

Meme Kanseri

CDK4/6 İNHİBİTÖRÜ RİBOSİKLİB TEDAVİSİ SIRASINDA ORTAYA ÇIKAN HEPATİK VENO-OKLÜZİV HASTALIK: NADİR BİR KLİNİK TABLO

Ece Ulukal Karancı¹, Armağan Günel², Ahmet Şükrü Alparslan³, Banu Öztürk¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Giriş-Amaç

AMAÇ

Bu olgu sunumunun amacı, CDK4/6 inhibitörü ribosiklib tedavisi sırasında geliştiği düşünülen hepatik veno-oklüziv hastalığın (sinüzoidal obstrüksiyon sendromu), metastatik meme kanserinde karaciğer metastazını taklit edebilen nadir fakat klinik açıdan önemli bir yan etki olarak ayırıcı tanıdaki önemini vurgulamaktır.

GİRİŞ

Hormon reseptörü pozitif, HER2-negatif metastatik meme kanserinde CDK4/6 inhibitörleri ile kombine endokrin tedaviler, progresyonsuz ve genel sağkalımı anlamlı şekilde artırarak standart birinci basamak yaklaşımı oluşturmuştur. Ribosiklib, bu hasta grubunda etkinliği ve genel olarak iyi tolere edilen güvenlik profili ile öne çıkmaktadır. En sık bildirilen yan etkiler nötropeni, QT uzaması ve transaminaz yüksekliği olup, ciddi hepatik vasküler toksisiteler oldukça nadirdir.

Hepatik veno-oklüziv hastalık, sinüzoidal endotelial hasar ve santral ven tıkanıklığı ile karakterize olup, klasik olarak hematopoetik kök hücre nakli sonrası görülmekle birlikte, son yıllarda bazı kemoterapötik ve hedefe yönelik ajanlarla ilişkili olgular tanımlanmaya başlamıştır.

OLGU

Otuz iki yaşında, premenopozal kadın hasta, de-novo yaygın kemik metastatik meme kanseri tanısı aldı. Meme biyopsisinde invaziv duktal karsinom saptandı (ER %100, PR %95, HER2 IHC 0, Ki-67 %30, PD-L1 TPS <%1). Germline genetik analizde BRCA1/2 negatif, ATM mutasyonu pozitif idi.

Birinci basamak metastatik tedavi olarak ribosiklib 600 mg, letrozol, goserelin asetat ve denosumab başlandı. Tedavinin dördüncü ayında yapılan değerlendirmede kemik metastazlarının tam yanıtı olduğu izlendi. Ancak kontrastlı abdominal görüntülemelerde karaciğerde 5,5 cm çapında, kontrast tutmayan yeni bir kitle lezyonu saptandı. Sistemik yanıt ile uyumsuz bu bulgu üzerine yapılan karaciğer biyopsisinde malignite saptanmadı; histopatolojik bulgular hepatik veno-oklüziv hastalık ile uyumlu olarak raporlandı.

TARTIŞMA

Bu olgu, CDK4/6 inhibitörü tedavisi altında radyolojik olarak progresyonu düşündüren ancak malignite içermeyen hepatik lezyonların ayırıcı tanısında veno-oklüziv hastalığın mutlaka göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir. Literatürde ribosiklib ve diğer CDK4/6 inhibitörleri ile ilişkili sinüzoidal obstrüksiyon sendromu olguları oldukça sınırlı sayıdadır. Ayrıca, hastada saptanan germline ATM mutasyonu, DNA hasar yanıtı ve hücrel stres mekanizmaları üzerinden endotelial toksisiteye yatkınlık açısından potansiyel bir rol oynayabilir; ancak bu ilişki henüz net değildir ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Ribosiklib ilişkili hepatik veno-oklüziv hastalık, nadir görülmekle birlikte klinik kararları doğrudan etkileyebilecek önemli bir tablodur. Sistemik olarak yanıtı hastalarda ortaya çıkan atipik hepatik lezyonlarda erken histolojik doğrulama, yanlış progresyon değerlendirmesi ve gereksiz tedavi değişikliklerini önlemek açısından kritik öneme sahiptir.

32 yaşındaki premenopozal kadın hasta, de novo kemik metastazlı, HR+ [ER (Estrogen Receptor / Östrojen Reseptörü) %100, PR %95] ve HER2-negatif [IHC (Immunohistochemistry / İmmünohistokimya) 0] invaziv duktal karsinom tanısı aldı. Ki-67 proliferasyon indeksi %30 idi. Germ line genetik testlerinde BRCA1/2 (Breast Cancer Gene 1 ve 2) negatif saptanırken, patojenik bir ATM mutasyonu tespit edildi. Hastanın özgeçmişinde kronik karaciğer hastalığı, alkol kullanımı, uyuşturucu kullanımı veya hepatotoksik bitkisel ürün kullanım öyküsü yoktu.

Hasta, birinci basamak tedavi olarak Goserelin asetat (ovaryan supresyon), Letrozol (2.5 mg/gün) ve Ribosiklib (600 mg/gün; 3 hafta al/1 hafta ara döngüsüyle) kombinasyon tedavisine başladı. Kemik koruyucu olarak Denosumab eklendi. Tedavi başlangıcında karaciğer enzimleri ve batin görüntülemesi tamamen normaldi.

Klinik Seyir ve Radyolojik Bulgular

Ribosiklib tedavisinin dördüncü döngüsünden sonra yapılan değerlendirmede, kemik metastazlarında tam metabolik ve radyolojik yanıt izlendi. Ancak batin MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)'de, karaciğer sol lobunda (Segment 2-3) yerleşimli, yaklaşık 5.5 cm boyutunda, yeni gelişen, kontrastlanmayan fokal bir lezyon saptandı (Şekil 3).

Radyolojik olarak lezyon; T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hafif hiperintens izlendi. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DWI - Diffusion Weighted Imaging) metastazlar için tipik olan belirgin difüzyon kısıtlılığı izlenmedi. Bu bulgular, lezyonun tipik bir metastazdan ziyade vasküler veya iskemik bir süreci temsil edebileceğini düşündürdü.

Tanısal Yaklaşım

5.5 cm (santimetre)'lik bu yeni lezyona rağmen hastanın karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal sınırlardaydı. Viral hepatitler ve otoimmün markerlar negatifti. Tedaviye sistemik yanıt varken karaciğerde radyolojik “yeni kitle” görünümü (klinik-radyolojik uyumsuzluk) nedeniyle, metastaz şüphesini dışlamak için perkütan karaciğer biyopsisi yapıldı.

Patolojik Tanı

İlk biyopsi materyalinde tümör hücresi görülmedi. Bunun yerine, perivenüler alanda sinüzoidal dilatasyon, konjesyon ve hepatositlerde atrofi izlendi (Şekil 2). Bu bulgular Sinüzoidal Obstrüksiyon Sendromu ile uyumluydu.

Klinik takibe alınan hastanın 3 ay sonraki kontrol görüntülemesinde lezyonun sebat etmesi üzerine, örnekleme hatası şüphesini gidermek için ikinci bir biyopsi yapıldı. İkinci biyopside de malignite izlenmedi; sinüzoidal konjesyon ve fokal parankimal kollaps bulguları teyit edildi (Şekil 1).

Hastanın nedensellik değerlendirmesinde RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) skoru (**12**); semptomların ortaya çıkış süresinin tedaviyle uyumu (+2), Ribosiklib'in literatürde tanımlı hepatotoksisite potansiyeli (+2) ve viral/otoimmün diğer nedenlerin tam olarak dışlanması (+2) parametreleri üzerinden toplam 6 puan (Muhtemel/Probable grupta) olarak hesaplandı. Tedaviye devam edildiği için 'dechallenge' (ilacın kesilmesi sonrası iyileşme) kriterinden puan alınamadı. Ribosiklib'in bu tabloya neden olduğu düşünülmekle birlikte, hastanın mükemmel sistemik yanıtı, karaciğer enzimlerinin normal seyretmesi ve karaciğer yetmezliği bulgularının (asit, sarılık, koagülopati) olmaması nedeniyle, yakın takip altında tedaviye aynı dozda devam edilmesi kararı alındı. Takip süresince karaciğer lezyonu stabil kaldı ve herhangi bir klinik bozulma gözlenmedi.

Bu vaka, Ribosiklib kullanımına bağlı gelişen SOS tablosunun, klasik hepatotoksisite bulguları olmaksızın ve karaciğer metastazını taklit eden fokal bir kitle şeklinde ortaya çıkabileceğini göstermesi açısından önemlidir.

CDK4/6 inhibitörlerine bağlı karaciğer hasarı genellikle hepatosellüler tiptedir ve hepatosit nekrozuna bağlı enzim yüksekliği ile kendini gösterir (**7**). Ancak SOS, birincil olarak sinüzoidal endotel hücrelerinin hasarıdır. Endotel hasarı sonucu sinüzoidler tıkanır ve konjesyon gelişir; ancak hepatositler uzun süre bütünlüğünü koruyabilir (**13, 14**). Bu durum, radyolojik olarak belirgin bir lezyon (konjesyon alanı) varken, neden kana enzim sızıntısı

(ALT/AST artışı) olmadığını açıklar. Klinisyenler için bu durum büyük bir tuzaktır; çünkü "normal enzimler" genellikle karaciğer hasarını dışlamak için kullanılır.

Vakamızda lezyonun yaygın bir parankim hastalığı yerine 5.5 cm'lik tümöral bir kitle gibi görünmesi (fokal SOS), özellikle Oksaliptin kullanan kolorektal kanser hastalarında tanımlanmış bir fenomendir (**15, 16**). Bu "pseudotumor" görünümü, karaciğerde bölgesel kanlanma farklarına veya fokal nodüler rejeneratif süreçlere bağlı olabilir (**17**). Bizim vakamızda, radyolojik olarak metastazdan ayırmanın güç olması nedeniyle biyopsi hayati önem taşımıştır.

Vakamızın en özgün yönü, hastada saptanan patojenik germ hattı ATM mutasyonudur. ATM kinazı, sadece DNA (Deoksiribonükleik Asit) hasar onarımında değil, aynı zamanda hücrel oksidatif stres yanıtında da merkezi bir rol oynar. Okuno ve ark. (2012) (**18**), ATM eksikliği olan endotel hücrelerinin ROS (Reaktif Oksijen Türleri) temizleme kapasitesinin düştüğünü ve oksidatif strese maruz kaldıklarında hızla apoptoza gittiklerini göstermiştir.

Ribosiklib metabolizmasının karaciğerde yarattığı oksidatif yük, normal bireylerde tolere edilebilirken, ATM mutasyonu taşıyan bu hastada sinüzoidal endotel hücrelerinin "eşik değerini" aşarak hasara (SOS) neden olmuş olabilir (**19**). Bu durum, onkolojide tümör hücreleri için hedeflenen "sentetik letalite" kavramının (**20**), bu vakada istenmeyen bir yan etki mekanizması olarak tezahür ettiğini düşündürmektedir; yani kanseri hedef alan bu mekanizma, hastanın genetik yapısı nedeniyle ters tepmiş ve istenmeyen organ hasarına yol açmıştır.

Bu vaka, Ribosiklib kullanan hastalarda karaciğer enzim yüksekliği olmasa bile, yeni gelişen fokal karaciğer lezyonlarında ilaca bağlı vasküler toksisitenin (SOS) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Biyopsi, metastaz ile toksisite ayırımında altın standarttır ve gereksiz tedavi değişikliklerini önler. Ayrıca, ATM mutasyonu gibi genetik faktörlerin, hastaları ilaç kaynaklı vasküler hasara yatkın hale getirebileceği hipotezi, gelecekteki farmakogenetik çalışmalar için önemli bir zemin oluşturmaktadır.

Kaynakça

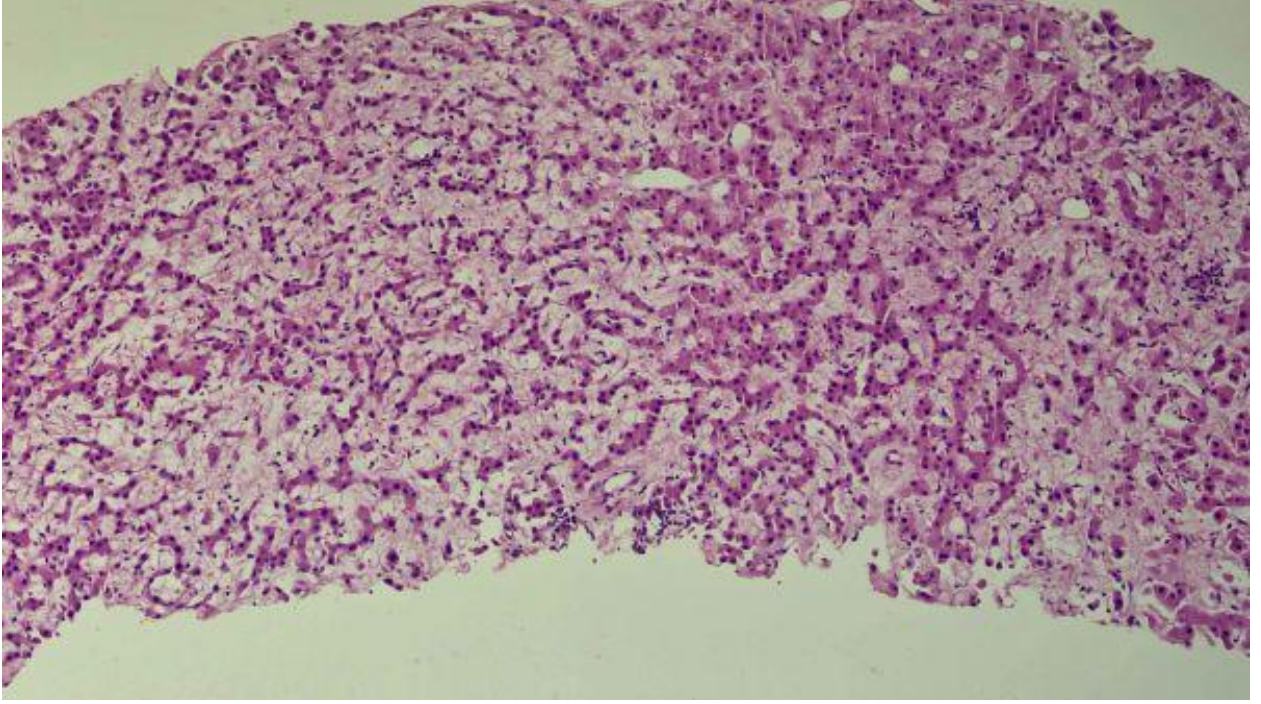
1. Lin M, Chen Y, Jin Y, Hu X, Zhang J. Comparative Overall Survival of CDK4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy vs. Endocrine Therapy Alone for Hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. J Cancer. 2020;11(24):7127-7136. Published 2020 Oct 18. doi:10.7150/jca.48944
2. She Y, Guo Z, Zhai Q, Liu J, Du Q, Zhang Z. CDK4/6 inhibitors in drug-induced liver injury: a pharmacovigilance study of the FAERS database and analysis of the drug-gene interaction network. Front Pharmacol. 2024;15:1378090. Published 2024 Apr 3. doi:10.3389/fphar.2024.1378090
3. Wong WHF, Vasiliu S, McFarlane T. Hepatotoxicity across CDK 4/6 inhibitors: a Narrative Review. Support Care Cancer. 2025;33(7):588. Published 2025 Jun 16. doi:10.1007/s00520-025-09625

4. Tang Y, Li Y, Zhang C, et al. Hepatic adverse events with CDK4/6 inhibitors: a systematic review combining meta-analysis and FAERS database. *Expert Opin Drug Saf*. Published online February 23, 2025. doi:10.1080/14740338.2025.2468357
5. Leigh J, Rivera J, Alsulaiman M, Brezden-Masley C. Ribociclib-Induced Hepatitis: A Case Report of Possible Autoimmune Hepatotoxicity. *Case Rep Oncol*. 2025;18(1):1517-1524. Published 2025 Oct 23. doi:10.1159/000549179
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Veno-occlusive Disease)
7. Meunier L, De Martin E, Delire B, et al. CDK4/6 inhibitor-induced liver injury: Clinical phenotypes and role of corticosteroid treatment. *JHEP Rep*. 2024;6(7):101098. Published 2024 Apr 16. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101098
8. Vuppalandhi R, Saxena R, Storniolo AMV, Chalasani N. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib. *Hepatology*. 2017;65(5):1762-1764. doi:10.1002/hep.28720
9. Yu Z, Li W, Tian C, Cao Y, Zhang C. Drug-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome: current advances and future perspectives. *Arch Toxicol*. 2025;99(3):835-850. doi:10.1007/s00204-024-03950-9
10. Zhan H, Suzuki T, Aizawa K, Miyagawa K, Nagai R. Ataxia telangiectasia mutated (ATM)-mediated DNA damage response in oxidative stress-induced vascular endothelial cell senescence. *J Biol Chem*. 2010;285(38):29662-29670. doi:10.1074/jbc.M110.125138
11. Ditch S, Paull TT. The ATM protein kinase and cellular redox signaling: beyond the DNA damage response. *Trends Biochem Sci*. 2012;37(1):15-22. doi:10.1016/j.tibs.2011.10.002
12. Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):14. Published 2015 Dec 24. doi:10.3390/ijms17010014
13. Özkan HA, Özkan SG. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation in adult patients: Diagnosis, incidence, prophylaxis, and treatment. *Transfusion and Apheresis Science*. 2022 Şub;61(1):103372. doi: 10.1016/j.transci.2022.103372

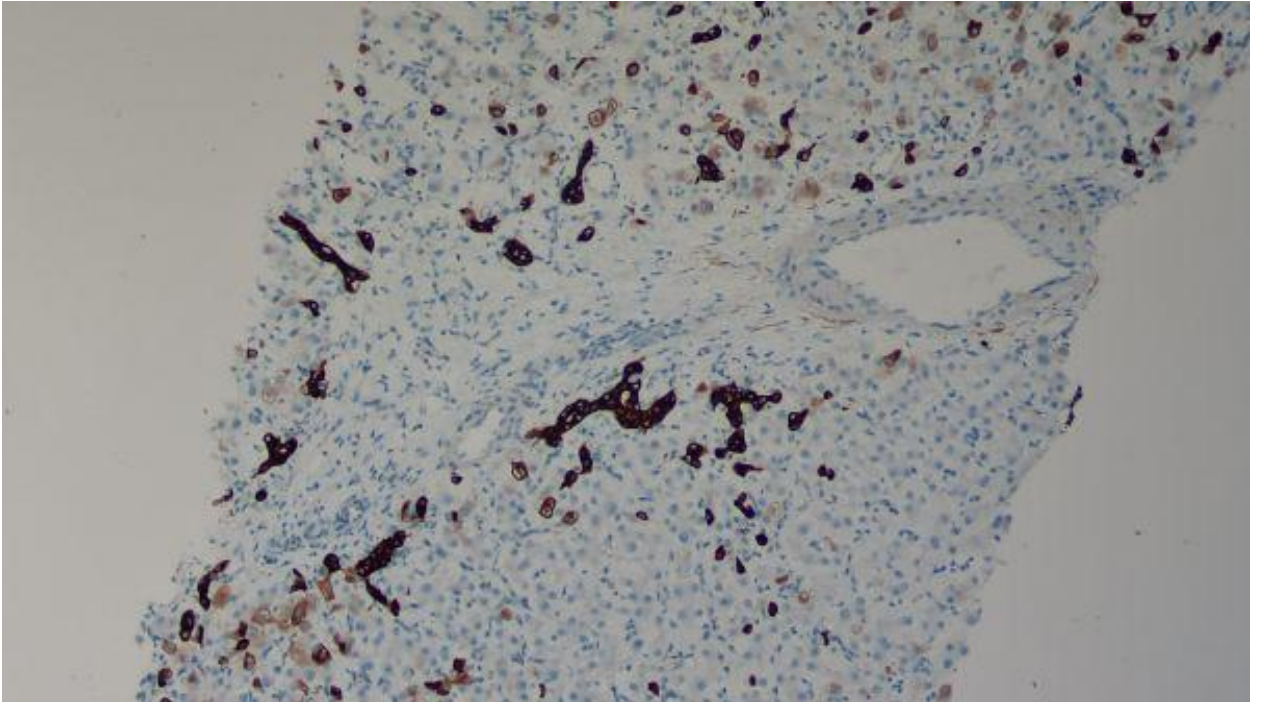
Anahtar Kelimeler : Meme Neoplazmları, Ribosiklib, Siklin Bağımlı Kinaz 4/6 İnhibitörleri, Hepatik Veno-Oklüziv Hastalık

Resimler :

Resim Açıklaması: sinüzoidal ödem ve düzensiz-atrofik haldeki hepatosit trabeküllerinin kaybolması



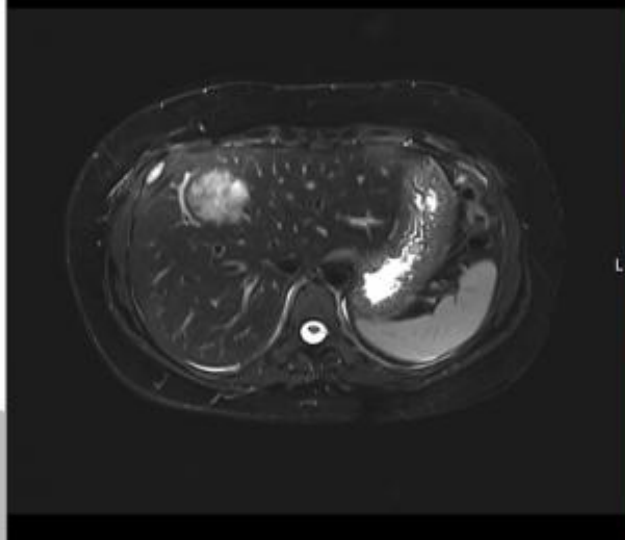
Resim Açıklaması: hepatositik parankimde duktüler reaksiyon (koyu kahverengi) ve biliyer metaplazi (açık kahverengi)



Resim Açıklaması: pet ve mr görüntüsü

14.11.1992
Pos: HF5
Couch: 16,132

C: 208.0, W: 535.0



14.11.1992

C: 127.5, W: 255

Axial PET AC Qclear<->CT Standard

SAVAS SERAP

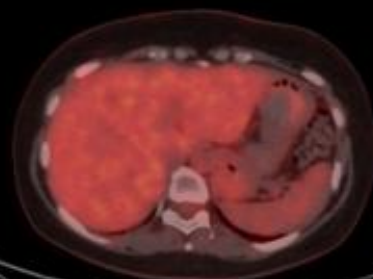
E: 584.1

A: 270

Im: 149

DFOV 54.0 cm

Ex: Oct 21 2025



3.3

50 % PET

3.3mm /3.3sp

ms0.00 M=8.00 p/ml

B: 270