

Bölüm 15

ERKEN EVRE HER2/ NEU POZİTİF MEME KANSERİNDE ADJUVAN ANTİ-HER2 TEDAVİ

Şahin LAÇIN¹

GİRİŞ

Memem kanseri dünya genelinde görülen tüm kanser çeşitleri arasında en sık ikinci kanser çeşididir. Kadınlarda meme kanseri sıklık sırasına göre birinci sıradadır ve ayrıca gelişmemiş ülkelerde en çok ölüme neden olan kanser türüdür, yılda 324.000 ölüm ve toplam ölümlerin %14,3'ünü oluşturmaktadır. Meme kanserinin sıklık araştırmalarında 2012 yılında dünya genelinde tahmini yeni vaka sayısı 1.67 milyon olarak bulunmuş ve maalesef görülen vakaların çoğunluğunu daha az gelişmiş ülkelere bildirilenlerin oluşturduğu anlaşılmıştır. Meme kanseri insidansı bölgesel farklılık gösterir, örneğin Batı Avrupa da 100 binde 96 iken Orta Afrika ve Doğu Asya'da 100 bin de 27 olarak görülmektedir¹.

Meme kanseri kendi içinde heterojen bir hastalık olup farklı davranış eğilimi olan birbirinden farklı birçok biyolojik alt tipi içermektedir. Meme kanserinin bu alt tiplerden biride insan epidermal büyüme faktör 2 (HER 2) onkogeninde saptanan amplifikasyon veya aşırı ekspresyon içeren alt tiptir. Meme kanserli hastaların yaklaşık %15-20'sinde görülen bu genetik kusur, anti-HER2 tedavisinin olmadığı dönemlerde artmış hastalık nüksü ve hastalığa bağlı ölüm oranları nedeniyle kötü prognostik faktör olarak kabul edilmekteydi, ancak günümüzde gelişen anti-HER2 tedavileri nedeniyle pozitif prediktif faktör olarak ön plana çıkmaktadır².

Bu güne kadar HER2 pozitif meme kanserinin hem erken evre hem de ileri evrelerinde kullanılan anti-HER2 tedavisi hastalığın doğal seyrini değiştirme başarısı göstermiştir. Meme kanserinin HER2 pozitif alt grubunda tedavi endikasyonunun olduğu evrelerde anti-HER 2 tedavisi ile çok iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu tedavi seçenekleri ile yüksek sağkalım oranlarına ulaşılmış olsa da hastalığa bağlı ölümler yaşanmaya devam etmektedir, dolayısıyla bu alanda yoğun araştırma ve

¹ Dr., S.B.Ü. Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, sahin.lacin@hotmail.com

SONUÇ

Erken evre HER2 pozitif meme kanserinde birçok ajan ile çalışma yapılmış ve trastuzumab önemini korumaya devam etmektedir. Ancak hasta alt gruplarının belirlenmesi ve risk sınıflamasının yapılması çok önemli olup yeni ajanların adjuvan tedavi sürecine dahil edilmesi gerekmektedir (Tablo 2). Özellikle neratinib, pertuzumab, T-DM1 ajanları ile yapılan çalışmalar umut vaat etmekte olup erken evre HER2 pozitif meme kanserinin adjuvan tedavisinde yer alacaklardır.

Anahtar Kelimeler: HER2, meme kanseri, trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, T-DM1

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; **136**(5): E359-86.
2. Noone AM, Cronin KA, Altekruze SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; **26**(4): 632-41.
3. King CR, Kraus MH, Aaronson SA. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* 1985; **229**(4717): 974-6.
4. Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, et al. The ErbB-2/HER2 oncoprotein of human carcinomas may function solely as a shared coreceptor for multiple stroma-derived growth factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; **96**(9): 4995-5000.
5. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013; **31**(31): 3997-4013.
6. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; **344**(11): 783-92.
7. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**(16): 1673-84.
8. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014; **32**(33): 3744-52.
9. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**(16): 1659-72.
10. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2013; **382**(9897): 1021-8.
11. Joensuu H, Bono P, Kataja V, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab, as adjuvant treatments of breast cancer: final results of the FinHer Trial. *J Clin Oncol* 2009; **27**(34): 5685-92.
12. Pivrot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**(8): 741-8.
13. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; **235**(4785): 177-82.
14. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Puztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist* 2009; **14**(4): 320-68.

15. Delozier T, Switersers O, Genot JY, et al. Delayed adjuvant tamoxifen: ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial). *Ann Oncol* 2000; **11**(5): 515-9.
16. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; **14**(1): 88-96.
17. Burstein HJ, Sun Y, Dirix LY, et al. Neratinib, an irreversible ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; **28**(8): 1301-7.
18. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; **17**(3): 367-77.
19. Storniolo AM, Pegram MD, Overmoyer B, et al. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of lapatinib in combination with trastuzumab in patients with advanced ErbB2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**(20): 3317-23.
20. Korkaya H, Paulson A, Iovino F, Wicha MS. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion. *Oncogene* 2008; **27**(47): 6120-30.
21. Burris HA, 3rd, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol* 2005; **23**(23): 5305-13.
22. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol* 2016; **34**(10): 1034-42.
23. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; **377**(2): 122-31.
24. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019; **380**(7): 617-28.