

Meme Kanseri

S11

GBRCAM HR+/HER2- METASTATİK MEME KANSERİNDE CDK4/6 İNHİBİTÖRLERİNİN GERÇEK DÜNYA SONUÇLARI:TÜRK ONKOLOJİ GRUBU ÇALIŞMASI

Mustafa Seyyar¹, Ali Kalem², Mürsel Sali³, Berkan Karabuğa⁴, Taha Koray Şahin⁵, Ahmet Kürşat Dişli⁶, Alper Türkel⁷, Berkan Karadurmuş⁸, Ece Şahin Hafızoğlu⁹, Nilüfer Avcı¹⁰, İrem Bilgetekin¹¹, Naziyet Köse Baytemur¹¹, Esma Uğuztemur¹², Utku Oflazoğlu¹³, Hasibe Bilge Gür¹⁴, İlhan Hacıbekiroğlu¹⁴, Aysun Fatma Akkuş¹⁵, Sernaz Topaloğlu¹⁵, Ayberk Bayramgil¹⁶, Özgecan Dülger Kaya¹⁶, Melike Yazıcı¹⁷, Teoman Şakalar¹⁸, Seval Akay¹⁹, Nargiz Majidova²⁰, Murad Guliyev²¹, Özkan Alan²¹, Serkan Gülcü²², Tülay Eren²², Gökşen İnanç İmamoğlu²², Ali Kaan Güren²³, Osman Köstek²³, Ahmet Ünlü²⁴, Banu Öztürk²⁴, Esra Aydın²⁵, Shamkhal Safarov²⁶, Bekir Doğan²⁷, Mehmet Akif Tükenmez²⁸, Teyfik Demir²⁹, Elif Şahin³⁰, Engin Erdemoğlu³¹, Fatma Keskin Uzundere³², Osman Bütün³³, Bülent Karabulut³³, Mehmet Uzun³⁴, Tuba Baydaş³⁵, Elanur Karaman³⁶, Hacı Arak¹, Ferhat Ekinci⁹, Musa Barış Aykan⁸, İsmail Ertürk⁸, Deniz Can Güven⁵, Adem Deligönül³, Cengiz Karaçin⁴, Öztürk Ateş⁴, Mevlüde İnanç⁶, Havva Yeşil², Sercan Aksoy⁵, Tolga Köşeci³⁷, İlker Nihat Ökten³⁵, Hasan Çağrı Yıldırım³⁸, Devrim Çabuk¹⁷

¹Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Gaziantep

²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Gaziantep

³Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa

⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

⁵Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

⁶Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kayseri

⁷Eskişehir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Eskişehir

⁸Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

⁹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Manisa

¹⁰Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Radyoterapi Programı, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

¹¹Ankara Memorial Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

¹²Adıyaman Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Adıyaman

¹³İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

¹⁴Sakarya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Sakarya

¹⁵Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Edirne

¹⁶Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

¹⁷Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kocaeli

¹⁸Hg Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kahramanmaraş

¹⁹İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

²⁰Vm Medical Park Maltepe Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

²¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

²²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²³Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İstanbul

²⁴Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya

²⁵Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Rize

¹²⁶başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İst

¹²⁷bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İst

ⁿ²⁸trabzon Üniversitesi Kanuni Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tr

ⁿ²⁹ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, S

ⁱ³⁰kocaeli Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ko

¹³¹medical Park İstanbul Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İst

^{r32}dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Diyarbakır

^{r33}acıbadem Kent Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ◆

^{r34}tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ◆

¹³⁵istanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İst

ⁿ³⁶karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Tr

^{a37}çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği,

^{r38}ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, ◆

Amaç: HR+/HER2- metastatik meme kanserinde (MMK) CDK4/6 inhibitörleri standart tedavi olmasına rağmen, germline BRCA1/2 mutasyonu (gBRCAm) taşıyan hastalardaki etkinlikleri yeterince araştırılmamıştır (1). BRCA mutant tümörlerde RB1 ko-delesyonu, ESR1 mutasyon gelişimi ve non-luminal intrinsik alt tip zenginleşmesi CDK4/6 inhibitör direncine yol açabilir (2,3). Bu çalışmada, gBRCAm HR+/HER2- MMK hastalarında CDK4/6 inhibitör bazlı tedavinin gerçek dünya etkinliğini ve BRCA1 ile BRCA2 mutasyonları arasındaki farklılıkları değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Haziran 2020-Eylül 2025'te çok merkezli retrospektif kohortumuzda gBRCAm taşıyan ve CDK4/6 inhibitörü alan 121 HR+/HER2- MMK hastası değerlendirildi. Primer sonlanım noktaları progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalımı (OS). Sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Bağımsız prognostik faktörler tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile belirlendi.

Bulgular: Hastaların 30'u (%24.8) BRCA1, 88'i (%72.7) BRCA2, 3'ü (%2.5) dual BRCA1+2 mutasyonu taşıyordu. Tüm hastalarda medyan PFS 17 ay, OS 47 ay saptandı. BRCA1 mutantlarda medyan PFS 25 ay, BRCA2'de 14 ay olup anlamlıydı (p=0.013). Cox regresyon analizinde BRCA2, BRCA1'e kıyasla daha kısa PFS ile ilişkiliydi (HR 1.71, p=0.040). Medyan OS BRCA1'de 57 ay, BRCA2'de 49 ay idi. Ribosiklib ile palbosiklibe kıyasla sayısal olarak daha uzun PFS (17 vs 14 ay) ve OS (57 vs 35 ay) gözlemlendi. Birinci basamakta OS farkı anlamlılığa yaklaştı (p=0.050). Çok değişkenli analizde ECOG ≥1 (HR 1.84, p=0.010) ve fulvestrant temelli tedavi (HR 1.73, p=0.041) daha kısa PFS ile ilişkiliydi. OS için fulvestrant tek bağımsız faktördü (HR 2.38, p=0.008). Doz azaltımı %16.5, tedavi kesilmesi %2.5'inde gerekti.

Sonuç: gBRCAm taşıyan HR+/HER2- MMK hastalarında CDK4/6 inhibitör bazlı tedavi anlamlı etkinlik gösterdi. Çalışmamızın en önemli bulgularından biri BRCA1 mutantların BRCA2'ye göre belirgin üstün PFS göstermesiydi (25 vs 14 ay, p=0.040). Bu fark, iki mutasyon tipinin farklı biyolojik davranışlarını düşündürmektedir. Bulgularımız, meta-analizlerle uyumlu olarak (3), CDK4/6 inhibitörlerinin gBRCAm popülasyonunda etkili olmakla birlikte seçilmemiş HR+/HER2- MMK kohortlarına kıyasla daha sınırlı etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. BRCA2 mutant tümörlerde gözlenen kısa PFS, RB1/BRCA2 ko-delesyonuna bağlı direnç gelişimi ve endokrin direnç mekanizmalarının daha hızlı kazanılmasıyla açıklanabilir (4,5). Ribosiklib ile palbosiklibe kıyasla gözlenen sayısal OS avantajı (57 vs 35 ay), özellikle birinci basamakta (p=0.050), prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir. Performans durumu ve endokrin partner sağkalımı belirleyen önemli faktörlerdir. Bu veriler, gBRCAm HR+/HER2- MMK'de CDK4/6 inhibitörlerinin BRCA mutasyon tipine göre farklı etkinlik gösterebileceğini ve PARP inhibitörleri ile optimal tedavi sıralamasının biyobelirteç odaklı stratejilerle kişiselleştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : BRCA mutasyonu, CDK4/6 inhibitörleri, hormon reseptörü pozitif, metastatik meme kanseri, palbosiklib, ribosiklib, gerçek dünya verisi

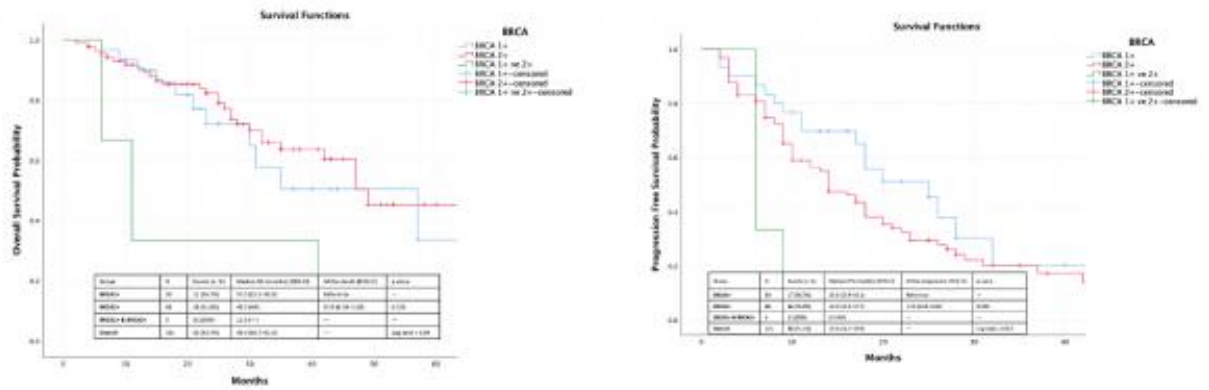
Kaynakça :

1. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719-729.
2. Safonov A, Bandlamudi C, de Stanchina E, et al. Comprehensive genomic profiling of patients with breast cancer identifies germline-somatic interactions mediating therapy resistance. Cancer Discov. 2023;13(11):2368-2385.

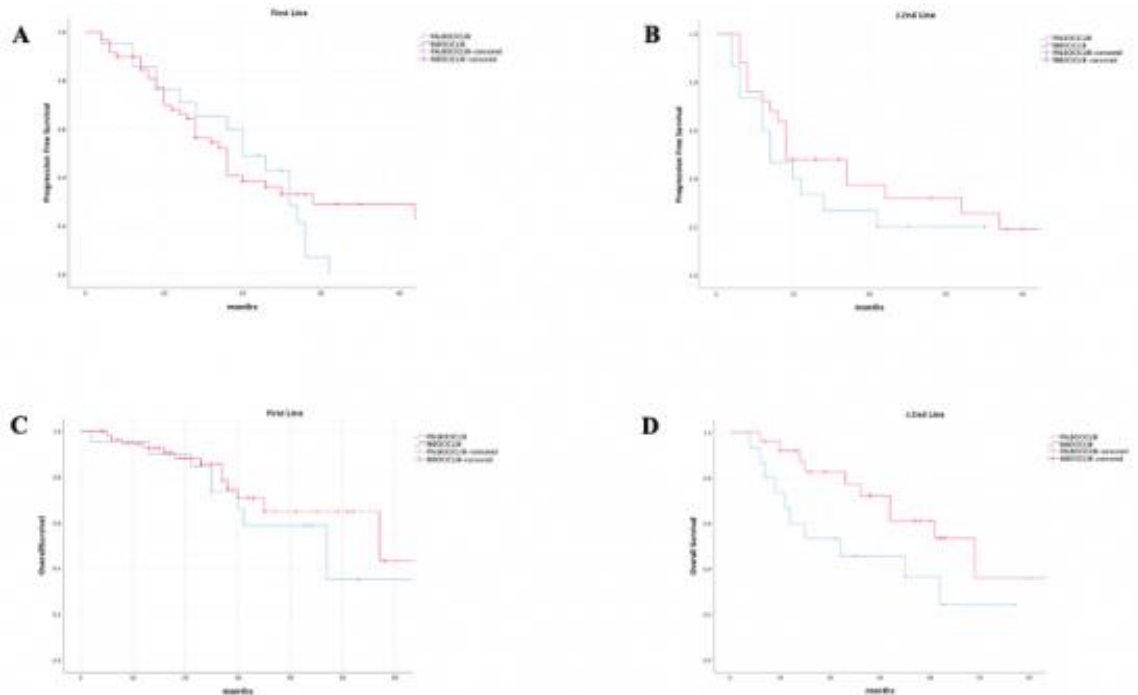
3. Bottosso M, Mosele F, Petracci E, et al. Efficacy of CDK4/6 inhibitors in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced breast cancer and germline BRCA1/2 pathogenic variants: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2024;196:113449.
4. Frenel JS, Carreira S, Goodall J, et al. Serial next-generation sequencing of circulating cell-free DNA evaluating tumor clone response to molecularly targeted drug administration. *Clin Cancer Res*. 2015;21(20):4586-4596.
5. Rodriguez AA, Zuo Z, Chen J, et al. Intrinsic subtype and therapeutic response among HER2-positive breast cancers from the TBCRC 005 trial. *NPJ Breast Cancer*. 2020;6:15.

Resimler :

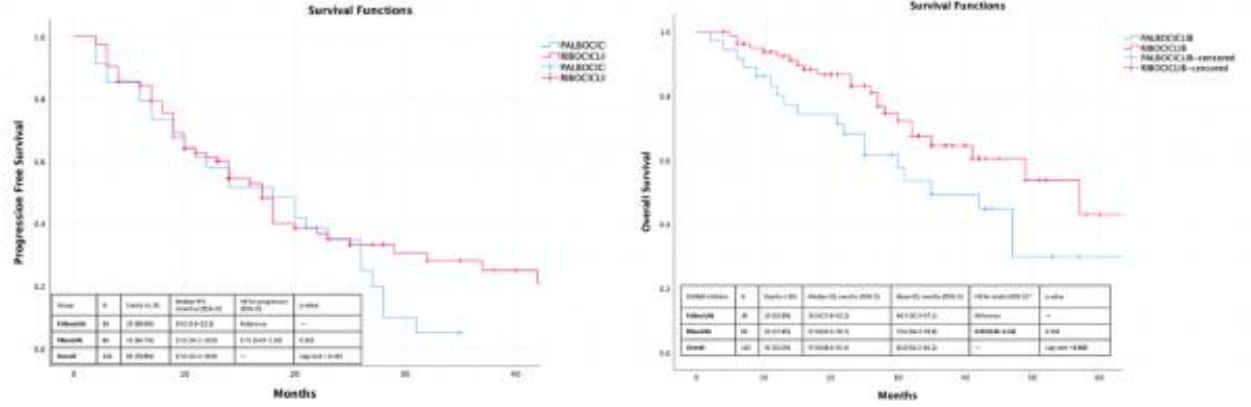
Resim Açıklaması: BRCA Mutasyon Tipine Göre Sağkalım Sonuçları



Resim Açıklaması: CDK4/6 İnhibitör Tipinin Birinci ve Sonraki Basamaklarda Sağkalıma Etkisi



Resim Açıklaması: CDK4/6 İnhibitör Tipine Göre Sağkalım Sonuçları



Tables :

BRCA Durumuna Göre Başlangıç Klinik ve Patolojik Özellikler

	Tüm hastalar	BRCA1	BRCA2	BRCA1+2	p
Yaş	44	45	44	37	0.186
Menapoz Durumu					
Premenapozal	69 (%57.0)	16 (%53.3)	51 (%58.0)	2 (%66.7)	0.905
Postmenapozal	45 (%37.2)	12 (%40.0)	32 (%36.4)	1 (%33.3)	0.905
Erkek	7 (%5.8)	2 (%6.7)	5 (%5.7)	0 (0.0%)	0.905
ECOG					
0	71 (%58.7)	18 (%60.0)	50 (%56.8)	3 (%100.0)	0.816
≥1	50 (%41.3)	12 (%40.0)	38 (%43.2)	0 (0.0%)	0.816
Hastalık prezentasyonu					
De-novo metastatik	54 (%46.6)	13 (%43.3)	40 (%45.5)	1 (%33.3)	1.00
Rekürren	67 (%55.4)	17 (%56.7)	48 (%54.5)	2 (%66.7)	1.00
Histoloji					
Duktal	113 (%93.4)	29 (%96.7)	82 (%93.2)	2 (%66.7)	0.678
Lobuler	8 (%6.6)	1 (%3.3)	6 (%6.8)	1 (%33.3)	0.678

Viseral metastaz	53 (%43.8)	13 (%43.3)	40 (%45.5)	0 (%0.0)	1.00
Kemik metastazı	87 (%71.9)	21 (%70.0)	64 (%72.7)	2 (%66.7)	0.820
Karaciğer metastazı	25 (%20.7)	7 (%23.3)	18 (%20.5)	0 (%0.0)	0.794
CDK4/6 inh. sırası					
1. sıra	81 (%66.9)	17 (%56.7)	62 (%70.5)	2 (%66.7)	0.212
≥2. sıra	40 (%33.1)	13 (%43.3)	26 (%29.5)	1 (%33.3)	0.212
CDK4/6 inh.					
Ribosiklib	84 (%69.4)	17 (%56.7)	65 (%73.9)	2 (%66.7)	0.098
Palbosiklib	36 (%29.8)	13 (%43.3)	22 (%25.0)	1 (%33.3)	0.098
Abemasiklib	1 (%0.8)	0 (%0.0)	1 (%1.1)	0 (%0.0)	0.098
Endokrin tedavi					
Letrozol	84 (%69.4)	17 (%56.7)	62 (%70.5)	2 (%66.7)	0.098
Fulvestrant	37 (%30.6)	13 (%43.3)	23 (%26.1)	1 (%33.3)	0.098

BRCA Mutasyon Durumuna Göre Klinik Sonuçlar

	Tüm Hastalar	BRCA1	BRCA2	BRCA1+2	p
En iyi yanıt					
CR	15 (%12.4)	6 (%20.0)	9 (%10.2)	0 (%0.0)	0.37
PR	69 (%57.0)	17 (%56.7)	50 (%56.8)	2 (%66.7)	0.37
SD	16 (%13.2)	4 (%13.3)	11 (%12.5)	1 (%33.3)	0.37
PD	21 (%17.4)	3 (%10.0)	18 (%20.5)	0 (%0.0)	0.37
ORR (CR+PR)	84 (%69.4)	23 (%76.7)	59 (%67.0)	2 (%66.7)	0.34
CBR (CR+PR+SD)	100 (%82.6)	27 (%90.0)	70 (%79.5)	3 (%100.0)	0.18
Progresyon, n (%)	86 (%71.1)	17 (%56.7)	66 (%75.0)	3 (%100.0)	0.38
Medyan PFS, ay	17	25	14	6	0.013

Medyan OS, ay	47	57	49	11	0.016
Doz azaltımı, n (%)	20 (%16.5)	3 (%10.0)	17 (%19.3)	0 (%0.0)	0.23
YE nedeniyle tedavi kesilmesi, n (%)	3 (%2.5)	0 (%0.0)	3 (%3.4)	0 (%0.0)	0.55