

Metastatik Meme Kanserinde Birinci Basamak Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of First-Line Treatment Outcomes in Metastatic Breast Cancer

Yaşar ÇULHA¹, Meltem BAYKARA², Sena Ece DAVARCI¹, Beyza ÜNLÜ¹, Duygu ÖZAŞKIN¹, Hacer DEMİR¹

¹ Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

² Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Erken evre meme kanserinde (MK) primer ve adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen hala birçok hastada uzak metastaz gelişmektedir. Özellikle son on yılda metastatik meme kanseri (MMK) tedavisinde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen tam kür sağlanamayan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Çalışmamızda metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavi sonuçlarının değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntemler: Çalışmamıza 263 metastatik meme kanseri hastası dâhil edildi. Hasta verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Medyan takip süresi 48.3 ay (interquartile range-IQR: 26.5-79.3) olup; 126 (%47.9) hastada de novo metastaz, 137 (%52.1) hastada ise takipte metastaz saptandı. Birinci basamak tedavi sonrası; 39 (%14.8) hastada tam yanıt, 150 (%57) hastada parsiyel yanıt, 6 (%2.3) hastada stabil hastalık ve 35 (%13.3) hastada ise progresif hastalık şeklinde sonuçlandı. Hormon reseptör (HR) ve insan epidermal büyüme faktörü (HER2) durumuna göre hasta moleküler grupları arasında birinci basamak tedavi sonrası progresyonsuz sağ kalım (PFS1) ve genel sağ kalım (OS) sürelerinde anlamlı fark saptanmamıştır ancak HER2 (+) olan gruplarda literatüre kıyasla daha uzun OS süreleri (HR- HER2+ grupta 108 ay) saptandı. Birinci basamakta uygulanan tedavi kategorilerine göre hasta grupları arasında anlamlı bir PFS1 farkı saptanmıştır ($p=0.01$). PFS1'de en uzun süre kemoterapi ile başlanıp hormonoterapi ile devam edilen grupta (17.8 ay), en kısa süre ise sadece kemoterapi alan grupta saptandı (4.2 ay). Birinci basamak tedavi kategorilerine göre gruplar arasında medyan OS'de anlamlı fark saptandı ($p=0.025$). HR+ HER2- olgularda CDK4/6 inhibitörü temelli tedavide diğer tedavilere göre daha OS elde edilmiştir. Birinci basamak CDK4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alanlarda medyan OS'ye ulaşamadı.

Sonuç: Hasta moleküler grupları arasında genel sağ kalım ve progresyonsuz sağ kalım farkı saptanmazken, literatür ile kıyaslandığında HR-HER2+ grupta genel sağ kalım süresi daha uzun, diğerlerinde benzerdi. CDK4/6 inhibitörü alanlarda medyan OS'ye ulaşamadı. Birinci basamak tedavilere göre hasta gruplarında PFS1 süreleri literatüre benzer bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, metastaz, birinci basamak tedavi

Abstract

Objective: Despite the important developments in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), especially in the last decade, it continues to be a disease that cannot be cured completely. In our study, we aimed to evaluate the results of first-line treatment in patients with metastatic breast cancer.

Materials and methods: 263 metastatic breast cancer patients were included in our study. Patient data were analyzed retrospectively.

Results: Median follow-up time is 48.3 months (interquartile range (IQR): 26.5-79.3); De novo metastases were detected in 126 (47.9%) patients, and metastases were detected in 137 (52.1%) patients during follow-up. There was no significant difference in progression-free survival (PFS1) and overall survival (OS) between patient molecular groups according to hormone receptor (HR) and human epidermal growth factor (Her2) status. Still, there was a higher difference in HER2 (+) groups compared to the literature, longer OS durations (108 months in the HR- HER2+ group) were detected. A significant PFS1 difference was found between the patient groups according to the first-line treatment categories applied ($p=0.01$). In PFS1, the longest duration was found in the group that started with chemotherapy and continued with hormone therapy (17.8 months). The shortest duration was found in the group that received only chemotherapy (4.2 months). There was a significant difference in median OS between the groups according to the first-line treatment categories ($p=0.025$). Pairwise comparisons showed that the difference in OS was due to the group receiving the CDK4/6 inhibitor. Median OS could not be reached in patients with first-line CDK4/6 inhibitor-based hormone therapy.

Conclusion: While there was no difference in overall survival and progression-free survival between patient molecular groups, overall survival time was longer in the HR-HER2+ group and similar in the others when compared to the literature. Median OS could not be reached in those receiving CDK4/6 inhibitors.

Keywords: Breast cancer, metastasis, first-line treatment

Yazışma Adresi: Yaşar ÇULHA, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Telefon: +90 530 883 97 08 **e-mail:** drjasar@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0002-0317-7552, 0000-0003-3291-8134, 0000-0003-1142-9411, 0000-0002-8178-0277, 0009-0004-6376-8399, 0000-0002-8178-0277.

Geliş tarihi: 11.08.2023

Kabul tarihi: 31.10.2024

DOI: 10.17517/ksutfd.1341433

GİRİŞ

Meme kanseri (MK) kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kadınlarda kansere bağlı ölümün en önde gelen nedenidir. Erken evre MK'de primer ve adjuvan tedavilerdeki gelişmelere rağmen hala birçok hastada uzak metastaz gelişmektedir. Özellikle son on yılda metastatik meme kanseri (MMK), tedavisinde kaydedilen önemli gelişmelere rağmen tam kür sağlanamayan bir hastalık olmaya devam etmektedir (1,2). Hormon reseptör (HR) pozitif tümörlerde birinci basamakta özellikle siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle medyan progresyonsuz sağ kalım (PFS) 24-28 aylara ve medyan genel sağ kalımda (OS) 5 yılı aşan sürelerle ulaşılmıştır (3,4,5). Human epidermal büyüme faktör-2 (HER2) pozitif tümörlerde yine medyan PFS 10-12 aylardan 18-20 aylara, medyan OS ise 20-25 aylardan 55-60 aylara kadar uzamıştır (6,7). Triple-negatif meme kanserinde (TNMK) ise medyan PFS immunoterapi alan hastalarda (PDL-1 pozitif hastalar) 5.5-6 aylardan 8-9 aylara, medyan OS ise 17-18 aylardan, 25-28 aya kadar uzamış olsa da istenen düzeyde iyileşme henüz elde edilememiştir (8,9). Bu değişiklikler, metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi seçeneklerine giderek daha fazla yansımaktadır. Biz de çalışmamızda kliniğimizde takipli metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamak tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 01.01.2011-31.12.2021 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümü dosya arşivlerinde meme kanseri olarak kayıtlı tüm olgular incelendi. Patoloji raporları, evreleme bilgilerine ulaşılamayan ve aktif takiplere devam etmeyen olgular dışlandı. Tanıda ya da takipte metastaz tespit edilen hastalardan çalışma kısıtlarına uyan 263 erişkin kadın olgu dâhil edildi. Değerlendirme için gerekli veriler hastane otomasyon sisteminden ve tıbbi onkoloji kliniği dosya arşivlerinden elde edildi.

İmmunohistokimyasal olarak östrojen reseptör (ER) veya progesteron reseptör (PR) %1 ve üzeri olgular HR+ ve HER2 durumu, 3+ veya HER2 2+ olup FISH (floresan in-situ hibridizasyon) pozitif olgular HER2+ olarak kabul edildi ve bu reseptör durumlarına göre dört moleküler grupta (HR+ HER2-, HR+ HER2+, HR- HER2+ ve HR- HER2-) incelendi. Olgular Amerikan kanser cemiyeti 8. (AJCC 8) TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. Birinci basamak tedaviler için hastalar hormonoterapi (CDK4/6 inhibitörü dışında bir hormonoterapi) alanlar, kemoterapi (KT) + hormonoterapi (HT) (sitotoksik kemoterapi başlanan ve devamında hormonoterapi kullanılan hastalar) alanlar, Anti-Her2 tedavi+KT+HT (Anti-Her2 tedaviye ek ola-

rak sitotoksik kemoterapi alıp idamede anti-Her2+HT tedavisi) alanlar, Anti-Her2+KT (anti-Her2 ile birlikte sitotoksik kemoterapi başlanıp progresyon yoksa idame anti-Her2 tedavi) alanlar, KT (sadece sitotoksik kemoterapi) alanlar ve CDK4/6 inhibitörü+HT (palbociclib veya ribociclib ile birlikte letrozol veya fulvestran hormonoterapisi) alanlar şeklinde 6 grupta kategorize edildi. Yanıt değerlendirme için RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors-solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri) 1.1 kriterleri kullanıldı. Tümöröl lezyonların tedavi ile tamamen kaybolması tam yanıt (CR),%30 ve üzerinde küçülmeler parsiyel yanıt (PR), parsiyel yanıt kadar küçülmemiş ancak progresif hastalık kadar da ilerlememiş olgular stabil hastalık (SD), en az %20 büyüme ya da yeni lezyon ortaya çıkması progresif hastalık (PD) olarak değerlendirildi. Birinci basamak tedavi başlanması sonrası hastalık progresyonuna kadar geçen süre progresyonsuz sağ kalım 1 (PFS1) olarak ve tanı tarihinden itibaren herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre genel sağ kalım (OS) olarak hesaplandı.

İstatiksel Analiz

İstatistik analizleri için SPSS (versiyon 26) programı kullanıldı. Çalışmada sonuçlara ait değişkenlerle ilgili ortalama, ortanca ve oranlar belirlenerek tanımlayıcı istatistik yapıldı. Sağ kalım analizleri için Log-rank testi ve Kaplan-Meier eğrileri kullanıldı. Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

263 metastatik meme kanseri kadın hastanın dâhil edildiği çalışmamızda ortalama yaş 54.3 (25-88) olup; medyan takip süresi 48.3 ay (IQR: 26.5-79.3) saptandı. 126 (%47.9) hastada de novo metastaz, 137 (%52.1) hastada ise takipte metastaz saptandı (**Tablo 1**). HR+ hasta sayısı 213 (%81), Her2+ hasta sayısı 74 (%28.1), triple-negatif hasta sayısı ise 25 (%9.5) olarak saptanmıştır (Tablo 1). En sık metastaz yeri 200 (%76) olgu ile kemik ve bunu takiben 134 (%51) olgu ile akciğer ve lenf nodu metastazları aynı sıklıkta, karaciğer metastazı ise 85 (%32.3) olguda saptandı (**Tablo 2**). Birinci basamakta uygulanan tedavilere göre ise sırasıyla, sadece HT alan 74 (%28.1) hasta, KT+HT alan 53 (%20.2), sadece KT alan 42 (%16.0), anti-Her2+KT alan 26 (9.9), anti-Her2 tedavi+KT+HT alan 25 (9.5) ve CDK4/6 inhibitörü+HT alan 19 (7.2) hasta mevcuttu (**Tablo 3**).

Hastaların birinci basamak tedavi cevapları; 39 (%14.8) hastada tam yanıt, 150 (%57) hastada parsiyel yanıt, 6 (%2.3) hastada stabil hastalık ve 35 (%13.3) hastada ise progresif hastalık şeklinde sonuçlandı (**Tablo 3**).

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri. N=263	
Tanı yaşı (min-max)	54.3 (25-88)
Vücut kütle indeksi (kg/m ²) (min-max)	30.5 (17.6-52.0)
Meme tarafı n (%)	
Sağ	139 (52.9)
Sol	120 (45.6)
Bilateral	4 (1.5)
Menopoz durumu n (%)	
Premenopozal	106 (40.3)
Postmenopozal	157 (59.7)
Histolojik tip n (%)	
İnvaziv duktal karsinom	232 (88.2)
İnvaziv lobüler karsinom	17 (6.5)
Mikst karsinom*	2 (0.8)
Diğer**	12 (4.5)
Hormon reseptör durumu n (%)	
Pozitif	213 (81)
Negatif	50 (19)
Her2 durumu n (%)	
Pozitif	74 (28.1)
Negatif	190 (71.9)
Üçlü negatiflik durumu n (%)	
Var	25 (9.5)
Yok	238 (90.5)
Moleküler gruplara göre dağılım n (%)	
HR+ Her2-***	164 (62.4)
HR+ Her2+	50 (19.0)
HR- Her2+	24 (9.1)
HR- Her2-	25 (9.5)
Tanıdaki evrelere göre dağılım n (%)	
Evre 1	16 (6.1)
Evre 2	58 (22.1)
Evre 3	63 (24.0)
Evre 4	126 (47.9)
Histolojik grade n (%)	
Grade 1	26 (9.9)
Grade 2	103 (39.2)
Grade 3	66 (25.1)
Ki67 n (%)	
<%15	39 (14.8)
≥%15	136 (51.7)
Son sağ kalım durumu n (%)	
Ex	152 (57.8)
Yaşıyor	111 (42.2)

*en az iki farklı histolojik tip barındıran tümörler

**medüller karsinom, müsinöz karsinom, metaplastik karsinom, papiller karsinom ve tübüler karsinom alt tiplerini içermektedir

***HR: hormon reseptör Her2: human epidermal growth faktör 2

Tüm popülasyonda medyan genel sağ kalım (OS) 74.7 ay saptanırken; HR(+) Her2(-) grupta 77.3 ay, HR(+) Her2(+) grupta 67.2 ay, HR(-) Her2(+) grupta 108.2 ay ve triple negatif grupta ise 55.9 ay (**Tablo 4**) olup sayısal fark olsa da moleküler alt gruplar arasında istatistiksel anlamlı OS farkı saptanmamıştır (p=0.42, **Şekil 1A**). Tüm grup için medyan birinci basamak PFS 12.2 ay olup; HR (+) Her2(-) grupta 12.7 ay, HR+ Her2(+) grupta 9.6 ay, HR(-) Her2(+) grupta 6.8 ay ve HR(-) Her2(-) grupta ise; 6.8 ay saptandı (**Tablo 4**). Gruplar arasında PFS açısından sayısal farklar saptansa da istatistiksel anlamlı değildi (p=0.35, **Şekil 1B**). Birinci basamak CDK4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alanlarda medyan OS'ye ulaşamadı, CDK4/6 inhibitörü dışı hormonoterapi alanlarda medyan OS 65.7 ay iken, KT+HT alanlarda 76.1 ay, sadece sitotoksik KT alanlarda 61.0 ay, anti-Her2 tedavi ile birlikte KT alanlarda 61.1 ay ve anti-Her2 tedavi+KT+HT alanlarda ise 81.2 ay olarak saptanmıştır (**Tablo 4**, p=0.025, **Şekil 1C**). Birinci basamak tedavilerin ikili karşılaştırmalarında OS' de CDK4/6 inh.+HT alan grup ile diğer tüm gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tümünde p<0.05) ancak diğer gruplar arasındaki ikili karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 5**).

Birinci basamakta uygulanan tedavi türüne göre en uzun PFS1, KT+HT grubunda (17.8 ay) saptanmışken, en kısa PFS1 ise sadece KT alan grupta (4.2 ay) saptanmıştır (**Tablo 4**, p=0.01, **Şekil 1D**). KT+HT alan grupta CDK4/6 inhibitörü+HT alanlara göre daha iyi PFS1 süresi saptandı (p=0.022) ancak OS'de ise CDK4/6 inhibitörü+HT alanlarda sağ kalım daha iyiydi (p=0.001) (**Tablo 5**). Sadece HT alanlar ile CDK4/6 inhibitörü+HT alanlar arasında PFS1' de anlamlı bir fark saptanmazken, OS ise CDK4/6 inhibitörü+HT alanlarda anlamlı olarak daha iyiydi (p=0.005) (**Tablo 5**).

TARTIŞMA

Hasta popülasyonunda saptanan HR+(%81) ve triple-negatiflik (%9.5) sıklıkları literatüre benzer saptanmıştır. Her2+'lığı ise %28 olup, beklenen sıklıktan biraz daha yüksek oranda (Her2+'lık oranı genellikle %15-20 arasında olduğu belirtilmektedir) saptanmıştır (10). Hasta moleküler grupları arasında beklenenden farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı genel sağ kalım farkı saptanmasa da; triple-negatif grupta diğer gruplara göre sayısal olarak daha kısa (55.9 ay) OS süresi saptanmıştır. Literatür ile kıyaslandığında ise TNMK'de erken nüks ya da de novo metastatik olgularda immunoterapilerin de tedavilere eklenmesiyle en iyi medyan OS süreleri elde edilmiş olsa da ancak 18 aylardan, 25-26 ay düzeyleri elde edilmiştir (8,9). TNMK'li hasta grubumuzda uzun OS elde edilmesinin nedeni de novo metastatik hasta

Tablo 2. Metastaz bölgelerinin görülme sıklıkları

		Kemik metastazı n (%)	Karaciğer metastazı n (%)	Akciğer metastazı n (%)	Lenf nodu metastazı n (%)	Beyin metastazı n (%)	Leptomeningeal metastaz n (%)
Metastaz	Yok	60 (22.8)	176 (66.9)	127 (48.2)	127 (48.2)	199 (75.6)	254 (96.6)
	Var	200 (76)	85 (32.3)	134 (51.0)	134 (51.0)	62 (23.6)	7 (2.7)
	Toplam	260 (98.9)	261 (99.2)	261 (99.2)	261 (99.2)	261 (99.2)	261 (99.2)
	Veri yok	3 (1.1)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
Genel toplam		263 (100)	263 (100)	263 (100)	263 (100)	263 (100)	263 (100)

Tablo 3. Hastaların tedavi özellikleri

N=263

Birinci basamak tedavi türü n(%)	
Hormonoterapi ⁺	74 (28.1)
KT+Hormonoterapi	53 (20.2)
Kemoterapi ⁺⁺	42 (16.0)
Anti-Her2 tedavi+KT+hormonoterapi	25 (9.5)
Anti-Her2+KT	26 (9.9)
CDK4/6+Hormonoterapi ⁺⁺⁺	19 (7,2)
Birinci basamak endokrin tedavi n(%)	
Tam±LHRH analogu [*]	32 (19.0)
Aİ±LHRH analogu ^{**}	111 (64.9)
Fulvestran	9 (5.3)
CDK4/6+Hormonoterapi	19 (10.8)
Birinci basamak anti-Her2 tedavi n(%)	
Trastuzumab	39 (60)
Trastuzumab+Pertuzumab	22 (33.8)
Diğer anti-Her2 ^{***}	4 (6.2)
Metastatik tedavi basamak sayısı n(%)	
1	113 (%43)
2	43 (%18.6)
3	25 (%9.5)
≥4	52 (19.9)
Birinci basamak tedavi yanıtları	
Tam yanıt (CR)	39 (17)
Parsiyel yanıt (PR)	150 (65.2)
Stabil hastalık (SD)	6 (2.6)
Progresif hastalık (PD)	35 (15.2)

+ hastalar tamoksifen±LHRH analogu, Aİ±LHRH analogu veya fulvestran almıştır.

++ hastalar paklitaksel, karboplatin+paklitaksel, kapesitabin, AC (doksorubisin+siklofosamid), CAF (siklofosamid+doksorubisin/epirubisin+flourourasil), gemsitabin, siplatin+ gemsitabin kullanmıştır.

+++ CDK4/6 inhibitörü olarak hastalar ribociclib veya palbociclib kullanmış olup, letrozol veya fulvestran ile kombine tedavi almışlardır.

*tam: tamoksifen, LHRH analogu: lüteinizan hormon releasing hormon analogu (hastalar goserelin ya da leuprolid kullanmıştır).

**Aİ=aromataz inhibitörü (hastalar letrozol, anastrozol ya da ekzemestan kullanmıştır).

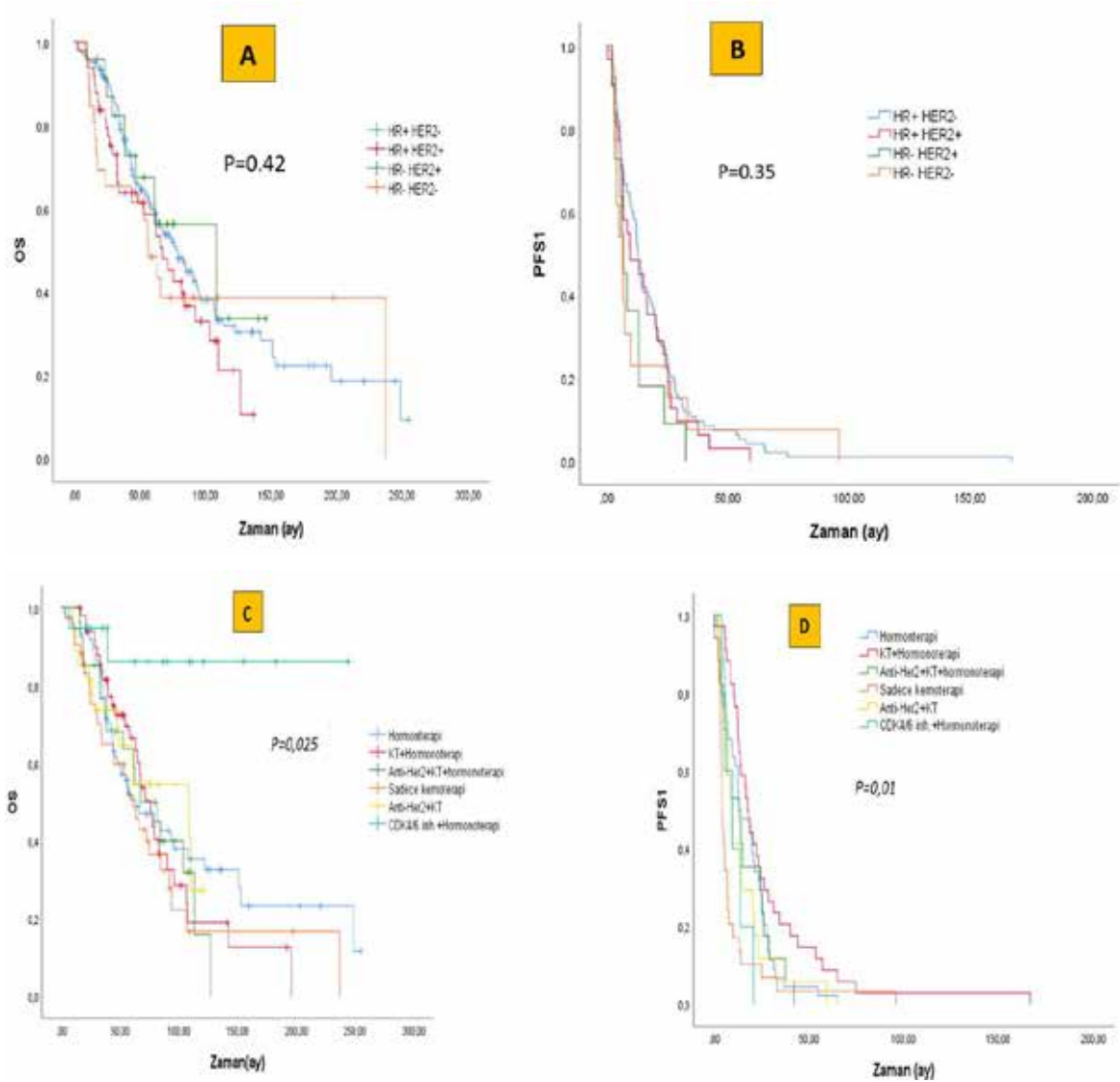
***2 hasta Trastuzumab emtansin (TDM-1) ve 2 hasta lapatinib+kapesitabin kullanmıştır.

Tablo 4. Hasta grupları ve birinci basamak tedavi türüne göre median PFS ve OS süreleri

Moleküler grup	PFS (ay) /olgu sayısı	OS (ay)/olgu sayısı	Birinci basamak tedavi türü	PFS (ay) /olgu sayısı	OS (ay)/olgu sayısı
HR+ Her2-	12.7 (92)	77.3 (94)	Hormonoterapi	12.6 (44)	65.7 (46)
HR+Her2+	9.6 (32)	67.2 (31)	KT+Hormonoterapi	17.8 (35)	76.1 (31)
HR- Her2+	6.8 (11)	108.2 (11)	Kemoterapi	4.2 (29)	61.0 (29)
HR- Her2-	6.8 (13)	55.9 (16)	Anti-Her2+KT+HT	13.0 (17)	81.2 (15)
Tüm grup	12.2 (148)	74.7 (152)	Anti-Her2+KT	8.4 (16)	61.1 (14)
			CDK4/6 inh.+HT	9.6 (5)	NR* (2)
			Tüm grup**	12.2 (146)	72.0 (137)

* NR: median OS ulaşamadı.

** 3 olgu birinci basamak tedavi olarak trastuzumab+hormonoterapi almıştır, sayı azlığı nedeniyle kategorize edilmedi.



Şekil 1. A. Moleküler gruplara göre hastaların genel sağ kalım (OS) eğrileri. B. Moleküler gruplara göre hastaların progresyonsuz sağ kalım(PFS1) eğrileri. C. Birinci basamak tedavi kategorisine göre hastaların genel sağ kalım (OS) eğrileri. D. Birinci basamak tedavi türüne göre hastaların progresyonsuz sağ kalım (PFS1) eğrileri

Tablo 5. Tedavi kategorilerinin ikili karşılaştırmalarının progresyonsuz sağ kalım (PFS1) ve genel sağ kalım (OS) için p değerleri

Tedavi kategorisi	Hormonoterapi		KT+HT		Anti-Her2+KT+HT		Sadece KT		Anti-Her2+KT		CDK4/6 inh.+HT	
	OS (p*)	PFS1(p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)	OS (p)	PFS1 (p)
Hormonoterapi			0.76	0.08	0.62	0.76	0.19	0.002	0.81	0.37	0.005	0.09
KT+HT	0.76	0.08			0.81	0.08	0.42	0.00	0.70	0.035	0.001	0.022
Anti-Her2+KT+HT	0.62	0.76	0.81	0.08			0.49	0.06	0.72	0.74	0.002	0.30
Sadece KT	0.19	0.002	0.42	0.00	0.49	0.06			0.21	0.13	0.001	0.41
Anti-Her2+KT	0.81	0.37	0.70	0.035	0.72	0.74	0.21	0.13			0.016	0.55
CDK4/6 inh.+HT	0.005	0.09	0.001	0.022	0.002	0.30	0.001	0.41	0.016	0.55		

*p değeri <0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı p değerleri koyu renkle yazılmıştır.

sayısının azlığı (26 olgunun 5'i) olabilir. De novo hastalarımız ayrı ele alındığında medyan OS 11.6 ay elde edilmiş olup literatüre kıyasla daha kısa, takipte metastaz olanlarda ise OS 55 aylarda olup literatüre göre uzun bir sağ kalım süresi elde edilmiştir (11). HR (-) Her2(+) grupta ise medyan OS 108.2 ay olup, bu grupta tanıda metastaz olanlarda medyan OS'ye ulaşılmadı, takipte metastaz gelişenlerde ise medyan OS 108.2 aydı, bu da Cleopatra çalışmasında (taksan+trastuzumab+pertuzumab kullanılmıştı) elde edilen 57 aylık medyan OS'nin belirgin üzerindeydi ve birçok hastamız, pertuzumab'a ulaşamamıştı ve bu grupta hastaların yarısına yakınında tanıda metastaz mevcuttu (11 hasta de novo metastaz, 13 hastada ise takipte metastaz). HR(+) Her2(+) grupta ise medyan OS 67 ay olarak saptanmış olup bu hastaların büyük çoğunluğunda tanıda metastaz mevcuttu (%57'sinde de novo metastaz mevcuttu) ve bu hastalara benzer özellikteki hastaların incelendiği Sysucc 002 çalışmasında (birinci basamakta, trastuzumab+KT alan hastalar ile trastuzumab+hormonoterapi alan hastalar kıyaslanmıştır) elde edilen 33 aylardaki medyan OS'ye göre belirgin uzundu (12). Uygulanan tedavilere göre ise incelendiğinde birinci basamak CDK4/6 inhibitörü alanlarda son yıllardaki çalışmalara benzer olarak henüz bir medyan OS'ye ulaşılmadı, anti-Her2 temelli tedavi alanlarda ise yeni tedavi seçeneklerinin artması ile birlikte bizim hastalarımızda da (61-82 ay) önemli sağ kalım süreleri elde edilmiştir (3-5).

Birinci basamak tedavilere gruplarına göre hormonoterapi alanlarda elde edilen PFS süresi (12.6 ay), Paloma 2, Monarch 2, Monarch 3, Monaleesa 3 ve Monaleesa 7 çalışmalarındaki kontrol kollarında (letrozol, Aİ/tam, NSAİ veya fulvestrant içeren kollar) elde edilen PFS süreleri ile benzerdi (3,4,5,13,14). CDK4/6 inhibitör temelli HT alan grupta ise birinci basamak PFS 9.6 ay olup, bu Paloma 3 çalışması (PFS 9.5 ay) ile benzer ancak Paloma 2 (PFS:24.8 ay), Monaleesa 2 (PFS:25.3), Monaleesa 3

(PFS:20.3 ay) ve Monaleesa 7 (PFS:23.8 ay) çalışmalarına göre ise daha kısa tespit edilmiştir (3,4,13,14,15). Bunun nedeni CDK4/6 inhibitörü alan hasta sayısının azlığı olabilir (19 hastanın 5'inde progresyon gelişmiştir). Paloma 2 çalışmasında, letrozole palbociclib eklemesi ile metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamakta letrozole göre daha iyi PFS elde edilmiştir, De Michele ve ark.'nın yaptığı ve çok merkezli, gerçek yaşam verilerinden elde edilen sonuçlara göre de birinci basamakta palbosiklib ile hem PFS hem de OS'de daha iyi sağ kalımlar elde edilmiştir (16,17). Paloma 1 çalışmasında ise numerik olarak daha iyi OS saptansa da istatistiksel anlamlı değildi (3). Monaleesa -2 çalışmasında letrozole ribosiklib eklenmesi ile birinci basamakta daha iyi PFS ve OS süreleri elde edilmiştir. Monaleesa-3 çalışmasında birinci basamakta fulvestrana ribociclib eklenen grupta da daha iyi OS süreleri elde edilmiştir (4,13). Çalışmamızda ise hasta sayısının azlığı nedeniyle palbosiklib ve ribosiklib alan hastalar ayrı şekilde analiz edilmedi. CDK4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alan grupta belirttiğimiz çalışmalardan farklı olarak, sadece hormonoterapi alanlar ile benzer PFS1 süreleri saptandı, OS için ise literatür verilerine benzer şekilde medyan sağ kalıma ulaşılmadı. KT+HT alan grupta ise CDK 4/6 inhibitörü temelli hormonoterapi alanlara göre, daha iyi PFS1 ancak daha kötü OS elde edilmesi, bu hasta grubundaki daha yaygın ve daha sık visseral metastaz nedeniyle ilk tedavi tercihi olarak kemoterapi seçilmesi ve buna bağlı iyi bir ilk yanıt ancak sonraki basamaklarda erken progresyonlar ile açıklanabilir.

Anti-Her2 temelli tedavi alan gruplarda ise birinci basamak PFS 8.4-13 aylarda saptanmış olup; bu olguların büyük kısmı sadece trastuzumab tedavisi almıştı ve benzer tedavileri alan hasta gruplarının (trastuzumab+kemoterapi veya trastuzumab taksan alan hastalar) alındığı farklı çalışmalarda elde edilen PFS (7.5-12.4 ay) ile benzerdi (6,7).

Sonuç olarak hasta moleküler grupları arasında PFS1 ve OS sürelerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Birinci basamak tedavilere göre ele alındığında PFS1 ve OS süreleri bakımında literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiş olup, Her2+ olguların çoğunda dönemin ilaca erişim şartları nedeniyle birçok hasta birinci basamakta sadece trastuzumab (%60'ı) almasına rağmen anti-Her2 tedavi alan hastalarda PFS1 süreleri literatür ile benzer, OS süreleri ise biraz daha uzundu. CDK4/6 inhibitörlerine ulaşmak ancak son yıllarda mümkün olması nedeniyle, bu ilaçların kullanıldığı hasta sayısı az olsa da sağ kalım süreleri bu ilaçların ilgili çalışmalarında elde edilenlere benzerdi. TNMK grubunsa hasta sayısının ise görece az olması nedeniyle bu grupta elde edilen sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması ve genellenmesi ile ilgili kısıtlılıktan bahsedilebilir.

Etik kurul onayı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 07.04.2023 tarih ve 2023/185 sayılı kararı ile bu çalışma için etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma 1975 Helsinki Bildirgesi'ne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

KAYNAKLAR

- Guarneri V, Conte P. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist*. 2009;14:645-656.
- Güth U, Elfgén C, Montagna G, Schmid SM. Long-term survival and cure in distant metastatic breast cancer. *Oncology*. 2019;97(2):82-93.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1925-1936.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. LBA17 Overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine. *Ann Oncol*. 2021; 32:S1290-S1291.
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:3638-3646.
- Baselga J, Cortés J, Kim S-B, et al., CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:109-119.
- Swain SM, Miles D, Kim S-B, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21: 519-530.
- Emens LA, Adams S, Barrios CH, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32:983-993.
- Cortés J, Cescon DW, Rugo HS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396:1817-1828.
- Miglietta F, Bottosso M, Griguolo G, Dieci MV, Guarneri V. Major advancements in metastatic breast cancer treatment: when expanding options means prolonging survival. *7(2):100409*. Epub 2022 Feb 26. Erratum in: *ESMO Open*. 2022;7(3):100472.
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:1475-1495.
- Hua X, Bi XW, Zhao JL, et al. Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). *Clin Cancer Res*. 2022 Feb 15;28(4):637-645.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, 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;36:2465-2472.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:904-915.
- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):425-439.
- Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, Finn RS, Slamon DJ, Martin M, Neven P, Shparyk Y, Mori A, Lu DR, Bhattacharyya H, Bartlett CHUANG, Iyer S, Johnston S, Ettl J, Harbeck N. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol*. 2018;29(4):888-894.
- DeMichele A, Cristofanilli M, Brufsky A, Liu X, Mardekian J, McRoy L, Layman RM, Emir B, Torres MA, Rugo HS, Finn RS. Comparative effectiveness of first-line palbociclib plus letrozole versus letrozole alone for HR+/HER2- metastatic breast cancer in US real-world clinical practice. *Breast Cancer Res*. 2021;23(1):37.