

HR+ HER2-LOW MEME KANSERİNDE CDK4/6 İNHİBİTÖRÜ : KLİNİK YANITLAR VE SONRAKİ TEDAVİ BASAMAKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Haluk Yücel¹, Lamia Şeker Can², Mehmet Ömür Tekin³, Maral Martin Mıldanoğlu¹, Ebru Engin Delipoyraz¹, Ahmet Bilici¹

¹Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji

²Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji

³Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji

Giriş: Hormon reseptörü (HR) pozitif, HER2-low MMK, biyolojik özellikleri ve tedaviye yanıt dinamikleri açısından heterojen bir hastalık grubunu temsil etmektedir. CDK4/6 inhibitörleri, endokrin tedavi ile kombinasyon halinde bu alt tipte birinci ve sonraki basamaklarda PFS ve OS anlamlı ölçüde uzatarak standart tedavi yaklaşımının temelini oluşturmuştur. Bununla birlikte, HER2-low ekspresyonunun prognostik ve prediktif rolü ile CDK4/6 inhibitörü sonrası optimal tedavi sıralamasına ilişkin veriler halen gelişmektedir. Bu bağlamda, klinik yanıtların ve sonraki tedavi basamaklarının değerlendirilmesi, hasta yönetiminde rasyonel ve bireyselleştirilmiş kararların alınmasına katkı sağlamaktadır.

Yöntem ve bulgular: Çalışmaya ilk tanı biyopsisinde veya metastatik evrede HER2 low olduğu saptanan 3ü erkek, 99'u kadın toplam 102 hasta dahil edildi. %72 duktal karsinom, %16 lobuler karsinom, %57 postmenopozal , %43 premenopozal idi. İlk tanıda HER2 1+ 52 hasta, HER2 2+, 28 hasta bulunurken , metastatik evrede HER2 1+ 51, HER2 2+ 38 hasta saptandı. 72 hastada CDK 4/6 inhibitörü altında progresyon görüldü ve 66'sında ileri basamak tedavi verildi. 37 hastada grade 3-4 ve g2 persistan AE nedeniyle doz azaltımı uygulanmış veya ilaç kesilmişti. %28 hastada komplet yanıt ,%55 parsiyel yanıt ,%11 ise erken progresif hastalık saptandı. 48 hastada (%47,1) ölüm gözlemlendi. Tüm grupta medyan (OS) 48,3 ay olarak saptanmıştır.

Klinikopatolojik özellikler değerlendirildiğinde genel sağkalım açısından anlamlı fark izlenmemiştir . Beyin metastazlı hastalarda olay oranı yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı bir sağkalım farkı gösterilememiştir. Post-CDK4/6 tedavi gruplarına göre yapılan (PFS) analizinde tedavi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,006)

En uzun medyan PFS süresi HER2 hedefli tedavi alan hastalarda (26,8 ay) gözlenirken, bunu everolimus (17,5 ay) ve endokrin kombinasyon tedavileri izlemiştir. Kemoterapi ve alpelisib gruplarında daha kısa PFS süreleri izlenmiştir. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde post-CDK4/6 tedavilerden alpelisib progresyon açısından bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (HR=2,979; p=0,013)

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda post-CDK4/6 tedavi seçiminin PFS ve OS üzerinde anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Everolimus ve paklitaksel gruplarında daha uzun medyan sağkalım süreleri gözlenmiş olmakla birlikte, grup büyüklüklerinin dengesizliği ve hasta seçimi olasılığı nedeniyle bu bulgular dikkatli yorumlanmalıdır. Özellikle progresyonda HER2 3+ saptanarak hedefli tedavi alan hastalarda ise daha uzun PFS süreleri elde edilmiştir. CDK4/6 inhibitörü sonrası tedavi sekansı prognostik önem taşımakta ve tedavi kararlarının biyolojik alt gruplara göre bireyselleştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

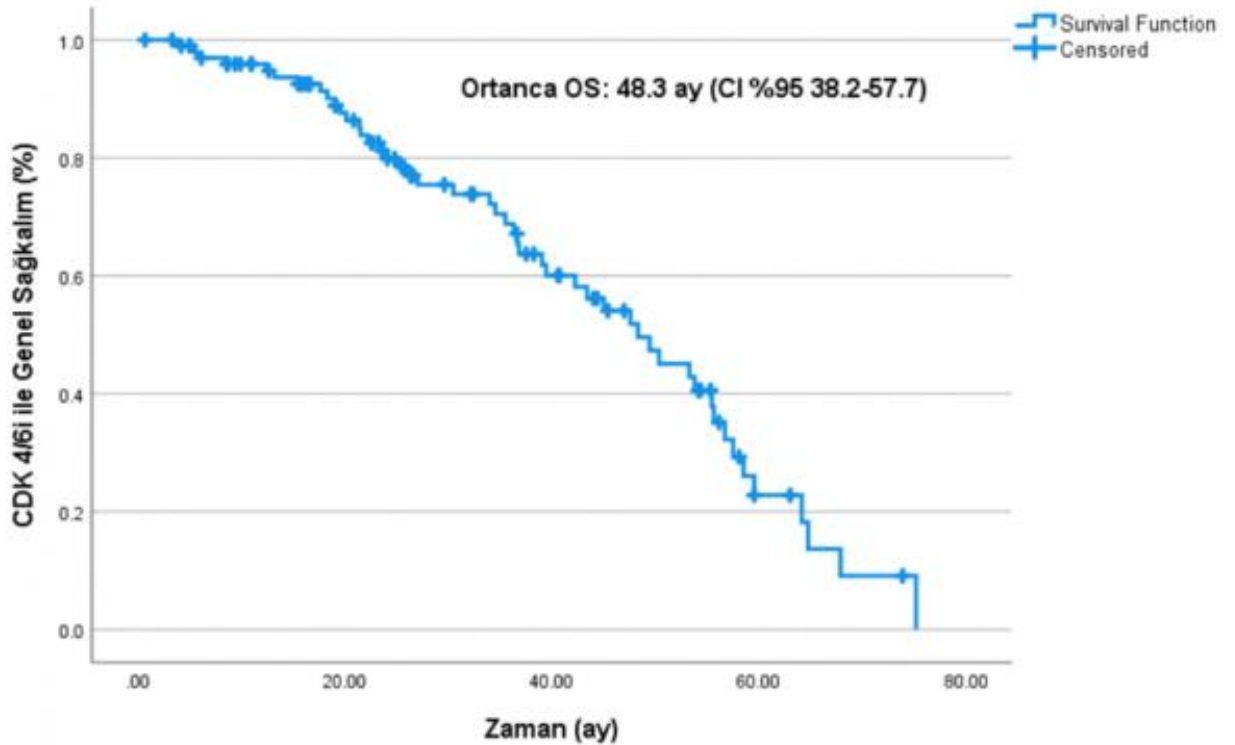
Anahtar Kelimeler : HER2-low, HR pozitif, CDK4/6 inhibitörü, ikinci basamak ,etkinlik

Kaynakça :

- 1) Cazzaniga, M. E., et al. "Second-line therapies after CDK4/6 inhibitor failure in HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer patients: real-world data from the HERMIONE-13 study." ESMO Real World Data and Digital Oncology 11 (2026): 100665.
- 2) Guven, Deniz Can, and Taha Koray Sahin. "The association between HER2-low status and survival in patients with metastatic breast cancer treated with Cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors: a systematic review and meta-analysis." Breast Cancer Research and Treatment 204.3 (2024): 443-452.
- 3)Molinelli, Chiara, et al. "The journey of patients affected by metastatic hormone receptor-positive/HER2-negative breast cancer from CDK 4/6 inhibitors to second-line treatment: a real-world analysis of 701 patients enrolled in the GIM14/BIOMETA study." European Journal of Cancer 213 (2024): 115113.

Resimler :

Resim Açıklaması: tüm popülasyonda genel sağkalım



Tables :

Hasta Karakteristikleri

Özellikler	n(toplam=102)	%(100)
Kadın	99	97.1
Erkek	3	2.9
Premenopoz	44	43.1
Postmenopoz	58	56.9
Duktal karsinom	72	70.6
Lobuler karsinom	16	15.7
İlk tanıda HER2 1+	52	51
İlk tanıda HER2 2+(ISH-)	28	27.5
Metastatik HER2 1+	51	50
Metastatik HER2 2+(ISH -)	38	37.3
Nüks-metastatik	49	48
Denovo-metastatik	53	52
Adjuvan Kemoterapi	13	12.7
Neoadjuvan Kemoterapi	34	33.3
ECOG 0	68	66.7
ECOG 1	33	32.4
Beyin met	11	10.8
Karaciğer met	34	33.3
Akciğer met	43	42.2
Kemik met	80	78.4
1.basamakta CDK4/6 -	59	57.8
2.basamakta CDK4/6 -	21	20.6
3.basamakta CDK4/6 -	22	21.6

palbosiklib	28	27.5
ribosiklib	73	71.6
abemasiklib	1	1

Hasta Karakteristikleri

Özellikler	n(toplam=102)	%(100)
CDK altında progresyon varlığı	72	70.6
Karaciğer progresyonu	39	38.2
Akciğer progresyonu	11	10.8
Non-visseral progresyon	14	13.8
Grade 3-4 yan etki	23	22.5
Doz azaltımı	32	31.4
CDK4-6 ilaç kesilme	3	2.9
Komplet yanıt	28	27.5
Parsiyel yanıt	56	54.9
Progrese yanıt	11	10.8
pik3ca mutasyonu	14	13.7
brca 1/2 mutasyonu	8	7.8

CDK4/6 (-) sonrası tedaviler

Tedavi Türü	n(toplam=66)	%	mPFS(ay)	mOS(ay)
Everolimus	16	24	17.5	67.9
Alpelisib	3	4.5	10.1	25.1
Paklitaksel	17	26	11.6	59.5
Diğer Kemoterapiler	23	35	9.4	30.5
Diğer Endokrin tedavi	4	6	16.5	55.4

HER2 hedefli tedavi	3	4.5	26.8	57.5
---------------------	---	-----	------	------