

Bölüm 1

MEME KANSERİ ADJUVAN HORMONAL TEDAVİDE YENİLİKLER

Celal ALANDAĞ¹

GİRİŞ

Meme kanserinde adjuvan hormonal tedavi (AHT) hormon reseptörü (HR) pozitif hastalara verilmektedir. Hormon reseptör pozitifliği östrojen reseptörü (ER) veya progesteron reseptörü (PR)'nin % 1 veya daha fazla olması olarak tanımlanmaktadır. Meme kanseri moleküler veya genetik yöntemler ile çok geniş yelpazede sınıflandırılabilir. Tedavi seçimi ve prognoza ışık tutması açısından moleküler sınıflandırma yapılmıştır. Buna göre bazal-benzeri, luminal-A, luminal-B ve Her-2 zengin şeklinde 4 gruba ayrılmaktadır (Tablo 1). Bu gruplar HR, Her-2, nod pozitiflik oranı, grade, tümör büyüklüğü açısından farklılıklar göstermektedir. Fakat bu grupları keskin sınırlar ile ayırmak mümkün değildir. Örneğin bazal-like alt grubu genellikle tripl negatif meme kanserlerinden oluşmakla birlikte %10 oranında HR veya Her-2 pozitif olabilmektedir. Yine Her2-like grupta Her-2 %100 pozitif olmasına rağmen HR %50 oranında pozitif olmaktadır. Hormon reseptörü pozitiflik oranı en yüksek olan gruplar luminal-A ve luminal-B alt gruplarıdır ve %95'den fazladır. Luminal-A daha düşük greydlı, Her-2 pozitiflik oranı daha düşük ve tümör çapı daha küçük olmasına rağmen, luminal-B daha yüksek gradeli ve daha agresif seyretmektedir. Hormon reseptörü pozitif, Her-2 negatif grup tüm meme kanserinin %72'sini, HR ve Her-2 pozitif grup ise %10'unu oluşturmaktadır. Bu nedenle meme kanseri nedeni ile opere olan hastaların %80-85'i adjuvan hormonal tedaviye adaydır.

Östrojen hücre üzerine iki yolla etki etmektedir. Birincisi hücre sitoplazmasındaki ER'ne bağlanarak EGFR yolağının aktivasyonudur. İkincisi doğrudan DNA üzerindeki reseptörüne bağlanarak meme hücresi proliferasyon, invazyon ve sağkalımını arttırmaktadır. Tümör hücresinde bu yolaklarda aşırı aktivasyon olmaktadır.

Perimenopozal hastalarda OST'nin gerekli olmadığı hastalar şöyle sıralanmıştır; kemoterapi almayanlar, 5 yıl içinde menopoza girmesi beklenenler, Her-2 negatif, nod negatif, grad 1-2, hem ER hem PR > %50 pozitif, düşük ki-67 ve multi gen analizinde düşük riskli, luminal A tümörler.

Klavuzlara göre meme kanserinde AHT premenopozal hastalarda 5 yıl tamoksifen'e hasta seçimi yapılarak OST eklenmelidir. Beş yıl tamamlandığında hasta halen premenopozal ise 5 yıl daha tamoksifen veya tedavisiz takip önerilmiştir. Tamoksifen tedavisi sırasında veya tamamlandıktan sonra menopoza giren hastalarda ilave 5 yıl tamoksifen veya Aİ önerilmektedir ya da SOFT ve TEXT çalışmasında olduğu gibi doğrudan 5 yıl Aİ + OST önermektedir. Eğer hasta tanı anında postmenopozal ise AHT'ye Aİ ile başlanması önerilmektedir. Beş yıl Aİ alan hastalarda ilave 5 yıl daha Aİ verme seçeneği sunulmuştur. Eğer tedaviye tamoksifen ile başlandı ise 2-3 yıl tamoksifen sonrasında tedaviyi 5 yıla Aİ ile tamamlanması önerilmektedir. Aromataz inhibitörleri kullanması kontrendike olan hastalarda ve hasta kullanmak istemiyorsa 5 yıl veya 10 yıl tamoksifen kullanılabilineceği belirtilmiştir.

KAYNAKLAR

- Bellet, Meritxell, et al. "Twelve-month estrogen levels in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer receiving adjuvant triptorelin plus exemestane or tamoxifen in the Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT): The SOFT-EST substudy." *Journal of Clinical Oncology* 34.14 (2016): 1584.
- Blok, Erik J., et al. "Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer; results of the IDEAL trial (BOOG 2006-05)." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 110.1 (2017): dxj134.
- Coates, Alan S., et al. "Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98." *Journal of clinical oncology* 25.5 (2007): 486-492.
- Davies, Christina, et al. "Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial." *The Lancet* 381.9869 (2013): 805-816.
- Dowsett, M., Sestak, I., Regan, M. M., Dodson, A., Viale, G., Thürlimann, B., ... & Cuzick, J. (2018). *Integration of clinical variables for the prediction of late distant recurrence in patients with estrogen receptor-positive breast cancer treated with 5 years of endocrine therapy: CTS5. Journal of Clinical Oncology*, 36(19), 1941.
- Gnant, Michael, et al. "A prospective randomized multi-center phase-III trial of additional 2 versus additional 5 years of Anastrozole after initial 5 years of adjuvant endocrine therapy-results from 3,484 postmenopausal women in the ABCSG-16 trial." *Cancer Research*. VOL. 78. NO. 4. 615 Chestnut St, 17th Floor, Philadelphia, PA 19106-4404 USA: Amer Assoc Cancer Research, 2018.
- Goss, Paul E., et al. "Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17." *Journal of the National Cancer Institute* 97.17 (2005): 1262-1271.

- Gray, Richard G., et al. “aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer.” (2013): 5-5.
- Howlader, Nadia. “SEER cancer statistics review, 1975-2008.” http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/ (2011).
- Johnston, Stephen RD, and Belinda Yeo. “The Optimal Duration of Adjuvant Endocrine Therapy for Early Stage Breast Cancer—With What Drugs and for How Long?.” *Current oncology reports* 16.1 (2014): 358.
- Mamounas, Eleftherios P. “Adjuvant exemestane therapy after 5 years of tamoxifen: rationale for the NSABP B-33 trial.” *Oncology-Williston Park Then Huntington-* 15.5; Supp/7 (2001): 35-39.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), *Breast Cancer (version 1.2018)*. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
- Pan, Hongchao, et al. “20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years.” *New England Journal of Medicine* 377.19 (2017): 1836-1846.