

## Bölüm 23

# METASTATİK HORMON RESEPTÖRÜ POZİTİF HER-2 NEGATİF MEME KANSERİNDE HORMONAL TEDAVİ

Öztürk ATEŞ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Meme kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen kanserdir. Türkiye’de de meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup ortalama tanı yaşı 53’dür. Tanıda hastaların %11.5 metastatik olup metastatik hastalıkta 5 yıllık sağ kalım %24’dür<sup>1</sup>. Östrodiol premenopozal kadınlarda parafoliküler overlerden salgılanırken postmenopozal kadınlarda adrenal androjenlerden periferal dönüşüm ile oluşur. Hipotalamik GnRH hipofizde reseptörleri ile etkileşime girerek FSH ve LH salgılanmasına ve FSH ile overlerden östrodiol salgılanması olur. Hormonal tedavi ile primer tümör boyutunda azalma nüks riski azalması sağlanırken ayrıca metastatik hastalarda palyasyon sağlanmakta hastanın kemoterapiye kadar geçen zamanı uzamakta, hayat kalitesi artmaktadır.

Hastaların %5-10 kısmı de nova metastatik iken %30 kısmı erken evrede olup endokrin tedavi (ET) alırken metastatik olmaktadır. Endokrin tedavi kemoterapi (KT) göre daha az toksiktir. Metastatik meme kanserinde (MMK) visseral kriz dediğimiz nefes darlığı karaciğer fonksiyon test artışı gibi end organ yetmezliği bulguları yoksa ET KT ye tercih edilir. Bunların haricinde ET birçok çalışma ve meta analizle de gösterildiği üzere uzun dönem hastalık kontrolü ve ortalama sağkalım (OS) açısından KT’den daha az etkili değildir. Hedefli tedavinin ET eklenmesi de progresyona kadara geçen zaman (PFS) artışı sağlar.

Amerikan klinik onkoloji sempozyumu ve Amerikan patoloji kuruluna göre (ASCO/CAP) göre östrojen reseptörü (ER) %0-1 negatif olarak kabul edilirken ER %10 dan fazla olması pozitif olarak kabul edilir. ER %2-9 arası zayıf pozitif kabul edilir ama endokrin tedavi (ET) çok etkili değildir.

<sup>1</sup> Doç Dr., Dr. A. Y. Ankara Onkoloji EAH, dr.ozturkates@gmail.com

ile de kullanılabilir. Ayrıca everolimus ile AI veya tamoksifen kombinasyonu da ET tedavi sonrası progrese olmuş hastalarda bir opsiyondur.

Birinci basamakta CDK4/6 inhibitörleri sonrası progrese olan hastalarda tamoksifen-everolimus (TAMRAD), exemestan-everomimus (BOLERO-2), fulvestran-buparlisib (BELLE-2), fulvestran-palbosiklib (PALOMA-3), fulvestran-abemasiklib (MONARCH-2) veya klinik çalışmalar da birer tedavi seçeneği olabilir.

## SONUÇ

Hormon duyarlı MMK hastaların büyük kısmını oluşturmaktadır. Hedefli tedavilerin hormonal tedaviye eklenmesiyle hastalık progresyonuna kadar geçen zamanda ve bazı gruplarda da sağkalım faydası olmaktadır. Hangi hedefli tedavinin hangi hastalarda daha faydalı olacağını gösteren prediktif bir biyomarkır yoktur. Metastatik birinci hatta hangi tedavinin seçilebileceği doktora, hastanın tercihlerine, tümör yüküne ve hastalık biyolojisine bağlıdır. Son dönemde CDK inhibitörlerinin PFS ve OS katkısı da gösterildiği için uygun hastalarda CDK inhibitörlerinin kombinasyonda kullanılması uygundur.

İkinci basamak tedavide ilk basamakta CDK inhibitörleri kullanılmamış ise kullanılabilir. Yine fulvestran veya AI daha önce kullanılmamış ise kullanılabilir. Everolimus-exemestan kombinasyonu da tercih edilebilir. Ayrıca immunoterapinin CDK inhibitörleriyle kombine olarak devam eden bir çok klinik çalışması vardır. Yine ET altında hızlı progrese olan hastalarda kemoterapiyle de devam edilebilir.

**Anahtar kelimeler:** metastatik meme kanseri, endokrin tedavi,

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332
2. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(6):304-320. doi:10.1177/1758834015608993
3. Nagaraj G, Ma C. Revisiting the estrogen receptor pathway and its role in endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015. doi:10.1007/s10549-015-3316-4
4. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: A meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol.* 2001. doi:10.1200/JCO.2001.19.2.343
5. Buzdar AU, Robertson JFR, Eiermann W, Nabholz JM. An overview of the pharmacology and pharmacokinetics of the newer generation aromatase inhibitors anastrozole, letrozole, and exemestane. *Cancer.* 2002;95(9):2006-2016. doi:10.1002/cncr.10908
6. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival

- and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2101-2109. doi:10.1200/JCO.2003.04.194
7. Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JFR, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: Results of the tamoxifen or arimidex randomized group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol.* 2000. doi:10.1200/JCO.2000.18.22.3748
  8. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, 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):2997-3005. doi:10.1016/S0140-6736(16)32389-3
  9. Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline. *J Clin Oncol.* 2016. doi:10.1200/JCO.2016.67.1487
  10. J. B, P.-E. J, E.K. L, et al. FACT: An open-label randomized phase III study of fulvestrant and anastrozole in combination compared with anastrozole alone as first-line therapy for patients with receptor-positive postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012. doi:10.1200/JCO.2011.38.1095
  11. Mehta RS, Barlow WE, Albain KS, et al. Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(5):435-444. doi:10.1056/NEJMoa1201622
  12. Johnston SRD, Kilburn LS, Ellis P, et al. Fulvestrant plus anastrozole or placebo versus exemestane alone after progression on non-steroidal aromatase inhibitors in postmenopausal patients with hormone-receptor-positive locally advanced or metastatic breast cancer (SoFEA): A composite, multicentr. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):989-998. doi:10.1016/S1470-2045(13)70322-X
  13. C. F, B. O, L. K, et al. Plasma ESR1 Mutations and the treatment of estrogen receptor-Positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016. doi:10.1200/JCO.2016.67.3061
  14. S. C, D. C, W. H, et al. Prevalence of ESR1 Mutations in Cell-Free DNA and Outcomes in Metastatic Breast Cancer: A Secondary Analysis of the BOLERO-2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2016. doi:http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1279
  15. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev.* 1999;13(12):1501-1512. doi:10.1101/gad.13.12.1501
  16. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. breast cancer, locally advanced and metastatic First-line ribociclib + letrozole for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), advanced breast cancer (ABC). *Ann Oncol.* 2017. doi:10.1093/annonc/mdw435.03
  17. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
  18. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155
  19. KI P, HA BIII, Y I, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. Exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptor-positive breast cancer in BOLERO-2. In: *Clinical Breast Cancer.* ; 2013. doi:10.1016/j.clbc.2013.08.011
  20. J. B, S.-A. I, H. I, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045%2817%2930376-5
  21. Thorvaldsdóttir, H., Robinson, J. T., & Mesirov, J. P. (2013). Integrative Genomics Viewer (IGV): High-performance genomics data visualization and exploration. *Briefings in Bioinformatics*, 14(2) 178–192. <http://doi.org/10.1093/bib/bbs017>, Gao, J., Aksoy, B. A., Dogrusoz, U., Dresdner, G., Gross, B., Sumer, S. O., ... Schultz, N. (2013). Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Science Signaling* 6(269). <http://doi.org/10.1126/scisignal.1250891>

- org/10.1126/scisignal.2004088, The UniProt Consortium. (2015). UniProt: a hub for protein information. *Nucleic Acids Research*, 43(Database issue) D-12. <http://doi.org/10.1093/nar/gku98>, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013. doi:10.1126/scisignal.2004088
22. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA -Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019. doi:10.1056/nejmoa1813904
  23. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. *Eur J Cancer*. 2003;39(16):2318-2327. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556923>. Accessed June 7, 2019.
  24. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1664-1670. doi:10.1200/JCO.2007.13.5822
  25. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, et al. Final overall survival: fulvestrant 500 mg vs 250 mg in the randomized CONFIRM trial. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(1):djt337. doi:10.1093/jnci/djt337