58).

Visseral krizi olan hastalarda birinci basamakta klasik kemoterapiler tercih edilir (34). Visseral kriz nedeniyle birinci basamakta kemoterapi kullanan veya CDK 4/6 inhibitörüne erişimi olmayan hastalarda progresyon gelişmesi durumunda sonraki tedavi olarak endokrin tedavi ve CDK 4/6 inhibitörü kombinasyonu kullanılabilir (34).

Adjuvan endokrin tedavide ilk 2 yıl içinde nüks olması veya metastatik meme kanserinde 1. Basamak tedavi olarak endokrin tedavinin ilk 6 ayı içerisinde hastalık progresse olması primer endokrin direnci, adjuvan endokrin tedavide 2 yıldan sonra nüks olması veya metastatik hastalıkta endokrin tedaviye başladıktan 6 ay sonrasında progresse olması ise sekonder (kazanılmış) endokrin direnci olarak

değerlendirilir. Endokrin direnci ortadan kaldırmak ve yanıt süresini uzatmak amacıyla hormon tedavi ile hedefe yönelik Siklin Bağımlı Kinaz (CDK) inhibitörleri, mTOR İnhibitörleri ve Fosfotidil İnositol 3 Kinaz İnhibitörleri ile kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır (59).

2. Basamak Tedavi

Adjuvan aromataz inhibitörünü kullanmakta olan veya bıraktıktan sonra 12 ay içinde nüks etmeyen hastalarda, yani aromataz inhibitörüne direnç düşünülmeyen hastalarda, CDK 4/6 inhibitörünün aromataz inhibitörü ile kombinasyonu önerilir. Faz 2 çalışmalarda CDK 4/6 inhibitörünün fulvestrantla kombinasyonunun, aromataz inhibitörü ile kombinasyonuna göre net bir avantajı olduğu gözlenmemiştir (60). Adjuvan aromataz inhibitörünü kullanmakta olan veya bıraktıktan sonra 12 ay içinde nüks olan hastalarda CDK 4/6 inhibitörünün fulvestrantla kombinasyonu önerilir.

PALOMA 3 çalışmasında ((61)) ise hormon pozitif HER2 negatif endokrin tedavi ile progrese olmuş metastatik meme kanseri olan hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada menopoza durumu da ayrı sınıflandırılmıştır. Pre/peri menopoza hastalarda 4 hafta goserelin tedavisi sonra fulvestran + plasebo ve fulvestrant + palbosiklin kıyaslanmış olup palbosiklin verilen grupta progresyonsuz sağkalım daha fazla bulunmuştur. Post menopoza kadınlarda da fulvestran + plasebo ve fulvestrant + palbosiklin kıyaslanmış ve yine palbosiklin içeren grubun progresyonsuz sağkalım süresi daha fazladır.

MONALEESA 7 çalışmasında ((55)) pre/perimenapoza HR pozitif, HER2 negatif ileri evre meme kanseri 667 hasta değerlendirilmiştir. Ribociclib + Tamoksifen, Ribociclib + nonsteroidal aromataz inhibitörü (Anastrozol veya Letrozol) ve plasebo + Endokrin tedavi (tamoksifen, anastrozol ve letrozol) grupları randomize edilmiştir. Tüm hastalar goserelin kullanmıştır. Ribosiklin içeren grupların plasebo + endokrin tedaviye göre progresyonsuz sağkalım süresi daha uzun bulunmuştur.

Sonuç olarak her üç siklin bağımlı kinaz inhibitörü de hormon pozitif HER2 negatif postmenopoza metastatik meme kanserli hastalarda; 1. sıra tedavide

aromataz inhibitörleri ile, endokrin tedaviye dirençli hastalarda ise fulvestrant ile kombine kullanılmaktadır.

2.4.2. CDK 4/6 İnhibitörleri Sonrası Tedavi

CDK 4/6 inhibitörleri sonrası tedavide, erişilebiliyorsa PIK3CA, Östrojen reseptörü-1 ve BRCA1/2 mutasyonlarına bakılmasına göre tedavi şekillenebilir. Bunlara ek olarak daha önce hormonoterapi kullanıp kullanmaması ve kullandıysa ne kadar sürede progresyon geliştiği, tümör yükü, viseral kriz varlığı ve verilecek tedavinin toksisite profili de tedavi seçiminde etkilidir.

Viseral kriz düşünülmeyen durumda;

Hormon tedavi ve /veya hedef tedavi tercih edilebilir, bunlar; eksemestan + everolimus, fulvestrant + - everolimus, tamoksifen + everolimus'tur.

PIK3CA mutasyonu varsa Alpelisib ve fulvestrant kombine tedavisi tercih edilebilir.

BRCA1/2 mutasyonu varlığında PARP (poli ADP riboz polimeraz) inhibitörleri Olaparib veya Talazoparib tercih edilebilir.

2.4.3. HER2 Low Hastalıkta Tedavi Yaklaşımı

İmmünohistokimyasal boyamada; HER2 1+, HER2 2+→FISH yönteminde amplifikasyon olmayan meme kanserleri 'HER2 düşük hastalık (HER2 low disease) olarak tanımlanmaktadır. Meme kanseri tanılı hastaların yaklaşık %55'i bu tanıma uymaktadır.

Bir çalışmada PAM 50 (Prediction Analysis of Microarray using 50 classifier genes plus 5 reference genes) intrinsik alt tiplerinin HER2 düşük hastalıktaki dağılımı incelenmiş ve HER2 düşük/HR + meme kanserinin HER2 negatif /HR + hastalığı benzer olduğu gösterilmiştir. Buna karşın HR- hastalıkta HER2 düşük grubun daha yüksek oranda HER2 aşırı eksprese eden intrinsik alt tipe benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada meme kanseri alt tiplerinin PAM50 intrinsik alt tiplerine göre dağılımı incelenmiştir. Luminal A ve B intrinsik alt tiplerinin %50'den fazlasının HER2 - düşük/HR + alt tipi olduğu gösterilmiş, bu da HER2-düşük/HR + tümörlerde, HER2 genindense hormon reseptörlerinin luminal intrinsik alt tipte yol gösterici olduğu göstermiştir (27).

MONALEESA 2,3,7 çalışmalarından derlenen bir çalışmada intrinsik alt tipler ile PFS arasındaki ilişki incelenmiştir. CDK 4/6 inhibitörü olan ribociclib ile tedaviden sonra HER2 aşırı eksprese eden(enriched) intrinsik alt tipin, diğer intrinsik alt tiplerle kıyaslandığında; progresyon ve ölüm riskinde en büyük azalmaya neden olduğu gözlenmiştir. Bazal benzeri intrisik alt tip ise fayda görülmeyen tek alt tip olmuştur (62). Bu veriler doğrultusunda meme kanseri alt tiplerini, IHC sınıflandırmasının ötesinde incelemenin ve moleküler profil oluşturmanın, belirli tedavilerden en çok fayda sağlayabilecek hastaları daha iyi seçmek için önemini göstermiştir.

HER2 low hastalığı tedavisinde çeşitli ajanlar denenmektedir;

DESTINY-Breast04 çalışmasında HER2 low metastatik meme kanseri olan %88.7'si HR pozitif 557 hasta değerlendirilmiş ve HR pozitif kohortta, transtuzumab deruxtecan tedavisi alan grupta median PFS 10.1 ay , standart kemoterapi alan grupta ise median PFS 5.4 ay olarak hesaplanmıştır ($p<0.001$). Genel sağkalım transtuzumab deruxtecan alan grupta 23.4 ay iken standart kemoterapi alan grupta 16.8 ay hesaplanmıştır. Bu çalışmayla transtuzumab deruxtecanın HER2 low metastaik meme kanserinde progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (25).

TROPiCS-02 çalışmasında, metastatik hastalık için en az iki, en fazla dört sıra kemoterapi sonrasında hastalığı progrese olan %52'si HER2-düşük, %40'ı HER2 0 543 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar, sacituzumab govitecan veya doktorun tercih ettiği tedaviye (kapesitabin, vinorelbin, gemitabin veya eribulin) eşit sayıda atanmıştır. Sakituzumab govitecan için standart tedaviye göre medyan progresyonsuz sağkalımın HER2-düşük grupta sırasıyla 6,4'e karşı 4,2 ay ($P < 0,01$) ve IHC 0 grupta sırasıyla 5,0'a karşı 3,4 ay olduğunu gösterilmiştir ($P=0.05$). Sacituzumab govitecan, HER2-negatif alt grupların her ikisinde de doktorun tercih ettiği tedaviye kıyasla progresyonsuz sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir.

Genel yanıt oranında da sacituzumab govitecan ile tedavi edilen HER2-düşük alt grupta daha iyi olduğu gösterilmiştir (63).

CDK 4/6 inhibitörü kullanan hormon pozitif 165 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise HER2-0 ve HER2-düşük hastalar arasında progresyonsuz

sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı farklılık bulunmamıştır HER2-low grupta median PFS 19 ay iken HER2-0 grupta 23 ay hesaplanmıştır (64).

Transtuzumab deruxtecan tedavisinin HR pozitif HER2 low metastatik meme kanserinde etkisi kanıtlanmıştır.1 Mayıs 2023'te transtuzumab deruxtecan tedavisi HER2 low hastalıkta 2. sıra tedavi olarak ESMO klavuzlarında yerini almıştır. HR+ metastatik hastalıkta 1. sıra CDK 4/6 inh + hormonoterapi kombinasyonu kullanan hastalarda progresyon gelişmesi durumunda önerilmiştir. Ayrıca kemoterapi protokollerinin uygulandığı visseral kriz gelişen hastalarda progresyon saptanması durumunda da 2. sıra tedavi olarak önerilmiştir.

HER2 low hastalıkta, CDK4/6 inhibitörlerinin etkisi için yeterli veri bulunmamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Kliniği, Meram Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Kliniği ve Ok Meydanı Hastanesi Onkoloji Kliniğinde tedavi görmüş ve görmekte olan siklin bağımlı kinaz inhibitörü kullanan meme kanseri tanımlı hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı taranarak retrospektif olarak incelenmiştir. Aralık 2018- Ekim 2022 tarihleri arasında meme kanserli hastalar taranarak siklin bağımlı kinaz inhibitörü tedavisi almış -almakta olup 6. ay kontrolünü tamamlamış 214 hasta saptanmıştır. Bu hastaların patoloji verilerine ulaşarak HER2 ekspresyon düzeyleri net olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Tarih: 07.12.2022, Sayı: 709) (Ek-1)

3.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

- Metastatik meme kanseri tanımlı olmak
- HER2 ekspresyon düzeyi çalışılmış olan hastalar,
- Hormon reseptör pozitif hastalar,
- Siklin bağımlı kinaz inhibitörü kullanmak,
- Siklin bağımlı kinaz inhibitörünü 6 ay kullanmış olmak ve 6 ay sonrası değerlendirme verisi olan hastalar.

3.2. Araştırmadan Çıkarılma Kriterleri

- Verilerine ulaşamayan hastalar

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde ise Pearson Ki

kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. Yaşam olasılıkları Kaplan-Meier yöntemi ile tahmin edilmiş ve değişken düzeyleri arasında yaşam olasılıkları açısından fark olup olmadığını görmek için log-rank testi yapılmış, daha sonra sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için Cox regresyon özümlemesi yapılmıştır. Çalışmada 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya verilerine ulaşılabilen HR pozitif metastatik meme kanseri olan ve CDK 4/6 inh. kullanan 214 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 56'dır.

Tablo 1'de hastaların özelliklerine ilişkin dağılımlar yer almaktadır. Buna göre postmenopozal dönemde olan hastaların oranı %65,9 olarak hesaplanmıştır. Geriye kalan hastalar Peri/premenopozal dönemdedir. CDK 4/6 inh. başlandığı zamandaki ECOG hastaların %58,9'unda 0, %38,3'ünde 1 ve %2,8'inde 2'dir. Tanı anında en sık rastlanan evre 4. evredir (%38,8). Evre 1 ise tanıda en az görülen evre olmuştur. Adjuvan endokrin tedavi sırasında ilk 2 yılda relaps varlığı %25,5 olarak hesaplanmıştır. "Sadece kemik metastazi" %48,1 ile en sık görülen metastaz bölgesi olarak öne çıkmaktadır. Kemik ve visseral metastazının birlikte görülme sıklığı %24,8 ve sadece visseral metastazının görülme sıklığı %15,4'tür. Hastaların %50,9'unda metastatik bölge sayısı 1'dir. Giderek azalan oranların görüldüğü bu değişkende, 4 metastatik bölgenin var olduğu hastaların oranı %7,0'yi bulmaktadır. %2,3'ünde santral sinir sistemi metastazının görüldüğü hastaların %19,2'sinde karaciğer metastazı ve %26,6'sında akciğer metastazına rastlanmıştır. Hastaların %36'sında komorbidite vardır. En çok görülen komorbidite %33,8 ile DM+HT olmuştur. Tek başına HT varlığı %29,9 iken, tek başına DM varlığı %10,4'tür. Diğer komorbiditelerin görülme sıklıkları %10'un altında gerçekleşmiştir.

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Komorbidite varlığı (n=214)		
Yok	137	64,0
Var	77	36,0
Komorbiditeler (n=77)		
DM	8	10,4
HT	23	29,9
KAH	6	7,8
DM+HT	26	33,8
DM+HT+KAH	7	9,1
Diğer	7	9,1
CDK 4/6 inh. başlandığı zamandaki ECOG (n=214)		
0	126	58,9
1	82	38,3
2	6	2,8
Tanıda evre (n=214)		
1	27	12,6
2	46	21,5
3	58	27,1
4	83	38,8
Adjuvan endokrin tedavi sırasında ilk 2 yılda relaps varlığı (n=137)		
Yok	102	74,5
Var	35	25,5
Metastaz bölgeleri (n=214)		
Sadece kemik	103	48,1
Visseral	33	15,4
Non visseral	11	5,1
Kemik+Visseral	53	24,8
Kemik+Non visseral	14	6,5
Metastatik bölge sayısı (n=214)		
1	109	50,9
2	69	32,2
3	21	9,8
4	15	7,0
Santral sinir sistemi metastazı (n=214)		
Yok	209	97,7
Var	5	2,3
Karaciğer metastazı (n=214)		
Yok	173	80,8
Var	41	19,2
Akciğer metastazı (n=214)		
Yok	157	73,4
Var	57	26,6
Menopozal durum (n=214)		
Postmenopozal	141	65,9
Peri/premenopozal	73	34,1

İmmunopatolojik özelliklere ait istatistiksel değerlerin yer aldığı tablo 2, ER (+) yüzdesinin ortalamasının $75,66 \pm 23,8$, ortanca değerinin $90(60-90)$ ve minimum-maksimum değerlerinin 0-100 olduğunu göstermektedir. En düşük 0, en yüksek 100 değerlerini alan PR (+) ise yüzdesinin ortalaması ise $39,23 \pm 32,97$ olarak hesaplanmıştır. Bu değişkene ilişkin ortanca değer $30(10-70)$ 'tir. Ki67 yüzdesinin ortalaması ise $26,6 \pm 17,07$ 'dir. Minimum değeri 1, maksimum değeri ise 90 olan Ki67 yüzdesinin ortanca değeri $20(15-35)$ olarak hesaplanmıştır. Hastaların %73.8'inde Cerbb2 reseptörü İHK yöntemlerle 0 (negatif) olarak raporlanmışken, % 9.8'inde +1, %16.4'ün +2 olarak raporlanmış, FISH yönteminde amplifikasyon bulunmayan hastalardan oluştuğu gözlenmiştir. HER2 low tanımına uyan hastaların yüzdesi 26.2'dir.

Tablo 4.2. İmmunopatolojik özellikler

Değişkenler	Ort±SS	Med(IQR)	Min-Max
ER (+) yüzdesi (n=214)	$75,66 \pm 23,8$	90(60-90)	0-100
PR (+) ise yüzdesi (n=213)	$39,23 \pm 32,97$	30(10-70)	0-100
Ki67 yüzdesi (n=162)	$26,6 \pm 17,07$	20(15-35)	1-90
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cerbb2 skoru İHK (n=214)			
0	158	73,8	
1+	21	9,8	
2+	35	16,4	

Hastaların %26,2'sinde HER2 Low varlığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. HER2 Low durumu

Değişkenler (n=214)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	158	73,8
Var	56	26,2

Palbosiklib en sık kullanılan CK 4/6 inh. olmuştur (%57,0). Geriye kalan hastalarda kullanılan CDK 4/6 inh. ise Ribosiklib'tir. CDK 4/6 inh. ile kombine edilen tedavi dağılımları incelendiğinde, letrozol'ün %51,4 en sık kullanılan

hormonoterapi olduğu gözlenmiş, Fulvestrant %45,3 ile ikinci sıklıkta tercih edilmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. CDK 4/6 inh. tedavisine ilişkin bilgiler

Değişkenler (n=214)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kullanılan CK 4/6 inhibitörü		
Ribosiklib	92	43,0
Palbosiklib	122	57,0
CDK 4/6 inh ile kombine edilen tedavi		
Letrozol	110	51,4
Fulvestrant	97	45,3
Ekzemestan	3	1,4
Anastrozol	4	1,9

Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alanların oranı 59,3'tür. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi endokrin tedavisi alanların oranı ise %54,7'dir. Endokrin tedavisi alan hastaların %78,1'inde 6. aydan sonra, %19,3'ünde ise ilk 6 ay içinde progresyon gözlenmiştir. Bu hastalarda progresyon olmayanların oranı %2,6'dır (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. tedavisine ilişkin bilgiler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi (n=214)		
Yok	87	40,7
Var	127	59,3
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi endokrin tedavisi (n=214)		
Yok	97	45,3
Var	117	54,7
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi endokrin tedavisi alanlarda progresyon (n=114)		
Yok	3	2,6
İlk 6 ay içinde var	22	19,3
6 aydan sonra var	89	78,1

Tablo 4.6., CDK 4/6 inh. tedavisine alınan en iyi yanıtlara ilişkin dağılımları göstermektedir. Buna göre, parsiyel yanıt hem 6. ayda (%53,3) hem de genel olarak (%60,7) CDK 4/6 inh. tedavisine alınan en sık yanıt olmuştur. 6. ayda görülme sıklığı %25,7 olan progresyonun genel görülme sıklığı ise %16,8 olarak hesaplanmıştır. Tam yanıt her iki durumda da en az görülen yanıtıdır. 6. ayda tam yanıt alınan hastaların oranı %2,8'dir. CDK 4/6 tedavisine en iyi yanıtın tam yanıt olduğu hastaların oranı ise %6,5 olmuştur.

Tablo 4.6. CDK 4/6 inh. tedavisine en iyi yanıtlara ilişkin bilgiler

Değişkenler (n=214)	Sayı (n)	Yüzde (%)
CDK 4/6 inh. tedavisine 6.aydaki en iyi yanıt		
Tam yanıt	6	2,8
Parsiyel yanıt	114	53,3
Stabil hastalık	39	18,2
Progresyon	55	25,7
CDK 4/6 inh. tedavisine en iyi yanıt		
Tam yanıt	14	6,5
Parsiyel yanıt	130	60,7
Stabil hastalık	34	15,9
Progresyon	36	16,8

CDK 4/6 inh. tedavisi altında progresyon bölgelerinin dağılımlarına bakıldığı en sık progresyonun görüldüğü bölgenin %59,5 ile kemik olduğu görülmektedir. Tablo 7'deki dağılımlar, karaciğerin %47,6 ile en sık görülen ikinci progresyon bölgesi olduğunu göstermektedir. Lenf nodu progresyonu %19,0 olarak hesaplanırken, akciğerin progresyon bölgesi olarak saptandığı hastaların oranı %16,7 olmuştur. Beyin ise en az görülen progresyon bölgesidir (%6,0). Diğer bölgelerde progresyon görülme sıklığı %13,1'dir. Toplam 16 hastada ise progresyon bölgesi bilinmemektedir.

Tablo 4.7. CDK 4/6 inh. tedavisi altında progresyon bölgesine ilişkin bilgiler

Değişkenler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Karaciğer (n=84)		
Yok	44	52,4
Var	40	47,6
Akciğer (n=84)		
Yok	70	83,3
Var	14	16,7
Kemik (n=84)		
Yok	34	40,5
Var	50	59,5
Beyin (n=84)		
Yok	79	94,0
Var	5	6,0
Lenf nodu (n=84)		
Yok	68	81,0
Var	16	19,0
Diğer (n=84)		
Yok	73	86,9
Var	11	13,1
Bilinmiyor (n=16)		
Yok	0	0
Var	16	100

Tablo 4.8.'e bakıldığında ise hastaların %34,1'inin exitus olduğu anlaşılmaktadır.

Tablo 4.8. Son durum

Değişkenler (n=214)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yaşıyor	141	65,9
Exitus	73	34,1

CDK inh. başlangıcından progresyona kadar geçen ortalama süre $8,68 \pm 4,85$ aydır. En az 1 ay, en fazla ise 24 ay süren bu dönemin ortanca değeri ise 7 (5-11) aydır. Hastaların CDK 4/6 inh. başlangıcından itibaren takipli olduğu sürenin aldığı en düşük değer 1 aydır. Bu sürenin en uzun sürdüğü dönem 59 aydır. Takipli olunan sürenin ortalaması $14,86 \pm 7,9$ ay ve ortancası 13,5 (8-20) ay olarak hesaplanmıştır.

CDK 4/ 6 inhibitörü başlangıcından exitusa kadar geçen süre için ortalama değer $15,14 \pm 7,3$ ay iken bu değer in ortancası 14,5 (10-20) ay olmuştur. Exitus olma süresi en kısa 1 ayda, en uzun ise 32 ayda gerçekleşmiştir (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. CDK 4/6 inh. başlangıcına ilişkin süreler

Değişkenler	Ort \pm SS	Med(IQR)	Min-Max
CDK 4/6 inh. başlangıcından progresyona kadar geçen süre (ay)	$8,68 \pm 4,85$	7 (5-11)	1-24
CDK 4/6 inh. başlangıcından itibaren takipli olduğu süre (ay)	$14,86 \pm 7,9$	13,5 (8-20)	1-59
CDK 4/6 inh. başlangıcından exitusa kadar geçen süre (ay)	$15,14 \pm 7,3$	14,5 (10-20)	1-32

HER2 Low varlığı ile santral sinir sistemi metastazı arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,999$). HER2 Low görülmeyen hastaların %2,5'inde, HER2 Low görülen hastaların ise %1,8'inde santral sinir sistemi metastazı görülmüştür. HER2 Low varlığı ile visseral metastaz arasında da istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,217$). HER2 Low görülmeyen hastaların %13,3'ünde, HER2 Low görülen hastaların ise %21,4'ünde visseral metastaz görülmüştür (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. HER2 Low ile SSS metastazı ilişkisi ve HER2 Low ile Visseral metastaz ilişkisi

Değişkenler (n=214)	Her -2 Low		p*
	Yok (n=158)	Var (n=56)	
Santral sinir sistemi metastazı			$> 0,999$
Yok	154 (97,5)	55 (98,2)	
Var	4 (2,5)	1 (1,8)	
Değişkenler (n=214)			
Visseral metastaz			
Yok	137 (86,7)	44 (78,6)	0,217
Var	21 (13,3)	12 (21,4)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n%)

Bu bölümde hastaların PFS analiz sonuçları ve survival grafikleri sunulmuştur. Tablo 11, hastaların özelliklerine göre PFS analizlerini göstermektedir. Buna göre visseral metastazı olmayanlarda ve metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi almayanlarda sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur ($p<0,05$, Log-rank test).

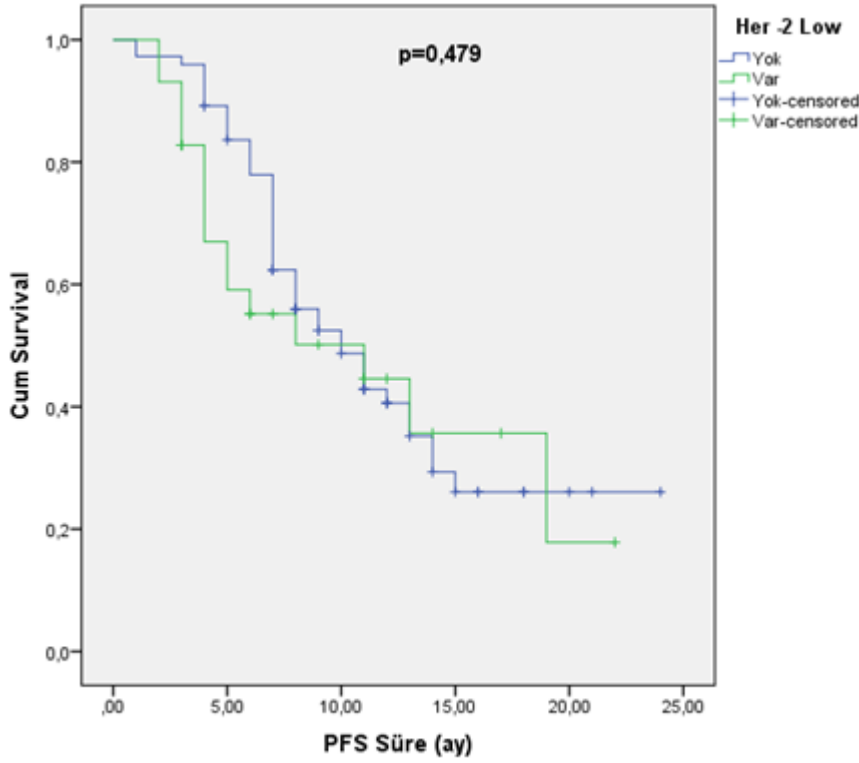
Tablo 4.11. PFS analizleri

	Mean PFS (months)	STD ERR	%95 CI Min	%95 CI Max	p[§]
Her -2 Low					0,479
Yok	12,435	1,005	10,465	14,405	
Var	11,195	1,614	8,032	14,357	
CerbB2					0,890
0	12,435	1,005	10,465	14,405	
+1	9,792	1,589	6,677	12,906	
CerbB2					0,298
0	12,435	1,005	10,465	14,405	
+2	10,252	1,890	6,548	13,956	
Visseral metastaz					0,013
Yok	13,991	1,211	11,618	16,364	
Var	9,402	,965	7,511	11,293	
Endokrin direnci					0,486
Yok	11,421	1,027	9,409	13,433	
Var	12,613	1,412	9,846	15,380	
Komorbidite varlığı					0,319
Yok	12,705	1,119	10,512	14,899	
Var	10,291	1,095	8,146	12,436	
Santral sinir sistemi metastazı					0,104
Yok	12,320	,907	10,541	14,098	
Var	6,333	3,528	,000	13,248	
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi					0,038
Yok	12,803	1,114	10,620	14,987	
Var	11,188	,976	9,275	13,101	

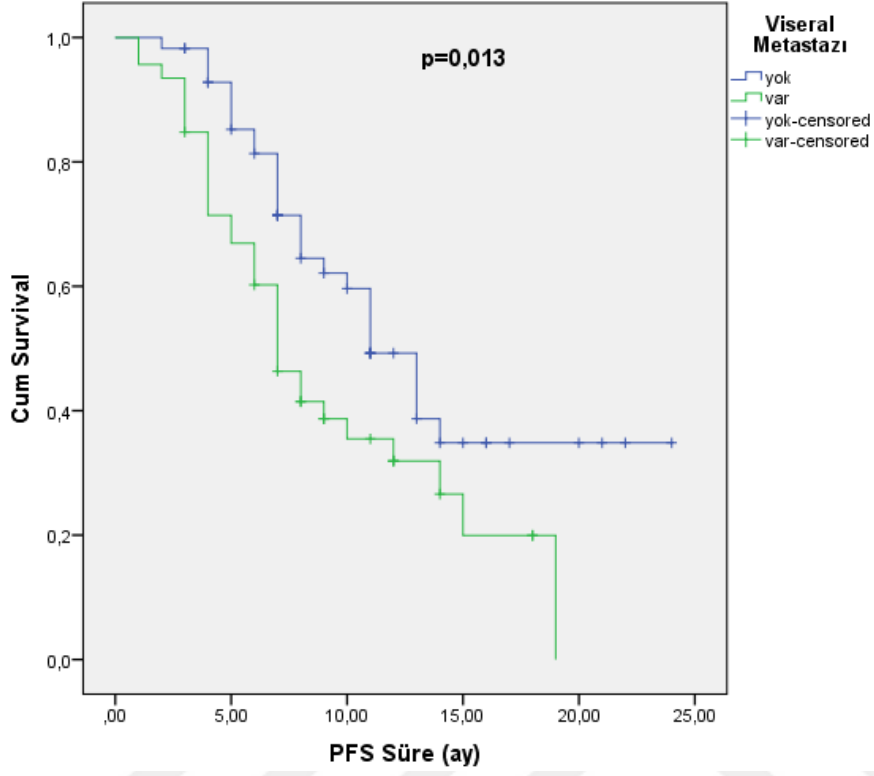
§ Kaplan-Meier Testi

HER2 Low olmayan hastalarda PFS süresi 12,435 ay iken, HER2 Low olanlarda bu süre 11,195 aydır (Grafik 4.1.). Bu değerler, istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p=0,479$). Grafik 4.2., visseral metastazı varlığına ilişkin PFS sürelerini göstermektedir. Buna göre, visseral metastazı olmayan hastaların PFS süresi 13,991 ay, visseral metastazı olan hastaların PFS süresi ise 9,402 aydır. Metastatik dönemde CDK4/6 inh. öncesi tedavi alanların PFS süresi 11,188 ay iken, CDK inhibitörü öncesi tedavi almayanların PFS süresi 12,803 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik 4.3.).

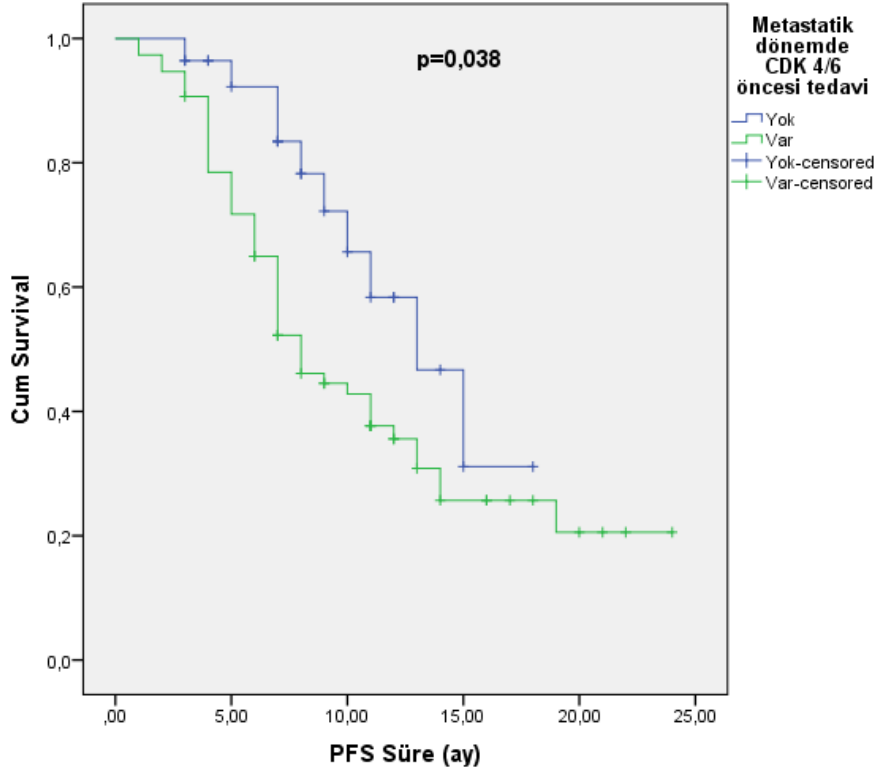
Grafik 4.1. HER2 Low'a göre PFS



Grafik 4.2. Visseral metastaza göre PFS



Grafik 4.3. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedaviye göre PFS



Tablo 4.12., hastaların özelliklerine göre genel sağkalım (OS) analizlerini göstermektedir. Tüm hastalarda ortalama sağkalım süresi 30,474 ay (25,032-35,917) olarak hesaplanmıştır. Santral sinir sistemi metastazı olmayan ve metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi almayan hastalarda sağkalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (p<0,05, Log-rank test).

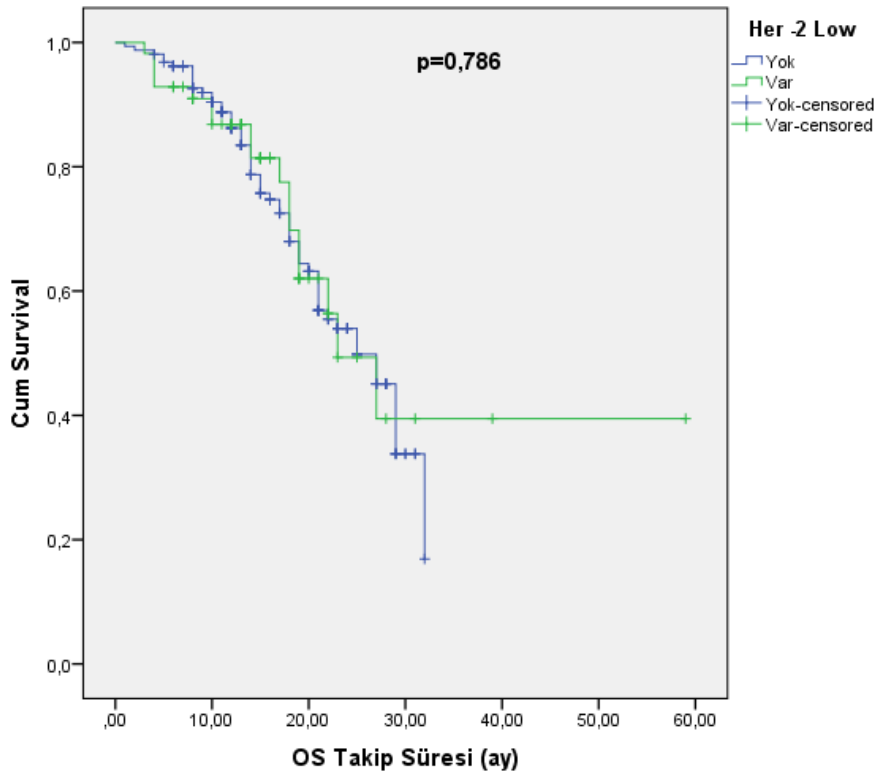
Tablo 4.12. Overall Survival (OS) analizleri

	Mean OS (months)	STD ERR	%95 CI Min	%95 CI Max	p§
Genel sağkalım	30,474	2,777	25,032	35,917	-
HER2 Low					0,786
Yok	23,265	,858	21,583	24,947	
Var	33,931	4,642	24,832	43,030	
CerbB2					0,338
0	23,265	,858	21,583	24,947	
+1	25,219	2,297	20,716	29,721	
CerbB2					0,752
0	23,265	,858	21,583	24,947	
+2	31,403	5,296	21,023	41,783	
Visseral metastaz					0,092
Yok	34,034	3,271	27,623	40,445	
Var	21,931	1,177	19,625	24,237	
Endokrin direnci					0,299
Yok	32,738	2,652	27,541	37,936	
Var	23,536	2,141	19,340	27,733	
Komorbidite varlığı					0,647
Yok	30,579	3,558	23,605	37,553	
Var	22,939	1,222	20,543	25,335	
Santral sinir sistemi metastazı					0,035
Yok	30,743	2,804	25,247	36,239	
Var	12,800	3,422	6,092	19,508	
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi					0,002
Yok	37,035	4,905	27,422	46,649	
Var	22,808	1,311	20,238	25,377	

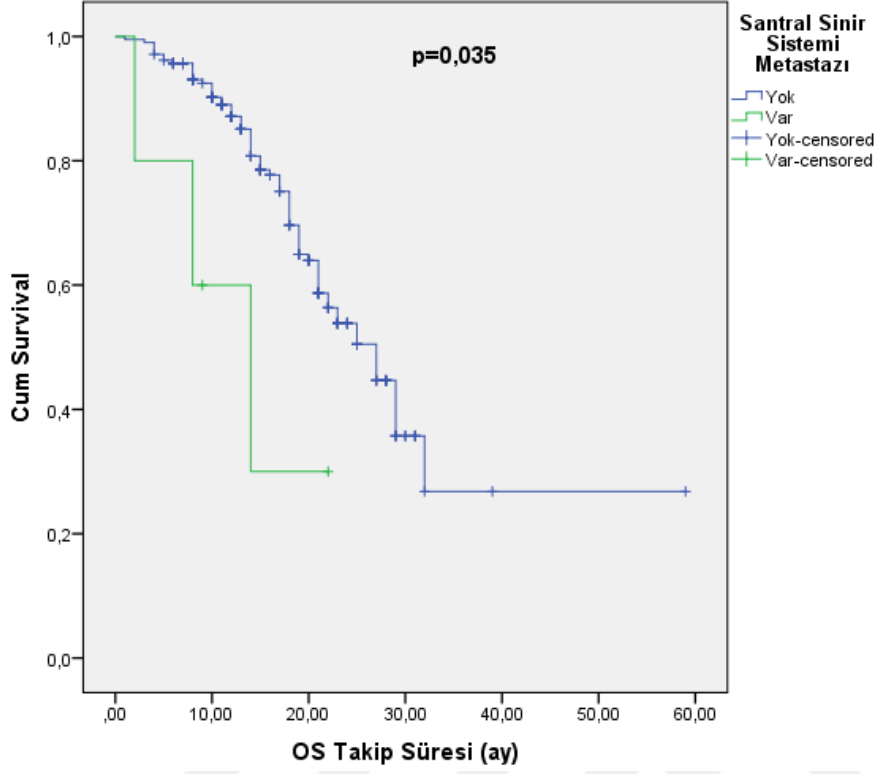
§ Kaplan-Meier Testi

Grafik 4.4., HER2 Low varlığına ilişkin OS sürelerini göstermektedir. HER2 Low olmayan hastalarda OS süresi 23,265 ay iken, HER2 Low olanlarda bu süre 33,931 aydır. Bu değerler, istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p=0,786$). Santral sinir sistemi metastazı olmayan hastaların OS süresi 30,743 ay, santral sinir sistemi metastazı olan hastaların OS süresi ise 12,800 aydır (Grafik 4.5.). Metastatik dönemde CDK4/6 inh. öncesi tedavi alanların OS süresi 22,808 ay iken, bu tedaviyi almayanların OS süresi 37,035 ay olarak hesaplanmıştır (Grafik 4.6.).

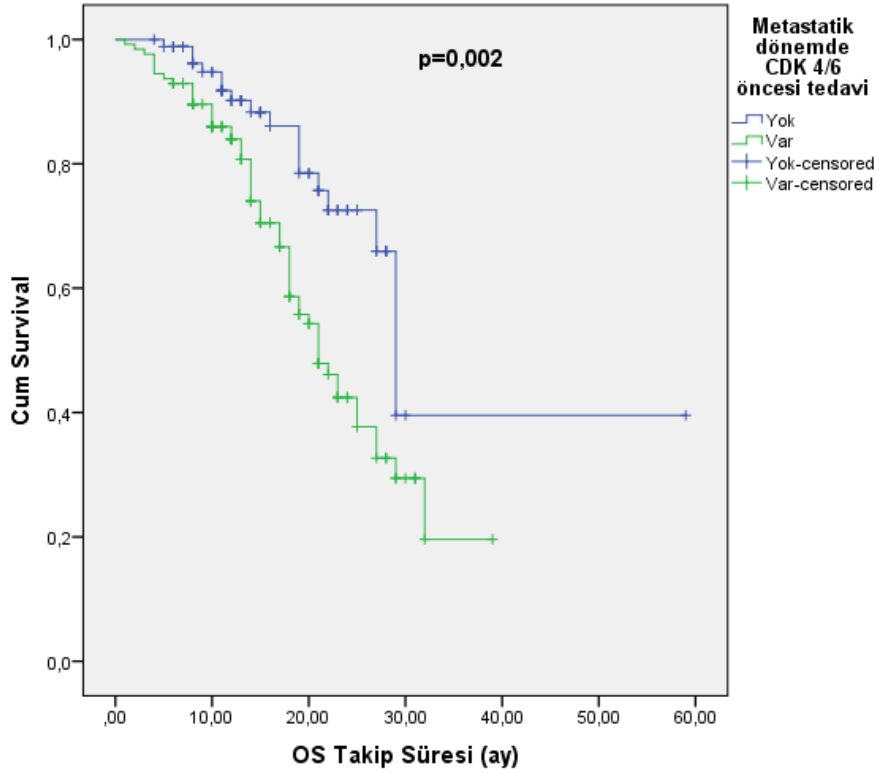
Grafik 4.4. HER2 Low'a göre OS



Grafik 4.5. Santral sinir sistemi metastazına göre OS



Grafik 4.6. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedaviye göre OS



Tablo 4.13.'te PFS'ı etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, HER2 Low, CerbB2, endokrin direnci, komorbidite varlığı, santral sinir sistemi metastazı varlığı ve metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi alınan tedavi değişkenlerinin PFS üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür ($p>0,05$). Visseral metastazı olan hastaların PFS'lerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak 1,84 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:1,84; %95 GA: 1,108-3,072; $p=0,018$). Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan visseral metastazı varlığı ile santral sinir sistemi metastazı varlığı ve metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi alınan tedavi değişkenleri çok değişkenli analize alınmış ve Visseral metastazı olan hastaların PFS'lerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak yine 2,04 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:2,04; %95 GA: 1,219-3,430; $p=0,007$). Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkmayan metastatik dönemde CDK 4/6 öncesi alınan tedavi değişkeni çok değişkenli analizde anlamlı sonuç vermiştir. Buna göre, metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alan hastaların PFS değerleri, bu tedaviyi almayan hastalara göre 2,11 kat daha kötüdür (HR:2,11; %95 GA: 1,061-4,206; $p=0,033$).

Tablo 4.13. PFS analizleri – tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
HER2 Low		0,496		
Yok	Ref			
Var	1,22(0,687-2,170)			
CerbB2		0,894		
0	Ref			
+1	0,93(0,334-2,603)			
CerbB2				
0	Ref			
+2	1,38(0,729-2,645)			
Visseral metastaz		0,018		0,007
Yok	Ref		Ref	
Var	1,84(1,108-3,072)		2,04(1,219-3,430)	
Endokrin direnci		0,503		
Yok	Ref			
Var	0,83(0,481-1,432)			
Komorbidite varlığı		0,340		
Yok	Ref			
Var	1,29(0,765-2,176)			
Santral sinir sistemi metastazı		0,130		0,151
Yok	Ref		Ref	
Var	2,46(0,766-7,916)		2,37(0,731-7,704)	
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi		0,051		0,033
Yok	Ref		Ref	
Var	0,508(0,257-1,003)		2,11(1,061-4,206)	

Tablo 4.14.'te ise OS'yi etkileyen prognostik faktörleri belirlemek amacı ile yapılan tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi sonuçları sunulmuştur. Yapılan tek değişkenli analiz sonucunda, santral sinir sistemi metastazı olanların ve metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alanların sağkalımlarının santral sinir sistemi metastazı olmayanlara ve CDK 4/6 inh. öncesi tedavi almayanlara göre istatistiksel olarak daha kötü olduğu belirlenmiştir. Santral sinir sistemi metastazı olan hastaların OS'leri, bu bölgede metastaz gelişmeyen hastalara göre 3,20 kat; CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alanların OS'si ise bu tedaviyi almayanlara göre 2,30 kat daha kötüdür. Tek değişkenli analizde anlamlı çıkan bu iki değişkenle birlikte visseral metastazı varlığı çok değişkenli analize sokulmuştur. Bu durumda, metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi değişkenindeki anlamlılığın devam ettiği ancak santral sinir sistemi metastazı varlığındaki anlamlılığın kaybolduğu gözlenmiştir. Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alanların sağkalımı almayanlara göre 2,20 kat daha kötü bulunmuştur (HR:2,20; %95 GA: 1,273-3,807; p=0,005).

Tablo 4.14. OS analizleri – tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	Univariate		Multivariate	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
HER2 Low		0,790		
Yok	Ref			
Var	0,92(0,538-1,602)			
CerbB2		0,351		
0	Ref			
+1	0,61(0,222-1,706)			
CerbB2		0,756		
0	Ref			
+2	1,10(0,600-2,020)			
Visseral metastaz		0,100		0,086
Yok	Ref		Ref	
Var	1,47(0,929-2,333)		1,50(0,944-2,401)	
Endokrin direnci		0,309		
Yok	Ref			
Var	1,30(0,782-2,169)			
Komorbidite varlığı		0,653		
Yok	Ref			
Var	1,11(0,695-1,788)			
Santral sinir sistemi metastazı		0,049		0,081
Yok	Ref		Ref	
Var	3,20(1,003-10,236)		2,87(0,877-9,393)	
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi		0,003		0,005
Yok	Ref		Ref	
Var	2,30(1,340-3,973)		2,20(1,273-3,807)	

Hastaların son durumlarına göre CDK 4/6 inh. tedavisine 6.aydaki en iyi yanıt değişkeninde anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan analizlerin sonuçlarının yer aldığı tablo 15, hastaların yaşıyor veya exitus olmalarının 6.ayda alınan en iyi yanıtta anlamlı bir farklılık yaratmadığını göstermiştir (p=0,335).

Tablo 4.15. OS analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler (n=120)	Son Durum		p*
	Yaşıyor (n=90)	Exitus (n=30)	
CDK 4/6 inh. tedavisine 6.aydaki en iyi yanıt			0,335
Tam yanıt	6(6,7)	0(0)	
Parsiyel yanıt	84(93,3)	30(100)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n(%)

Tablo 16’da ise CDK inh. tedavisine 6. ayda alınan en iyi yanıtta göre tam yanıt ve parsiyel yanıt olarak oluşturulan iki grubun hasta özelliklerine göre anlamlı farklılıklar içerip içermediğine ilişkin yapılan analiz sonuçları gösterilmektedir. Buna göre, hiçbir hasta özelliği CDK 4/6 inh. tedavisine 6.ayda alınan en iyi yanıtta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkarmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.16. OS analizleri – Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi bulguları

Değişkenler	n1/n2	CDK 4/6 tedavisine 6.aydaki en iyi yanıt		p*
		Tam yanıt	Parsiyel yanıt	
HER2 Low	6/114			>0,999
Yok		5(83,3)	91(79,8)	
Var		1(16,7)	23(20,2)	
CerbB2	6/100			0,457
0		5(83,3)	91(91)	
+1		1(16,7)	9(9)	
CerbB2	5/105			>0,999
0		5(100)	91(86,7)	
+2		0(0)	14(13,3)	
Visseral metastaz	6/114			0,186
Yok		2(33,3)	75(65,8)	
Var		4(66,7)	39(34,2)	
Endokrin direnci	6/114			0,591
Yok		6(100)	92(80,7)	
Var		0(0)	22(19,3)	
Komorbidite varlığı	6/114			0,090
Yok		6(100)	72(63,2)	
Var		0(0)	42(36,8)	
Santral sinir sistemi metastazı	6/114			na
Yok		6(100)	114(100)	
Var		0(0)	0(0)	
Metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi	6/114			0,682
Yok		4(66,7)	59(51,8)	
Var		2(33,3)	55(48,2)	

*Pearson ki kare test, Fisher exact test, n (%)

na = not applicable

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hormon pozitif HER2 negatif metastatik meme kanserinde endokrin tedavi + CDK 4/6 inhibitörü içeren tedavi, kemoterapi ile kıyaslandığında, benzer veya daha iyi etkinlik sağlar, bununla beraber daha az toksiktir. HR pozitif metastatik meme kanserlerinin 1. basamak tedavisinde CDK 4/6 inh. + endokrin tedavi kombinasyonu önerilmektedir. HER2 geninin meme kanseri üzerine etkisi oldukça önemlidir. Modi ve arkadaşlarının HER2 düşük eksprese eden 480 hormon pozitif, 60 hormon negatif metastatik meme kanseri tanımlı hasta ile yaptığı bir çalışmada transtuzumab deruxtecan (HER2'yi hedef alan tedavi) ve hekimin seçmiş olduğu standart kemoterapi (kapesitabin, eribulin, gemesitabin, paklitaksel veya nab-paklitaksel) karşılaştırılmış, hormon pozitif HER2 low hastalardan oluşan kohortta transtuzumab deruxtecanın PFS, OS ve tedavi yanıtına olumlu etkisi belirgin şekilde anlamlı bulunmuştur (25). Bu da HER2 Low durumunun önemini ve HER2 0 gruptan farkını ortaya koymuştur.

Biz de bu çalışmamızda HR (+) Metastatik meme kanserine sahip HER2 low hasta grubunda CDK inhibitörleri tedavisinden bu grubun nasıl faydalandığını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda 214 hastayı değerlendirdik. Bunların % 73.8 i HER2-0 iken %26.2 si HER2-düşük tanımına uyan hastalardı. HER2 low varlığında PFS ve OS daha düşük olmasına rağmen istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. HER2 Low grupta progresyonsuz sağkalım ortalama 11.19 ay, HER2-0 grupta ortalama 12.43 ay hesaplanmış olup iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık bulunmamıştır (p= 0.479). HER2 low tanımına uyanlarda genel sağkalım ortalama 33.93 ay, HER2-0 olanlarda ortalama 23.26 ay hesaplanmış, ancak bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0786). Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile HER2 low olan grup ve Her2 -0 grup değerlendirildiğinde bu iki grup arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla p değerleri 0.496 ve 0.790). CDK 4/6 intibitörü tedavisine 6. aydaki yanıt değerlendirildiğinde de HER2 durumunun tedaviye yanıtı anlamlı etkilemediği görülmüştür (p>0.999).

F. Carlino ve arkadaşlarının CDK 4/6 inhibitörü kullanan hormon pozitif hastalarla yapmış olduğu 165 hastanın değerlendirildiği benzer bir çalışmada HER2-0 ve HER2-düşük hastalar arasında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı farklılık bulunmamıştır (64). (HER2-düşük için mPFS 19 ay (%95 CI, 14-21 ay), HER2-0 için 23 ay hesaplanmıştır (%95 CI, 18-27 ay) (p = 0.20). K. H. Bao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da bizim çalışmamızdaki gibi hormon pozitif HER2 negatif CDK 4/6 inhibitörü kullanan 106 hasta değerlendirilmiştir (65). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak HER2 low grubun ortalama progresyonsuz sağkalımının daha düşük olduğu gösterilmiş, tedavi basamağı için ayarlama yapıldıktan sonra çok değişkenli analizde progresyonsuz sağkalımın düşüklüğü devam etmiştir (tehlike oranı (HR), 1,96; %95 GA, 1,03-3,75; P = ,04). Tarantino ve arkadaşlarının yapmış olduğu 232 lokal veya ileri metastaz nüksü olan veya tanı anında metastatik meme kanserli hastalardan oluşan çalışmada HER2 low ve HER2 0 grup arasında progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım açısından fark bulunmamıştır (66). Gampenrieder ve arkadaşlarının metastatik meme kanseri tanılı hastalarla yapmış olduğu çalışmada da HER2 low ve HER2 0 grup arasında hem hormon reseptör pozitif alt grupta hem de triple negatif alt grupta PFS, OS ve tek ve çoklu değişkenli analizlerde genel sağkalım farkı gözlenmemiştir (1729 hasta üzerinde retrospektif çalışma) (28). Calbiac ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı 12.271 hormon reseptörü pozitif HER2 pozitif veya negatif hasta içeren retrospektif bir çalışmada da HER2 low grup ile HER2 0 grup arasında PFS ve OS de fark gözlenmemiştir (67).

Bu araştırma, HR pozitif metastatik meme kanserinde, hastalığın seyrinin HER2 low durumundan değil, hormon reseptör durumundan etkilendiğini göstermiştir.

HR (+) Metastatik meme kanserinde, visseral metastazı olan hastaların, visseral metastazı olmayan hastalardan daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir (42). Hormon pozitif hastalarda visseral metastaz CDK 4/6 inhibitörü öncesi dönemde hekimlerin çoğu tarafından kemoterapi endikasyonu olarak değerlendirilse de kılavuzlarda visseral krizi olan hastalar dışında bu hastaların da endokrin tedaviyle tedavi edilmesini önermiştir (68). PALOMA-2 ve PALOMA-3 çalışmalarını içeren bir meta-analizde HR (+) Metastatik meme kanserinde

endokrin tedaviye CDK 4/6 inhibitörünün eklenmesinin visseral metastazı olan hastalarda da progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir (69). Çalışmamızdaki hastaların %40.2'sini visseral metastazı vardır. En sık visseral metastaz yeri %26.2 ile akciğer metastazıdır. Çalışmamızda visseral metastaz varlığında progresyonsuz sağkalım ortalama 9.4 ay iken visseral metastazı olmayan hastalarda progresyonsuz sağkalımın ortalama 13.99 ay olduğu gösterilmiş, istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p=0.013). Visseral metastaz varlığının progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmesine rağmen genel sağkalım üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır. Genel sağkalım visseral metastaz varlığında ortalama 21.93 ay iken visseral metastaz olmayan hastalarda ortalama 33.93 ay hesaplanmıştır (p=0.092) . Cox regresyon analizi visseral metastazı olan hastaların PFS'lerinin olmayanlara göre istatistiksel olarak 1,84 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:1,84; %95 GA: 1,108-3,072; p=0,018). Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan visseral metastazı varlığı çok değişkenli analize alınmış ve Visseral metastazı olan hastaların PFS'lerinin visseral metastazı olmayanlara göre istatistiksel olarak yine 2,04 kat daha kötü olduğu belirlenmiştir (HR:2,04; %95 GA: 1,219-3,430; p=0,007). Genel sağkalım için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile visseral metastaz varlığı değerlendirildiğinde anlamlı bulunmamıştır (p=0.086). Çalışmamızda visseral metastaz varlığının CDK 4/6 intibitörü tedavisine 6. aydaki yanıt üzerine etkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda HER2 low varlığı ile visseral metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.21).

F. Carlino ve arkadaşlarının CDK 4/6 inhibitörü kullanan hastalarla yapmış olduğu çalışmada visseral metastaz varlığında HER2 low grup ile HER2 -0 grup arasında progresyonsuz sağkalımda anlamlı bir değişiklik olmadığı, tekli ve çoklu değişkenlerle yapılan analizde progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı olumsuz etkilediği anlamlı olarak gösterilmiştir (64). Gampenrieder ve arkadaşlarının metastatik meme kanseri tanıları hastalarla yapmış olduğu çalışmada visseral metastaz varlığının tek ve çoklu değişkenlerle yapılan analizde progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (28).

HR pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanserinde endokrin tedavilerin tek başına uygulanması sonucu tedavi yanıtı 1 yıldan sonra azalmakta ve tedaviye direnç gelişmektedir (70). Endokrin tedavilerle CDK 4/6 inhibitörleri ile kombine kullanılmasının endokrin direnci azalttığı bilinmektedir. Endokrin tedavi direncinin ana sebeplerinde biri östrojen reseptör geni (ESR1) mutasyonudur, bu mutasyonlar metastatik meme kanserli hastalarda %36'lara varan oranlarda bulunduğu için bu hasta grubunda endokrin direnci daha fazla görülmektedir (71). Fulvestrant + palbosiklib kolundaki ESR1 mutant hastalarda ESR1 WT (wild tip) hastalara kıyasla PFS'de 6.3 aylık bir azalma görülmüştür (72) Bununla birlikte, tek başına Fulvestranta karşı fulvestrant + palbosiklib kombinasyonu ile progresyonsuz sağkalım artışı, mutant ve WT hastaları arasında benzerdir (73). PALOMA-3 çalışmasında endokrin direnci varlığının fulvestrant + palbosiklib grubu ile fulvestrant + plasebo grubu arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiştir (p=0.13) (61). MONALEESA -3 çalışmasında ribosiklib + fulvestrant ile fulvestrant + plasebo grup arasında endokrin direnci varlığının tedavi yanıtına anlamlı etkisi olmadığı gösterilmiştir (74). Çalışmamızdaki hastaların %44.8'inde primer endokrin direnci gözlenmiştir. Bu hastaların %25.5'i adjuvan endokrin tedavi sırasında ilk 2 yılda relaps olanlar ve %19.3'ü metastatik dönemde CDK 4/6 öncesi endokrin tedavi sırasında ilk 6 ayda progresyon gelişen hastalardan oluşmuştur. Çalışmamızda endokrin direnci varlığının progresyonsuz sağkalıma , genel sağkalıma ve CDK 4/6 inhibitörüne 6. aydaki yanıt üzerine etkisi bulunmamıştır.

F. Carlino ve arkadaşlarının çalışmasında aromataz inhibitörlerine direncin HER2 low ve Her2 0 grup arasında ki-kare testi ile yapılan analizde anlamlı fark oluşturmadığı gösterilmiş, CDK 4/6 inhibitörü kullanan hastalarda aromataz inhibitörüne direnç olmasının tek ve çoklu değişkenlerle yapılan analizde progresyonsuz sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (64).

Beyin metastazının ikinci en sık sebebi meme kanserleridir (75). HER2 amplifiye meme kanserlerinin beyin metastazı riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir (22). HER2 yüksek ekspresyonu birçok mekanizmayla beyin metastazı riskini arttırır (76). Çalışmamızda SSS metastazı %2.3 hastada

görülmüştür. HER2 low varlığı ile SSS metastazı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.999$). HER2 0 grubundaki hastaların %2,5'inde, HER2 Low grubundaki hastaların ise %1,8'inde santral sinir sistemi metastazı görülmüştür. Çalışmamızda SSS metastazı varlığının CDK 4/6 inhibitörü kullanan hastalarda PFS ve 6. aydaki yanıt üzerine etkisi anlamlı bulunmamakla beraber genel sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Progresyonsuz sağkalım SSS metastazı varlığında ortalama 6.33 ay iken SSS metastazı yokken bu süre 12.33 ay olmasına rağmen istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır. SSS metastazı varlığı progresyonsuz sağkalım için anlamlı olmamasına karşın genel sağkalımı anlamlı azalttığı görülmüştür ($p=0.035$). Genel sağkalım SSS metastazı varlığında 12.8 ay, SSS metastazı yoksa ortalama 30.74 aydır. Genel sağkalım için tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile santral sinir sistemi metastazı varlığı değerlendirildiğinde, bu bölgede metastaz gelişen hastaların genel sağkalımı, gelişmeyen hastalara göre 3,20 kat daha kötüdür. CDK 4/6 inhibitörleri glioblastoma tedavisinde etkinliği prelinik çalışmalarla gösterilmiştir (77, 78). Bir CDK 4/6 inhibitörü olan abemasiklibin kan beyin bariyerini geçtiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (77, 79). Tolaney ve arkadaşlarının CDK 4/6 inhibitörü olan abemasiklib ile meme kanseri tanılı hastalarda yaptıkları kohort çalışmasının HR+ HER2 negatif kolunda 58 hastanın 3'ünde intrakraniyel parsiyel yanıt gözlenmiş, klinik olarak anlamlı bulunmuştur (80). Nguyen ve arkadaşlarının yapmış olduğu metastatik meme kanserinde CDK 4/6 inhibitörlerinin SSS metastazına etkisini inceleyen bir çalışma veri eksikliği nedeniyle anlamlı bulunmamıştır (81).

CDK 4/6 inhibitörlerinden ribosiklib ve palbosiklib Mayıs 2019'dan bu yana ülkemizde geri ödeme kapsamına alınmıştır. Bu tarihe kadar hormon pozitif metastatik meme kanseri tedavisinde endokrin tedaviler ve kemoterapiler kullanılmaktaydı. Çalışmamızda metastatik dönemde CDK 4/6 inhibitörünün 1. Sıra tedavi olarak kullanılmasının progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı arttırdığı gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.038$ ve $p=0.02$). Tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile de PFS ve OS için bu sonuç benzer şekilde anlamlı bulunmuştur. Metastatik dönemde CDK 4/6 öncesi tedavi alan hastaların PFS değerleri, CDK inhibitörlerini 1. basamakta kullanan hastalara göre 2,11 kat daha kötüdür (HR:2,11; %95 GA: 1,061-4,206; $p=0,033$). Metastatik dönemde

CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alanların genel sağkalımı almayanlara göre 2,20 kat daha kötü bulunmuştur (HR:2,20; %95 GA: 1,273-3,807; p=0,005).CDK 4/6 inhibitörünün birinci basamak tedavide kullanılmasının CDK 4/6 inhibitörüne 6. aydaki yanıtta anlamlı etkisi görülmemiştir.PALOMA-3 çalışmasında fulvestrant+ palbosiklib kolu ile Fulvestrant + placebo kolu arasında hastanın daha önce kemoterapi almasının tedaviye yanıtta anlamlı etkisi bulunmamıştır (p=0.22) (61). MONALEESA-3 çalışmasında ribosiklib + fulvestrant ile fulvestrant + placebo grup arasında metastatik dönemde endokrin tedaviyi ilk sıra kullanmasıyla daha önce endokrin tedavi almış olması arasında tedavi yanıtı açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir (74).

Çalışmamızda %33.8 oranı ile en sık görülen komorbidite diyabet ve hipertasyon birlikteliğidir.2. sıklıkla hipertasyon (%29.9) görülmektedir. Bunları, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı takip etmektedir. Komorbidite varlığının progresyonsuz sağkalıma, genel sağkalıma ve CDK 4/6 inhibitörüne 6. aydaki yanıt üzerine etkisi gösterilememiştir.

Çalışmamız bazı kısıtlamalar sunmaktadır. Bu kısıtlamalar; hasta sayısı ve takip süresi azlığı, HER2 low ve HER2 0 hastaların benzer sayıda dağılması, malignite dışı ölüm nedenleridir (COVID-19, kronik hastalık komplikasyonları ...).

Sonuç olarak;

CDK 4/6 inhibitörlerinin metastatik meme kanserli hormon pozitif, HER2 0, HER2 1+, HER2 2+ (FISH negatif) hastalarda etkili olduğu bilmektedir. Çalışmamızda CDK 4/6 inhibitörleri ile tedavinin HER2 low grup ile HER2 0 grup arasında tedaviye yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmadığı gözlenmiştir.

6. ÖZET

Giriş: Meme kanseri tüm cinsiyetlerde dünyada insidansı (%11.7) ve prevalansı (%15.4) en yüksek kanserdir. Meme kanserlerinin yaklaşık%60-70'inde hormon reseptörü pozitifdir. Hormon pozitif hastalıkta esas tedavi endokrin tedavilerdir. Hormon pozitif HER2 negatif metastatik meme kanserinin tedavisinde endokrin tedavilerle kombine CDK 4/6 inhibitörü kullanımı 1. basamak tedavide standarttır. Çalışmalar bu kombinasyonun progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım üzerine olumlu sonuçları olduğunu göstermiştir.

HER2 amplifikasyonu meme kanserinde genel sağkalımı azaltması, nüks riskini arttırmasıyla önemli bir prognostik faktördür, tedavi seçiminde de rol oynar. Son dönemde immünohistokimyasal boyamada; HER2 1+, HER2 2+ FISH yönteminde amplifikasyon olmayan meme kanserleri 'HER2 düşük hastalık (HER2 low disease)' olarak tanımlanmaktadır, meme kanseri tanılı hastaların yaklaşık %55'ini oluşturur. Yapılan son çalışmalarda HER2 düşük hastalık tanımına uyan hastalarda HER2'yi hedef alan tedavilerin etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada metastatik meme kanserli hastalarda, CDK 4/6 inhibitörlerinin HER2 low hastalık üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Kliniği, Meram Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Kliniği ve Ok Meydanı Hastanesi Onkoloji Kliniğinde tedavi görmüş ve görmekte olan siklin bağımlı kinaz inhibitörü kullanan meme kanseri tanılı hastaların dosyaları ve hastane veri tabanı taranarak retrospektif bir çalışma tasarlanmıştır. Aralık 2018 - Ekim 2022 tarihleri arasında meme kanserli hastalar taranarak siklin bağımlı kinaz inhibitörü tedavisi almış-almakta olup 6. ay kontrolünü tamamlamış 214 hasta saptanmıştır. Bu hastaların patoloji verilerine ulaşarak HER2 ekspresyon düzeyleri net olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 'HER2 low' durumu, hasta özellikleri (yaş, komorbidite, ECOG, menopozal durum), visseral metastaz varlığı, endokrin direnci varlığı, SSS metastaz varlığı, metastatik dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alma durumu değerlendirilmiştir. Bu hastaların 'HER2 low' durumu, visseral metastaz varlığı, endokrin direnci varlığı, SSS metastaz varlığı, metastatik

dönemde CDK 4/6 inh. öncesi tedavi alma durumuna göre tedaviye 6. aydaki yanıtı, progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda 214 hastayı değerlendirdik. Bunların % 73.8'i HER2-0 iken %26.2'si HER2-düşük tanımına uyan hastalardı.HER2 Low grup ile HER2-0 grup karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından iki grup arasında istatistiki anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p= 0.479$), ($p=0786$). CDK 4/6 inhibitörü tedavisine 6. aydaki yanıt değerlendirildiğinde de HER2 durumunun tedaviye yanıtı anlamlı etkilemediği görülmüştür ($p>0.999$). Çalışmamızda visseral metastaz varlığında progresyonsuz sağ kalımı olumsuz etkilediği gösterilmesine rağmen ($p=0.013$), genel sağkalım üzerine etkisi anlamlı bulunmamıştır ($p=0.092$). Çalışmamızda visseral metastaz varlığının CDK 4/6 inhibitörü tedavisine 6. aydaki yanıt üzerine etkisi bulunmamıştır. Çalışmamızda HER2 low varlığı ile visseral metastaz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.21$). Çalışmamızda endokrin direnci varlığının progresyonsuz sağkalıma, genel sağkalıma ve CDK 4/6 inhibitörüne 6. aydaki yanıt üzerine etkisi bulunmamaktadır.Çalışmamızda SSS metastazı %2.3 hastada görülmüştür. HER2 low varlığı ile SSS metastazı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p>0.999$). Çalışmamızda SSS metastazı varlığının PFS, CDK 4/6 inhibitörünün 6. aydaki yanıtı üzerine etkisi anlamlı bulunmamakla beraber genel sağ kalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda metastatik dönemde CDK 4/6 inhibitörünün 1. sıra tedavi olarak kullanılmasının progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı anlamlı arttırdığı gösterilmiştir (sırasıyla $p=0.038$ ve $p=0.02$). CDK 4/6 inhibitörünün birinci basamak tedavide kullanılmasının CDK 4/6 inhibitörüne 6. aydaki yanıtta anlamlı etkisi görülmemiştir.

Sonuç: CDK 4/6 inhibitörlerinin metastatik meme kanserli hormon pozitif, HER2 0, HER2 1+, HER2 2+ (FISH negatif) hastalarda etkili olduğu bilmektedir. Çalışmamızda CDK 4/ 6 inhibitörleri ile tedavinin HER2 low grup ile HER2 0 grup arasında tedaviye yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmadığı gözlenmiştir.

Anahtar Sözcükler; metastatik meme kanseri, CDK 4/6 inhibitörleri, HER2 Low

7. ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the cancer with the highest incidence (11.7%) and prevalence (15.4%) in all genders in the world. Approximately 60-70% of breast cancers are hormone receptor positive. The main treatment in hormone positive disease is endocrine therapies. In the treatment of hormone-positive HER2-negative metastatic breast cancer, the use of CDK 4/6 inhibitor combined with endocrine therapies is standard as first-line therapy. Studies have shown that this combination has positive results on progression-free survival and overall survival. HER2 amplification is an important prognostic factor in breast cancer by reducing overall survival and increasing the risk of recurrence, and plays a role in treatment selection. Recently, in immunohistochemical staining; In the HER2 1+, HER2 2+ FISH method, breast cancers without amplification are defined as 'HER2 low disease', they constitute approximately 55% of patients with breast cancer. In this study, we aimed to investigate the effect of CDK 4/6 inhibitors on HER2 low disease in patients with metastatic breast cancer. Recent studies have shown that treatments targeting HER2 can be effective in patients with low HER2 disease definition. In this study, we aimed to investigate the effect of CDK 4/6 inhibitors on HER2 low disease in patients with metastatic breast cancer.

Materials and Methods: A retrospective study was designed by scanning the hospital database and files of patients diagnosed with breast cancer using cyclin-dependent kinase inhibitors, who were treated at Akdeniz University Hospital Oncology Clinic, Meram University Hospital Oncology Clinic and Okmeydanı Hospital Oncology Clinic. Between December 2018 and October 2022, patients diagnosed with breast cancer were screened and 214 patients were identified, who received cyclin-dependent kinase inhibitor therapy and were receiving cyclin-dependent kinase inhibitor therapy and completed the 6th month control. By accessing the pathology data of these patients, patients with clear Her-2 expression levels were included in the study. In the patients included in the study; 'Her-2 low' status, patient characteristics (age, comorbidity, ECOG, menopausal status), presence of visceral metastases, presence of endocrine resistance, presence of CNS metastases, treatment before CDK 4/6 inhibitor in the metastatic period were

evaluated. In these patients, the 6th month response to treatment, progression-free survival, and overall survival were evaluated according to the status of 'HER2 low', presence of visceral metastases, presence of endocrine resistance, presence of CNS metastases, treatment before CDK 4/6 inhibitor in the metastatic period.

Results: In our study, we evaluated 214 patients. While 73.8% of them were HER2-0, 26.2% were HER2-low patients. When the HER2 Low group and the Her2-0 group were compared, no statistically significant difference was found between the two groups in terms of progression-free survival and overall survival ($p=0.479$), ($p=0.786$). When the 6th month response to CDK 4/6 inhibitor treatment was evaluated, it was observed that HER2 status did not significantly affect the response to treatment ($p>0.999$). Although it was shown in our study that progression-free survival was negatively affected in the presence of visceral metastases ($p=0.013$), its effect on overall survival was not significant ($p=0.092$). In our study, the presence of visceral metastases had no effect on the response to CDK 4/6 inhibitor treatment at 6th month. In our study, no significant correlation was found between the presence of HER2 low and visceral metastasis ($p=0.21$). In our study, the presence of endocrine resistance had no effect on progression-free survival, overall survival, and response to cdk 4/6 inhibitor at 6th month. In our study, CNS metastasis was seen in 2.3% of the patients. No significant correlation was observed between the presence of Her-2 low and CNS metastasis ($p>0.999$). In our study, although the effect of the presence of CNS metastasis on PFS and the 6th month response of the CDK 4/6 inhibitor was not significant, it was shown to negatively affect overall survival. Although the presence of CNS metastasis was not significant for progression-free survival, the presence of CNS metastasis was found to significantly reduce overall survival ($p=0.035$). In our study, it was shown that the use of CDK 4/6 inhibitor as first-line therapy in the metastatic period significantly increased progression-free survival and overall survival ($p=0.038$ and $p=0.02$, respectively). The use of the CDK 4/6 inhibitor in first-line therapy did not have a significant effect on the 6th month response to the CDK 4/6 inhibitor.

Conclusions: It is known that CDK 4/6 inhibitors are effective in hormone positive, HER2 0, HER2 1+, HER2 2+ (FISH negative) patients with metastatic breast cancer. In our study, it was observed that treatment with CDK 4/6 inhibitors

did not create a significant difference between the HER2 low group and the HER2 0 group in terms of response to treatment, progression-free survival and overall survival.

Key Words; metastatic breast cancer, CDK 4/6 inhibitors, ' HER2 Low'



8. KAYNAKLAR

1. Makki, J., Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. *Clin Med Insights Pathol*, 2015. 8: p. 23-31.
2. Lakhani SR, E.I., Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, WHO Classification of Tumours of the Breast.
3. Dai, X., et al., Cancer Hallmarks, Biomarkers and Breast Cancer Molecular Subtypes. *J Cancer*, 2016. 7(10): p. 1281-94.
4. Sotiriou, C. and L. Pusztai, MOLECULAR ORIGINS OF CANCER Gene-Expression Signatures in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2009. 360(8): p. 790-800.
5. Weigelt, B., F.L. Baehner, and J.S. Reis, The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *Journal of Pathology*, 2010. 220(2): p. 263-280.
6. Sorlie, T., et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2001. 98(19): p. 10869-10874.
7. Perou, C.M., et al., Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000. 406(6797): p. 747-752.
8. Sorlie, T., et al., Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2003. 100(14): p. 8418-8423.
9. Desmedt, C., et al., Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(16): p. 5158-65.
10. Julia Y.S. Tsang, P.a.G.M.T., FRCPC, Molecular Classification of Breast Cancer. 2019.
11. Rakha, E.A., J.S. Reis-Filho, and I.O. Ellis, Combinatorial biomarker expression in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2010. 120(2): p. 293-308.
12. Therese Sørli*, R.T., Joel Parker‡, Trevor Hastie§, J. S. Marron¶, Andrew Nobel¶, Shibing Deng?, Hilde Johnsen**, Robert Pesich*, Stephanie Geisler††, Janos Demeter*, Charles M. Perou‡,‡‡, Per E. Lønning††, Patrick O. Brown§§,

Anne-Lise Børresen-Dale**, and David Botstein, Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. 2003.

13. Olivotto, I.A., et al., Time to stop progesterone receptor testing in breast cancer management. *J Clin Oncol*, 2004. 22(9): p. 1769-70.

14. Rakha, E.A., et al., Biologic and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol*, 2007. 25(30): p. 4772-8.

15. Dunnwald, L.K., M.A. Rossing, and C.I. Li, Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, 2007. 9(1): p. R6.

16. DENNIS J.SLAMON, G.M.C., STEVEN G. WONG, WENDY J.LEVIN, AXEL ULLRICH, WILLIAM L. McGUIRE, Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene 1987.

17. Klapper, L.N., et al., The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1999. 96(9): p. 4995-5000.

18. King, C.R., M.H. Kraus, and S.A. Aaronson, Amplification of a Novel V-ErbB-Related Gene in a Human Mammary-Carcinoma. *Science*, 1985. 229(4717): p. 974-976.

19. Fukushige, S., et al., Localization of a Novel V-ErbB-Related Gene, C-ErbB-2, on Human Chromosome-17 and Its Amplification in a Gastric-Cancer Cell-Line. *Molecular and Cellular Biology*, 1986. 6(3): p. 955-958.

20. Reichelt, U., et al., Frequent homogeneous HER-2 amplification in primary and metastatic adenocarcinoma of the esophagus. *Modern Pathology*, 2007. 20(1): p. 120-129.

21. Press, M.F., et al., Her-2/Neu Expression in Node-Negative Breast-Cancer - Direct Tissue Quantitation by Computerized Image-Analysis and Association of Overexpression with Increased Risk of Recurrent Disease. *Cancer Research*, 1993. 53(20): p. 4960-4970.

22. Gabos, Z., et al., Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. 24(36): p. 5658-5663.
23. Miglietta, F., et al., Evolution of HER2-low expression from primary to recurrent breast cancer. *Npj Breast Cancer*, 2021. 7(1).
24. Wolff, A.C., et al., Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(20): p. 2105-+.
25. Modi, S., et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2022. 387(1): p. 9-20.
26. Eggemann, H., et al., Moderate HER2 expression as a prognostic factor in hormone receptor positive breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 2015. 22(5): p. 725-733.
27. Agostinetti, E., et al., HER2-Low Breast Cancer: Molecular Characteristics and Prognosis. *Cancers*, 2021. 13(11).
28. Gampenrieder, S.P., et al., Landscape of HER2-low metastatic breast cancer (MBC): results from the Austrian AGMT_MBC-Registry. *Breast Cancer Research*, 2021. 23(1).
29. Alves, F.R., et al., Impact of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Low Status in Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Early Breast Cancer. *Cureus Journal of Medical Science*, 2022. 14(2).
30. Chen, M.D., et al., Prognostic values of clinical and molecular features in HER2 low-breast cancer with hormonal receptor overexpression: features of HER2-low breast cancer. *Breast Cancer*, 2022. 29(5): p. 844-853.
31. Denkert, C., et al., Clinical and molecular characteristics of HER2-low-positive breast cancer: pooled analysis of individual patient data from four prospective, neoadjuvant clinical trials. *Lancet Oncology*, 2021. 22(8): p. 1151-1161.
32. Zhang, H.N., et al., HER2-low breast cancers: incidence, HER2 staining patterns, clinicopathologic features, MammaPrint and Blueprint genomic profiles. *Modern Pathology*, 2022. 35(8): p. 1075-1082.

33. Zhang, H.A., et al., HER2-low breast cancers: Current insights and future directions. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2022. 39(5): p. 305-312.
34. Gennari, A., et al., ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2021. 32(12): p. 1475-1495.
35. Gerber, B., Recurrent Breast Cancer: Treatment Strategies for Maintaining and Prolonging Good Quality of Life Reply. *Deutsches Arzteblatt International*, 2010. 107(36): p. 629-629.
36. Doyle, T., et al., Long-term results of local recurrence after breast conservation treatment for invasive breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 2001. 51(1): p. 74-80.
37. Sestak, I., et al., Factors Predicting Late Recurrence for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Jnci-Journal of the National Cancer Institute*, 2013. 105(19): p. 1504-1511.
38. Malmgren, J.A., et al., Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010. *Breast Cancer Res Treat*, 2018. 167(2): p. 579-590.
39. Ogiya, R., et al., Impact of Subtype on Survival of Young Patients With Stage IV Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*, 2019. 19(3): p. 200-207 e1.
40. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer 2020*.
41. Adrienne G. Waks, M.E.P.W., MD, *Breast Cancer Treatment A Review*. 2018.
42. Harb, W.A., Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. *Cancer Management and Research*, 2015. 7: p. 37-46.
43. Mouridsen, Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group (vol 19, pg 2596, 2001). *Journal of Clinical Oncology*, 2001. 19(13): p. 3302-3302.
44. Bonnetterre, J., et al., Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma - Results of two

randomized trials designed for combined analysis. *Cancer*, 2001. 92(9): p. 2247-2258.

45. Robertson, J.F.R., et al., Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 2016. 388(10063): p. 2997-3005.

46. Hortobagyi, G.N., et al., Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib plus letrozole in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35.

47. Malumbres, M., Cyclin-dependent kinases. *Genome Biol*, 2014. 15(6): p. 122.

48. Finn, R.S., et al., Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(20): p. 1925-1936.

49. Hortobagyi, G.N., et al., Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2016. 375(18): p. 1738-1748.

50. Finn, R.S., et al., The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncology*, 2015. 16(1): p. 25-35.

51. Slamon, D.J., et al., Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol*, 2018. 36(24): p. 2465-2472.

52. Sledge, G.W., et al., MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2-Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(25): p. 2875-+.

53. Im, S.A., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(4): p. 307-316.

54. Slamon, D.J., et al., Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2020. 382(6): p. 514-524.

- 55.** Tripathy, D., et al., Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 2018. 19(7): p. 904-915.
- 56.** Goetz, M.P., et al., MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2017. 35(32): p. 3638-+.
- 57.** D.J. Slamon 1, P.N., S. Chia 3, P.A. Fasching 4, M. De Laurentiis 5, S.-A. Im 6, K. Petrakova 7, G.V. Bianchi 8, F.J. Esteva 9, M. Martin 10, A. Nusch 11, G.S. Sonke 12, L. De la Cruz-Merino 13, J.T. Beck 14, X. Pivot 15, M. Sondhi 16, Y. Wang 17, A. Chakravartty 16, K. Rodriguez-Lorenc 16, G. Jerusalem 18, LBA7_PR - Overall survival (OS) results of the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL) ± ribociclib (RIB). 2019.
- 58.** Martin, M., et al., Palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive, human epidermal growth factor 2-negative, aromatase inhibitor-resistant metastatic breast cancer: a phase III randomised controlled trial-PEARL. *Annals of Oncology*, 2021. 32(4): p. 488-499.
- 59.** Üyetürk, Ü., Hormon Reseptör Pozitif, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör2 Negatif Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Tedavi Seçenekleri. 2020.
- 60.** Llombart-Cussac, A., et al., PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)(+)/HER2(-) metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(15).
- 61.** Cristofanilli, M., N.C. Turner, and I. Bondarenko, Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial (vol 17, pg 431, 2016). *Lancet Oncology*, 2016. 17(7): p. E270-E270.
- 62.** Prat, A., et al., Correlative Biomarker Analysis of Intrinsic Subtypes and Efficacy Across the MONALEESA Phase III Studies. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. 39(13): p. 1458-+.

- 63.** Rugo, H.S., et al., TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Future Oncology*, 2020. 16(12): p. 705-715.
- 64.** Carlino, F., et al., HER2-Low Status Does Not Affect Survival Outcomes of Patients with Metastatic Breast Cancer (MBC) Undergoing First-Line Treatment with Endocrine Therapy plus Palbociclib: Results of a Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Cancers*, 2022. 14(20).
- 65.** Bao, K.K.H., et al., The Association of ERBB2-Low Expression With the Efficacy of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Jama Network Open*, 2021. 4(11).
- 66.** Tarantino, P., et al., Evolution of low HER2 expression between early and advanced-stage breast cancer. *European Journal of Cancer*, 2022. 163: p. 35-43.
- 67.** de Calbiac, O., et al., Comparison of Management and Outcomes in ERBB2-Low vs ERBB2-Zero Metastatic Breast Cancer in France. *Jama Network Open*, 2022. 5(9).
- 68.** Cardoso, F., et al., 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*, 2020. 31(12): p. 1623-1649.
- 69.** Turner, N.C., et al., Clinical considerations of the role of palbociclib in the management of advanced breast cancer patients with and without visceral metastases. *Annals of Oncology*, 2018. 29(3): p. 669-680.
- 70.** Üyetürk, Ü., Hormon Reseptör Pozitif, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptör2 Negatif Metastatik Meme Kanserli Hastalarda Tedavi Seçenekleri. 2020.
- 71.** Herzog, S.K. and S.A.W. Fuqua, ESR1 mutations and therapeutic resistance in metastatic breast cancer: progress and remaining challenges. *British Journal of Cancer*, 2022. 126(2): p. 174-186.
- 72.** O'Leary, B., et al., The Genetic Landscape and Clonal Evolution of Breast Cancer Resistance to Palbociclib plus Fulvestrant in the PALOMA-3 Trial. *Cancer Discovery*, 2018. 8(11): p. 1390-1403.
- 73.** Fribbens, C., et al., Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(25): p. 2961-2968.

74. Slamon, D.J., et al., Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival (vol 32, pg 1015, 2021). *Annals of Oncology*, 2021. 32(10): p. 1307-1307.
75. Barnholtz-Sloan, J.S., et al., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the metropolitan Detroit cancer surveillance system. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. 22(14): p. 2865-2872.
76. Zimmer, A.S., A.E.D. Van Swearingen, and C.K. Anders, HER2-positive breast cancer brain metastasis: A new and exciting landscape. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2022. 5(4): p. e1274.
77. Raub, T.J., et al., Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. *Drug Metab Dispos*, 2015. 43(9): p. 1360-71.
78. Michaud, K., et al., Pharmacologic inhibition of cyclin-dependent kinases 4 and 6 arrests the growth of glioblastoma multiforme intracranial xenografts. *Cancer Res*, 2010. 70(8): p. 3228-38.
79. Patnaik, A., et al., Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. *Cancer Discovery*, 2016. 6(7): p. 740-753.
80. Tolaney, S.M., et al., A Phase II Study of Abemaciclib in Patients with Brain Metastases Secondary to Hormone Receptor-positive Breast Cancer (vol 26, pg 5310, 2020). *Clinical Cancer Research*, 2021. 27(5): p. 1582-1582.
81. Nguyen, L.V., K. Searle, and K.J. Jerzak, Central nervous system-specific efficacy of CDK4/6 inhibitors in randomized controlled trials for metastatic breast cancer. *Oncotarget*, 2019. 10(59): p. 6317-6322.