

**Hormon Reseptörü Pozitif, Cerb-B2 Negatif  
Postmenopozal Metastatik Meme Kanserli  
Hastada Endokrin Tedavi  
Olgu Sunumu**

**Dr. Ülkü Yalçıntaş Arslan**

**Dr.A.Y.Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi**

- S.Y. 1962 doğumlu kadın hasta
- Özgeçmiş: Diyabetes mellitus, 20 yıl önce trafik kazası geçirmiş kulak ve kafa travması opere, 2000 yılında kolesistektomi
- Soygeçmiş: Annesinde DM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı. Baba mide kanseri nedeni ile ölmüş. 2 ablası meme kanseri

- Opere sol meme kanseri 2005
- Meme koruyucu cerrahi ve aksiller lenf nodu diseksiyonu yapılmış
- Evre2B: T2 N1 M0
- İnvaziv duktal ve lobüler karsinom ER ve PR +, cerb-B2 negatif
- Adjuvan tedavi: 15.8.2005 ila 02.01.2006 tarihleri arasında 6 kür CAF ve sonra Radyoterapi almış
- 3 yıl tamoksifen sonra 2 yıl aromasin kullanmış

- Nisan 2015 mamografi: kitle tanımlanmamış
- Mayıs 2015 Meme ultrasonografi: Sağ meme saat 9 hizasında 8x11 düzensiz kontürlü hipoekoik lezyon var.
- 09.06.15 tel işaretli sağ meme eksizyonel biyopsi:
- invaziv lobüler karsinom, grade2, invaziv tm çapı 3x1,7x1,5 cm
- ER%100(kuvvetli+) PR%70(kuvvetli+)
- Ki67 %5-10 cerb2 skor 1
- invaziv tümörün cerrahi sınırdan 2 mikroskopik odakta pozitif olduğu görülmüştür duktal karsinoma insitu en yakın cerrahi sınıra 0,2 cm mesafede izlenmiştir

# 13.4.2015 Tüm Vücut Kemik Sintigrafisi

- Kraniumda multipl odaklar tarzında fokal artmış aktivite tutulumları izlenmiştir.
- Sol 8. kosta posteriorda ve sol 11. kosta posteriorda minimal fokal artmış aktivite tutulumları izlenmiştir.
- Vertebralarda aktivite dağılımı belirgin heterojen olup, alt servikal vertebralar seviyesinde düşük düzeyde, T-1 vertebra sol kesiminde fokal, T7-10 vertebrada ve L5/S1 vertebra sağ ve sol kesiminde heterojen artmış aktivite tutulumu izlenmiştir.
- **01/11/2013 tarihli sintigrafisi ile karşılaştırıldığında; kraniumda, sol 8,11. kostada ve torakal vertebralarda tanımlanan bulguların yeni izlendiği, tanımlanan diğer bulgularda belirgin değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Tanımlanan bulguların öncelikle primer patolojinin iskelet sistemine metastazı? açısından araştırılması ve sintigrafik takibi önerilir.**

## 14.6.2015 Torakal Spinal MRI

- Torakal vertebralarda dağınık yerleşimli çok sayıda vertebra korpuslarında en büyüğü Th7 vertebra korpusu sol yarıda 1 cm ye ulaşan, IVKM sonrası heterojen kontrast tutulumu gösteren T1 ve T2 de hipointens sinyalle karakterize sklerotik multipl metastaz ile uyumlu lezyonlar izlenmiştir.

## 3.7.2015 Lomber MRI

- Th12 vertebra korpusunda 5 mm çapında, L5 vertebra korpusu posteriorunda ise 10 mm çaplarında ölçülen vertebra korpuslarında T1 ve T2A serilerde hipointens, İVKM sonrasında kontrast tutulumu gösteren sklerotik metastaz ile uyumlu sinyal değişiklikleri mevcuttur.

# 6.7.2015

- **Toraks BT:** Sol memede lumpektomi defekti izlenmektedir. Sol memede ayrıca birkaç adet yüksek dansiteli görünüm dikkati çekmiştir.(brakiterapiye sekonder?) Perikard yaprakları hafif belirgin görünümde dir. Sağ akciğer alt lob süperior segmentte subplevral fibrotik çekinti veya pulmoner nodül ile uyumlu olabilecek yaklaşık 2 mm boyutunda dansite artımı mevcuttur. Sağ akciğer orta lob medialde plevral uzanımlı fibrotik yapılanma ile uyumlu olabilecek lineer dansite artımı mevcuttur.
- Torakal 7 vertebra sağ lateralinde periferik sklerotik santrali lusen schmorl nodül formasyonu ile uyumlu olabilecek alan dikkati çekmiştir.Ancak metastatik alan net olarak ekarte edilememiştir.
- **Abdomen BT:** Solda subdiyafragmatik yaklaşık 7 mm boyutlu nodüler dansite artımı izlenmiştir. (aksesuar dalak?lenfoadenopati?). Karaciğer parankim dansitesi steatoza sekonder diffüz azalmıştır. Karaciğer aksiyel planda en uzun kesitte uzunluğu 240 mm olarak ölçülmüş olup artmıştır. Sağ sürrenal gland medial bacağında 21x12 mm boyutlu lipom adenom ile uyumlu olabilecek görünüm izlenmektedir. Safra kesesi izlenmedi.(opere)Kese lojunda ve karaciğer 6.segment komşuluğunda birkaç adet metalik klips materyali ile uyumlu olabilecek dansiteler dikkati çekmiştir. Abdominal aorta ve dallarında yer yer aterosklerotik duvar değişiklikleri izlenmektedir.



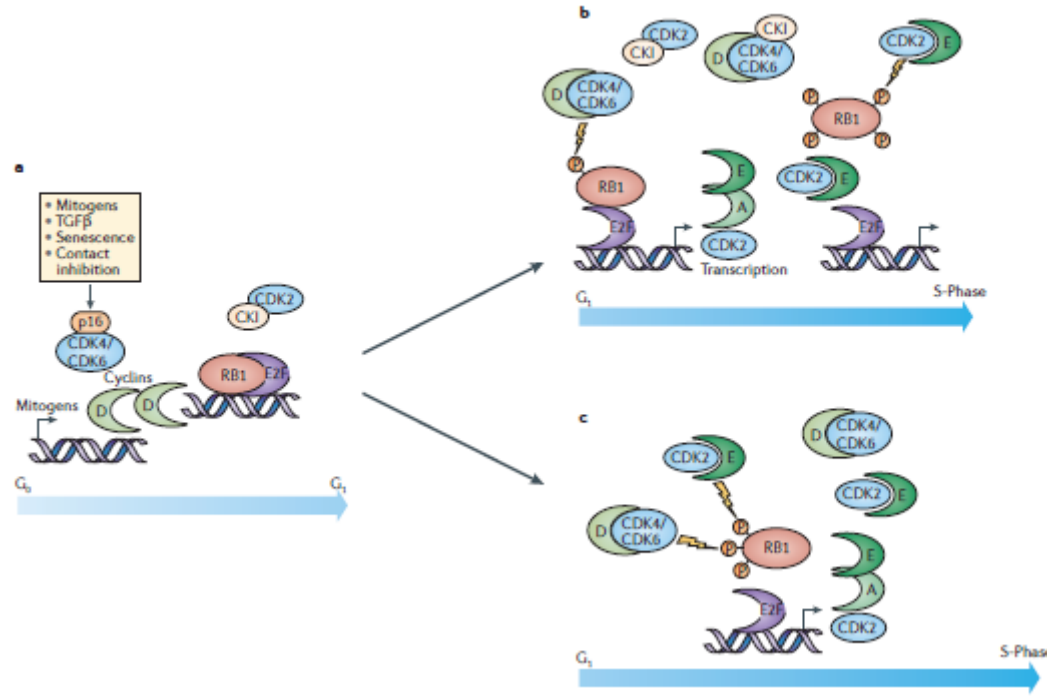
## 6.8.2015 Torakal Spinal MRI

- Torakal vertebralarda çok sayıda T1 hipo, T2 hipo-izointens, IVKM sonrası kontrast tutulumu gösteren, yer yer posterior elemanlara pedinküllere uzanan metastatik multipl lezyonlar izlenmiştir. Vertebra korpus yükseklikleri bu aşamada normaldir.
- 24.8.2015-11.09.2015 arasında Torakal 1-12 vertebra ve lomber 4-5 vertebralardaki lezyonlara ve sakroiliak bölgeye radyoterapi (400 cGy x 5) uygulanmış

# Postmenopozal hastada ilk sıra tedavi

1. Ai ile birlikte CDK 4/6 inhibitörleri
2. Fulvestrant
3. Ai

# Siklin-Bağımlı kinaz(CDK)4/6, G1 den S fazına geçişi kontrol eder



- Siklin D1 bağlanması CDK4/6'yı aktive eder ve Rb proteini fosforile olur. Sonuç olarak E2F ve DP gibi transkripsiyon faktörleri salınır ve S fazına gidişi teşvik eden genler eksprese edilir. Siklin D1 gen ekspresyonu österojen tarafından upregüle edilir.

# Palbociclib ve letrozol

- Faz II açık etiketli randomize çalışması ile Şubat 2015 de FDA onayı aldı:
- PALOMA-1/TRIO-18 çalışması
- Postmenopozal
- Letrozol +palbociclib(125 mg/gün PO 3 hft, 1 hft ara ile/28günde bir) vs letrozol
- Kohort 1 n=66
- Kohort 2 n=99
- ITT popülasyonu n=165(84 kombine kol,81 letrozol)

# PALOMA-1/TRIO-18 çalışması

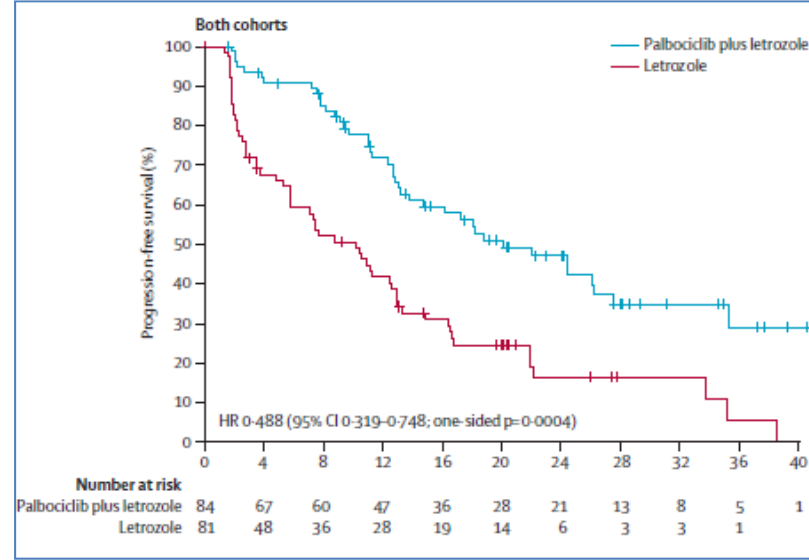
- Medyan PFS 20.2 vs 10.2,  $p=0.0004$
- Kombine kolda Greyd 3-4 nötropeni %54, lökopeni %19 ama FEN ve ilişkili enfeksiyon yok, ciddi advers olay olarak 3 PTE, 2 diyare, 2 sırt ağrısı bildirilmiş

	Palbociclib plus letrozole	Letrozole
<b>Intention-to-treat population*</b>		
Complete response	1 (1%)	1 (1%)
Partial response	35 (42%)	26 (32%)
Stable disease	37 (44%)	30 (37%)
Stable disease $\geq 24$ weeks	32 (38%)	20 (25%)
Stable disease $< 24$ weeks	5 (6%)	10 (12%)
Progressive disease	3 (4%)	18 (22%)
Indeterminate	8 (10%)	6 (7%)
<b>Patients with measurable disease†</b>		
Complete response	1 (2%)	0
Partial response	35 (54%)	26 (39%)
Stable disease	20 (31%)	22 (33%)
Progressive disease	2 (3%)	15 (23%)
Indeterminate	7 (11%)	3 (5%)

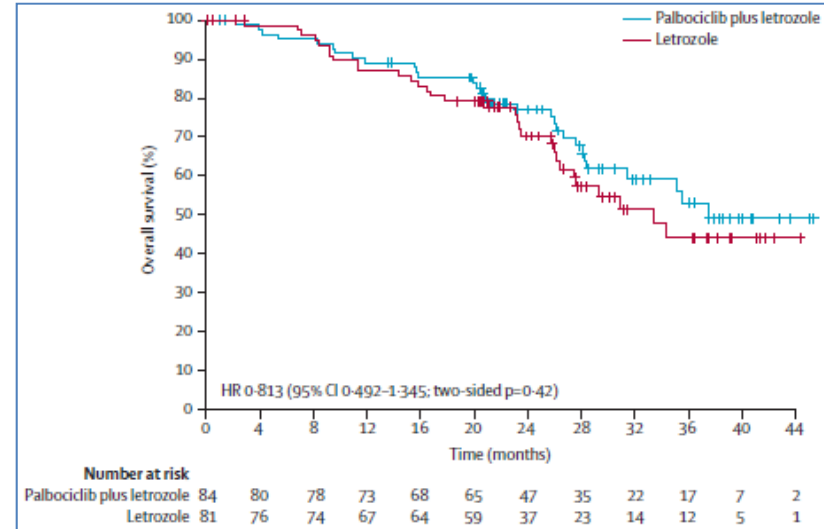
Data are n (%). \* n=84 in the palbociclib plus letrozole group, n=81 in the letrozole alone group. † n=65 in the palbociclib plus letrozole group, n=66 in the letrozole alone group.

Table 2: Best overall response

ITT  
populasyonu  
CBR oranı  
%87 vs %70

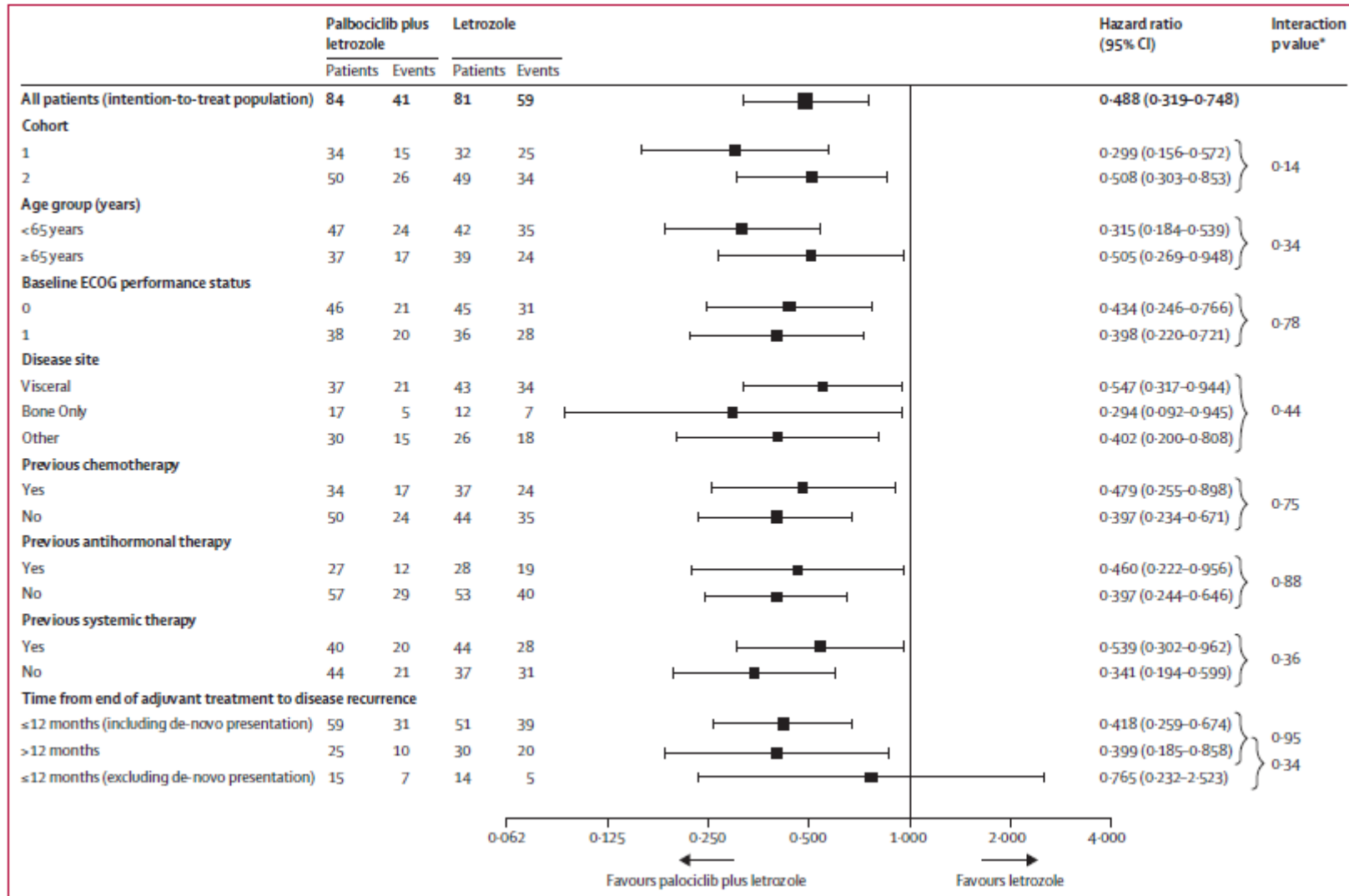


Her iki kohort için PFS



OS ITT populasyonu için

# PFS için Alt Grup Analizi



# Palbociclib ile Letrozol vs Letrozol Faz III Çalışma **PALOMA-2**

N=666 postmenopozal kadın hastalar

Çift kör 2:1 randomize

**Medyan PFS 24.8 ay vs 14.5 ay (HR 0.58; %95 CI, 0.46-0.72; p<0.001)**

En sık greyd  $\frac{3}{4}$  advers olay %66.4 ile nötropeni (%1.4 letrozol)

%25 vs %0 lökopeni

%5.4 vs % 1.8 anemi, halsizlik %1.8 vs %0.5

FEN %1.8 vs %0

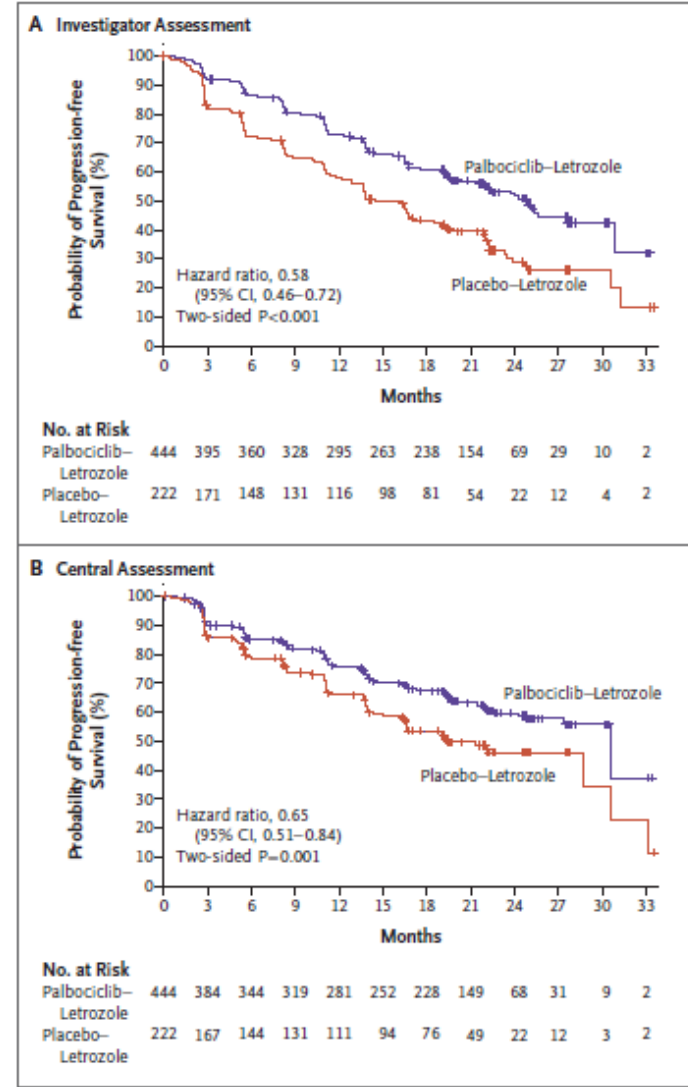
%9.7 vs %5.9 kalıcı olarak ilaç kesilmiş

**Table 3. Best Overall Response in the Intention-to-Treat Population.**

Variable	Palbociclib-Letrozole (N=444)	Placebo-Letrozole (N=222)	Odds Ratio (95% CI)	P Value
All randomly assigned patients — no.	444	222		
Rate of objective response — % (95% CI)*	42.1 (37.5–46.9)	34.7 (28.4–41.3)	1.40 (0.98–2.01)	0.06
Rate of clinical benefit response — % (95% CI)†	84.9 (81.2–88.1)	70.3 (63.8–76.2)	2.39 (1.58–3.59)	<0.001
Median duration of response — mo (95% CI)	22.5 (19.8–28.0)	16.8 (14.2–28.5)‡		
Patients with measurable disease — no.§	338	171		
Rate of objective response — % (95% CI)*	55.3 (49.9–60.7)	44.4 (36.9–52.2)	1.55 (1.05–2.28)	0.03
Rate of clinical benefit response — % (95% CI)†	84.3 (80.0–88.0)	70.8 (63.3–77.5)	2.23 (1.39–3.56)	<0.001
Median duration of response — mo (95% CI)	22.5 (19.8–28.0)	16.8 (15.4–28.5)		

**ORR ve CBR faz II çalışma ile benzer**

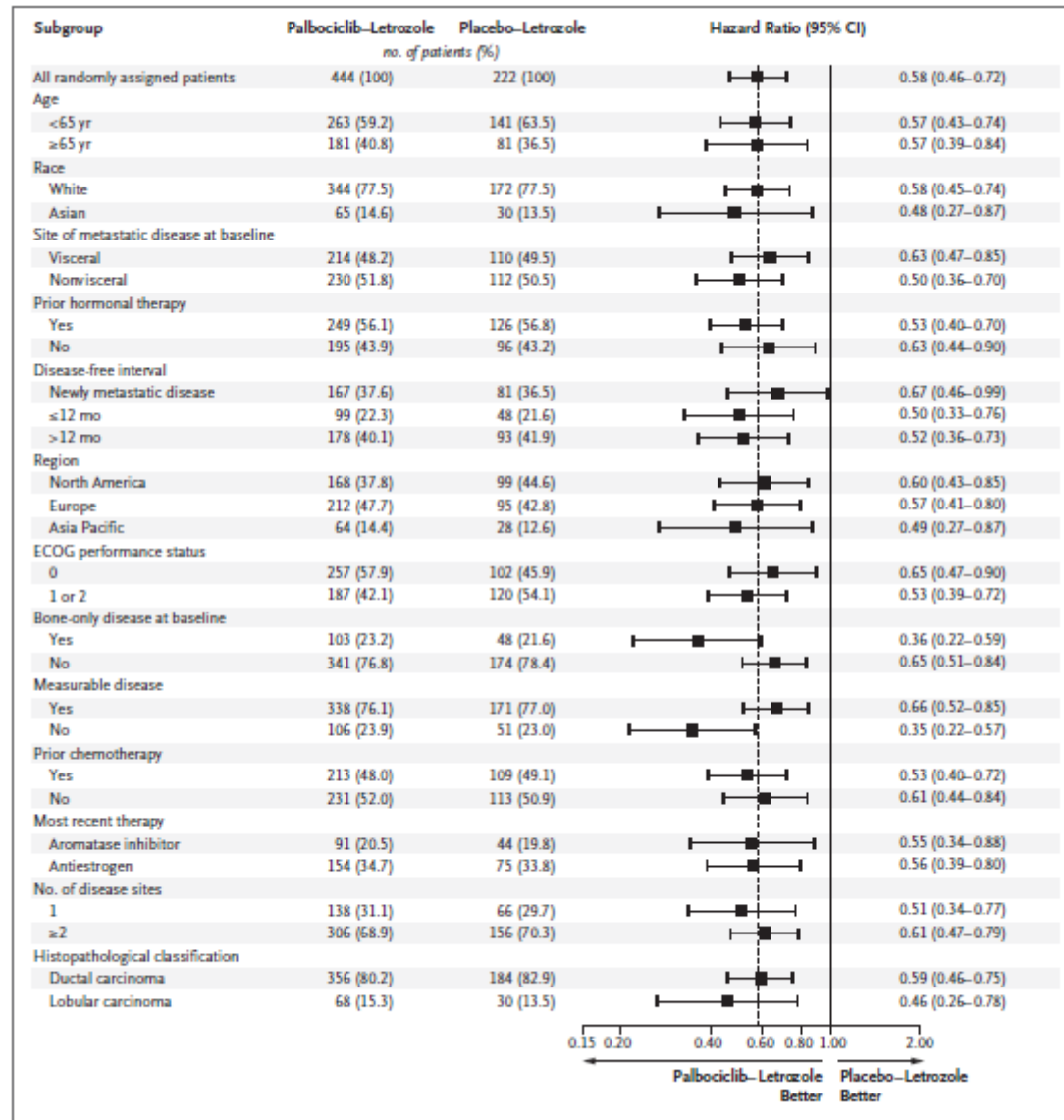
## Araştırmacıya göre PFS



## Merkezi değerlendirme PFS

Finn RS. NEJM 2016

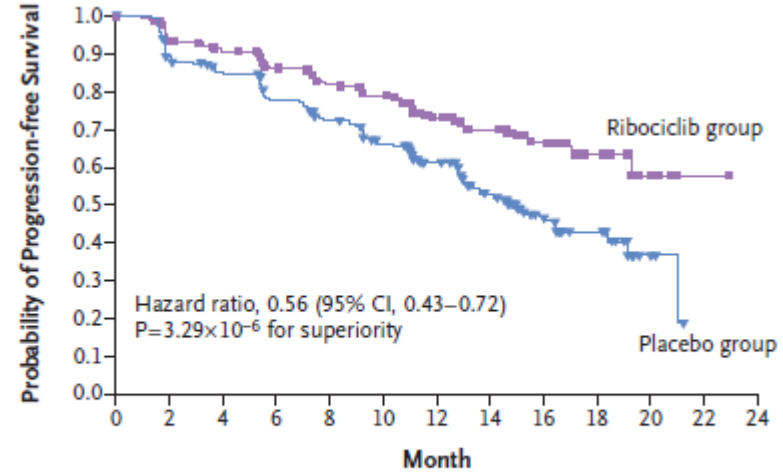
# PFS için Alt Grup Analizi





# Ribociclib ile Letrozol Kombinasyonu

- Faz III
- N=668 2:1 randomize
- 600 mg ribociclib 3 hft PO/1 hft ara
- Birincil sonlanım araştırmacının değerlendirdiği PFS
- ikincil sonlanım OS, ORR ve güvenlik
- %59 viseral metastazlı
- %22 sadece kemik metastazlı

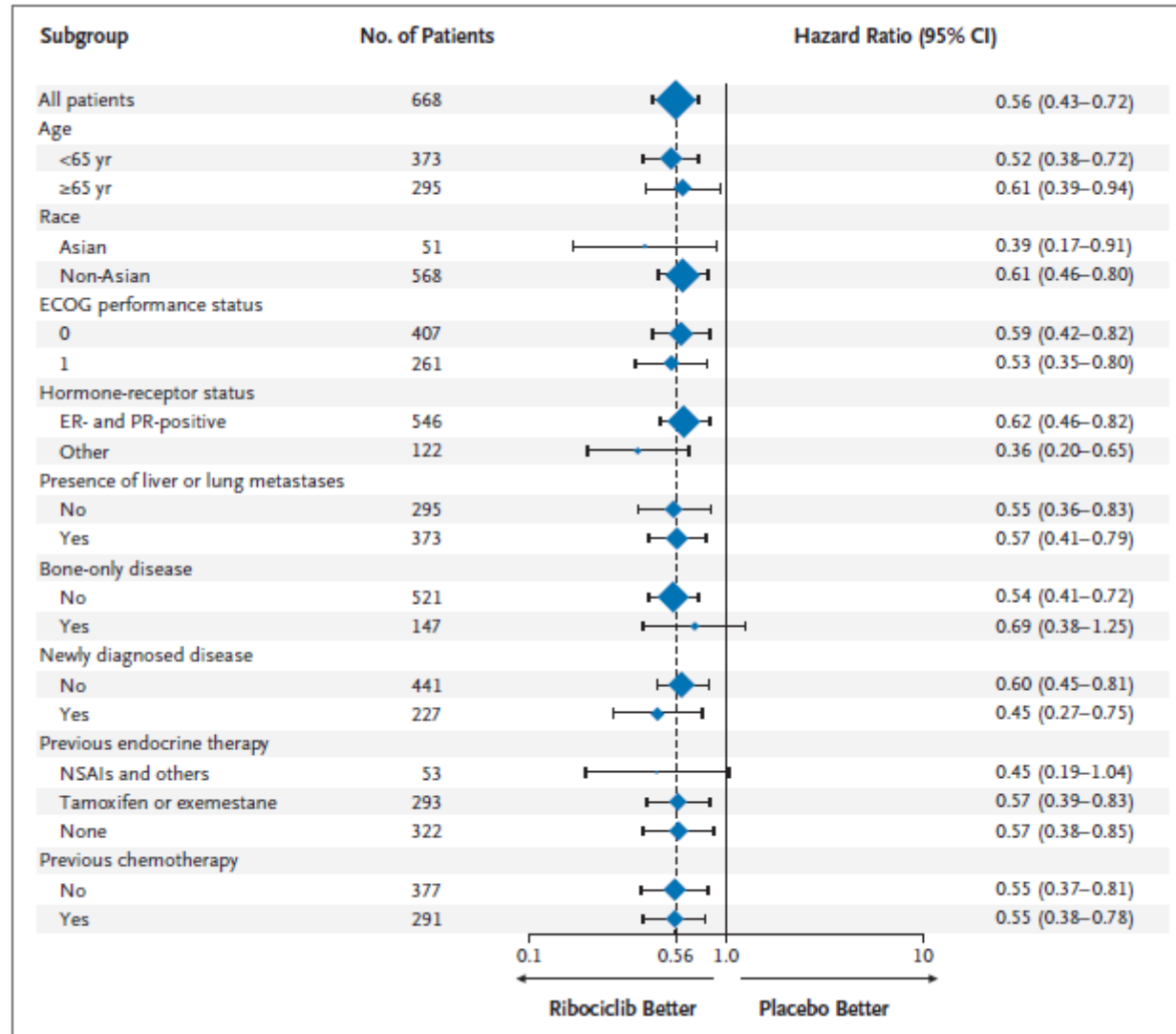


## No. at Risk

Ribociclib	334	294	277	257	240	226	164	119	68	20	6	1	0
Placebo	334	279	264	237	217	192	143	88	44	23	5	0	0

- Bazalde ölçülebilir hastalığı olanlar için, ORR %52.7 vs %37.1
- 18. Ayda PFS oranı %63 vs %42
- ribociclib içeren kolda Greyd 3-4 nötropeni %59, lökopeni %21

# PFS için Alt Grup Analizi



# Fulvestrant

- Bir österojen reseptör antagonisti
- ER dimerizasyonu ve DNA bağlanmasını bloke eder
- ER turnover'ı artırır
- Reseptörün nükleer uptake'ini inhibe eder

# Fulvestrant

- **Tedavinin ilk ayında yükleme dozu: 500 mg İM olarak 1.,15. ve 29. günlerde uygulanır**
- **Daha sonra aylık 500mg İM olarak devam edilir**
- Önceki 250 mg/ ay gün doz ile çalışmalarında:
  - ✓ tmx vs fulvestrant eşit (TTP 8.2 vs 8.3, ORR ~ 1/3)
  - ✓ Fulvestrant vs anastrozol(2 faz III çalışma) medyan OS benzer 27.4 vs 27.7

# FIRST (Randomize faz II)

- Fulvestrant 500 mg(n=102) vs anastrozol(n=103)
- Birincil sonlanım CBR= OR + 24 hft veya daha uzun stabil hastalık
- CBR benzer %72.5 vs 65
- OR benzer %36 vs 35.5
- TTP fulvestrant kolunda ulaşılamamışken anastrozol kolunda 12.5 ay(HR, 0.63; %95 CI, 0.39 ila 1.00; P = .0496).
- **ilk sıra fulvestrant, anastrozol kadar etkin**

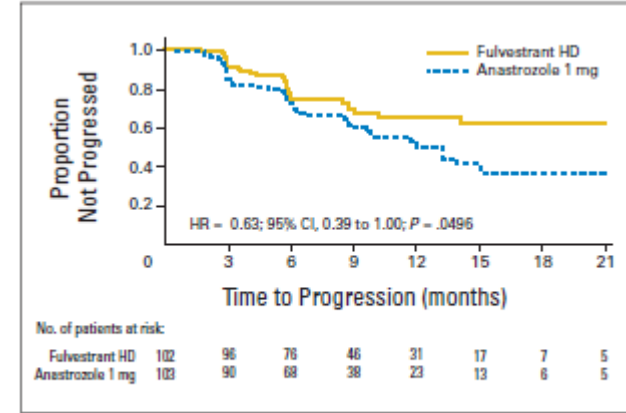


Fig 1. Kaplan-Meier plot for time to progression. HD, high dose; HR, hazard ratio.

**Planlanmamış son analiz :** Fulvestrant için OS anastrozoldan üstün (54.1 ay ile 48.4 ay HR 0.70 (0.50 to 0.98; P = .04)

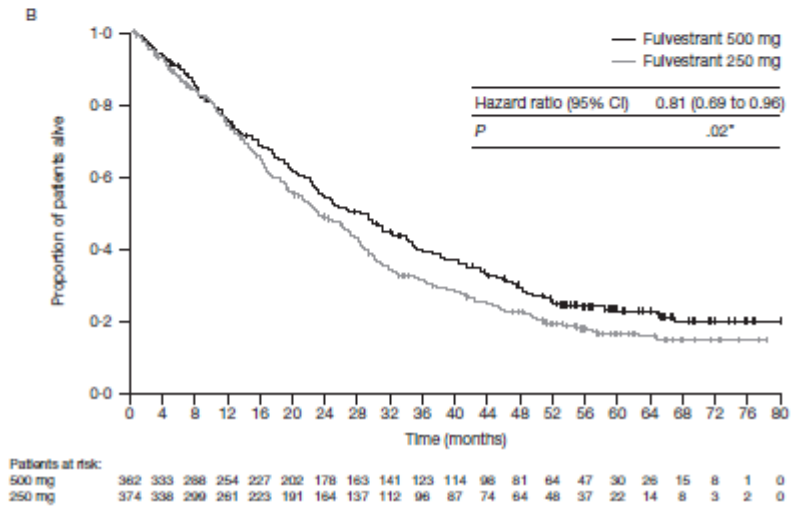
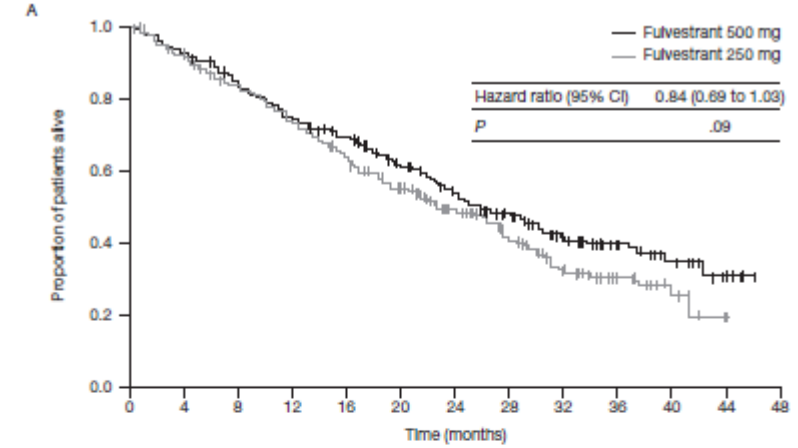
# CONFIRM

## Fulvestrant 500 vs 250 mg

- N=736 1:1 randomize
- Medyan PFS yüksek dozla daha iyi 6.5 vs 5.5 ay (HR=0.80,%95 CI 0.68-0.94;p=0.006)
- Medyan OS: **26.4 vs 22.3 ay** (HR = 0.81; % 95 CI = 0.69-0.96; nominal P = .02)
- Ölüm riskinde %19 azalma
- Doz artışı ciddi advers olayda artış getirmiyor

Di Leo A. ve ark. J Clin Oncol 2010. J Natl Cancer Inst. 2014

### Hastaların %50'si öldüğünde OS

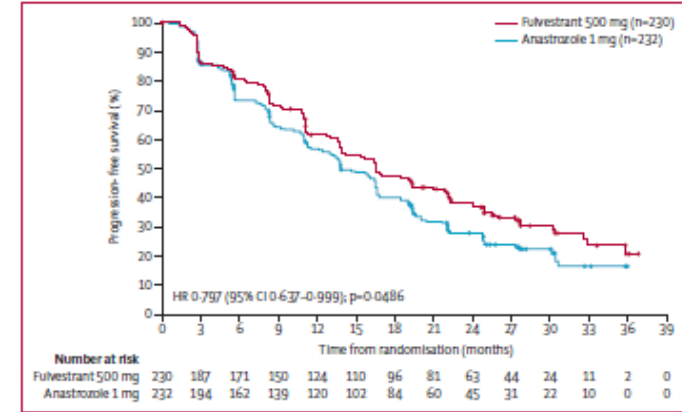


### Hastaların %75'i öldüğünde OS

# FALCON (randomize faz III)

- Fulvestrant 500 mg(n=230) vs anastrozol(n=232)
- Tamamen endokrin naiv veya endokrin tedavi en az 6 ay önce tamamlanmış hastalar
- Medyan PFS 16.6 vs 13.8 ay, HR0.79;%95 CI0.63-0.99,p=0.0486
- Eğer viseral hastalık yoksa 22.3 vs 13.8 ay Fulvestrant lehine

## ITT populasyonu için PFS

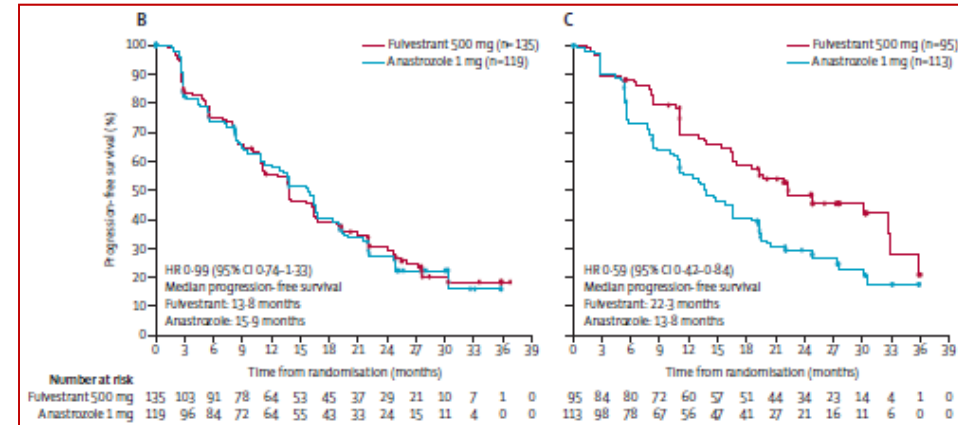


	Fulvestrant 500 mg (n=230)	Anastrozole 1 mg (n=232)
<b>Clinical benefit</b>		
Total	180 (78%)	172 (74%)
Complete response	7 (3%)	8 (3%)
Partial response	86 (37%)	82 (35%)
Stable disease $\geq$ 24 weeks	87 (38%)	82 (35%)
<b>No clinical benefit</b>		
Total	50 (22%)	60 (26%)
Stable disease $\geq$ 8 and <24 weeks	9 (4%)	22 (9%)
Progression	30 (13%)	33 (14%)
RECIST progression	27 (12%)	28 (12%)
Death	3 (1%)	5 (2%)
Not assessable*	11 (5%)	5 (2%)

Data are n (%). RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. \*Owing to incomplete post-baseline assessments for all non-assessable patients.

Table 2: Clinical benefit in the intention-to-treat population

ORR ve CBR oranları benzer

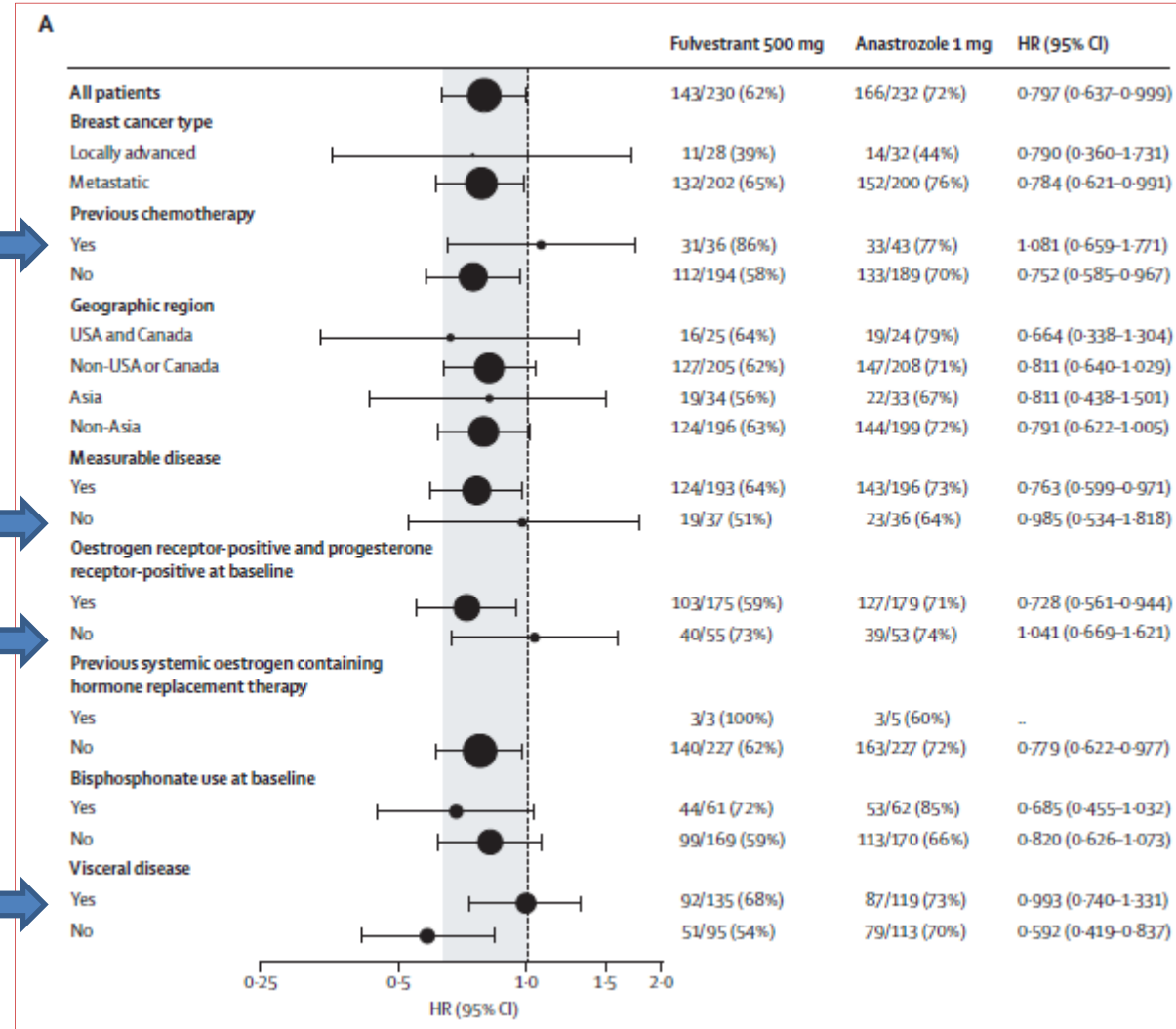


Viseral hastalık olanlar  
PFS

Viseral hastalık  
olmayanlar PFS

# PFS için Alt Grup Analizi

Daha önce  
kemoterapi almış  
olanlarda anastrozol  
daha iyi  
Ölçülebilir hastalığı  
olmayanlar, bazalde  
ER ve PR pozitif  
olmayanlar ve  
viseral hastalığı  
olanlarda benzer  
etkinlik





# Aromataz İnhibitörleri

## 2006 Meta-Analizi

- 23 randomize çalışma, n=8504
- Genel sağkalım
  - Aİ > tmx (HR 0.89, %95 CI 0.80-0.99)
  - Diğer endokrin tedavilere de üstün (HR 0.87, %95 CI 0.82-0.93)

11.09.2015

- Letrozol+CDK4/6 inhibitörü/plasebo çalışmasına alınmış(Monarch3)

26.11.2015

- Değerlendirme sonucu: Stabil hastalık

26.01.2016

- Toraks ve abdomen BT ve (22.01.2016) torakolomber MRI de vertebral metastazları stabil ve visseral metastaz yok
- Ancak 23.01.2016 tarihinde yapılan **TVKS de L1,L2 ve sol sakroiliak bölgede yeni kemik lezyonları** izlenmesi ile hastada **progresyon** var kabul edildi.

# İkinci sıra tedavi

- Postmenopozal hastalarda seçenekler:
  1. Çapraz direnç olmayan bir Aİ
  2. Fulvestrant
  3. Fulvestrant ile palbociclib
  4. Endokrin tedavi ile everolimus
  5. Tamoksifen

# Aromataz İnhibitörleri

- İlk sıra antiöstrojen tedavi almış hastalarda 2. sıra verilen AI'leri arasında etkinlik farkı yoktur
- Anastrozol veya letrozol verilmiş hastalarda eksamestan:
- 2011 yılında 9 çalışmanın sistematik gözden geçirilmesi: ORR %2-26, CBR %12-55
- 4 çalışmada TTP bildirilmiş 3.7-5.2 ay arası değişiyor

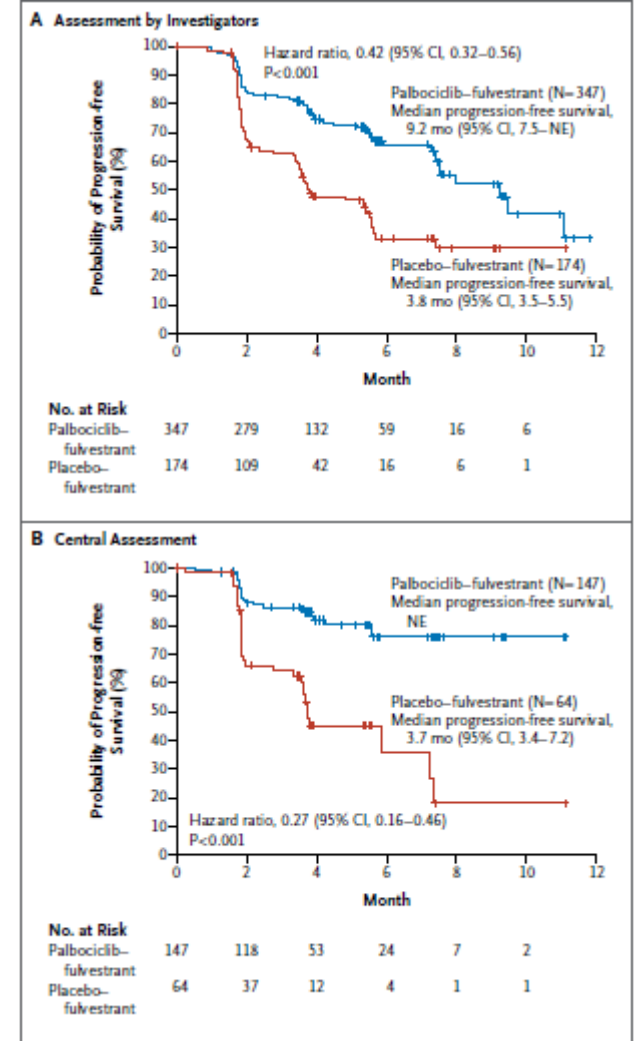
# Palbociclib ile birlikte Fulvestrant **PALOMA-3 çalışması**

- N= 521 HR+ HER2- 2:1 randomize
- palbociclib ile fulvestrant vs plasebo ile fulvestrant
- Adjuvan endokrin tedavi alırken veya bitiminden sonraki 12 ay içinde nüks gelişen hastalar veya metastatik hastalık için endokrin tedavi altında progresyon gelişen hastalar (metastatik hastalık için bir sıra kemoterapi almış olabilir)
- Postmenopozal ise Aİ altında progresyon
- %21 hasta pre-/perimenopozal bu hastalar tedaviye ek olarak goserelin aldı

# PALOMA-3 çalışması

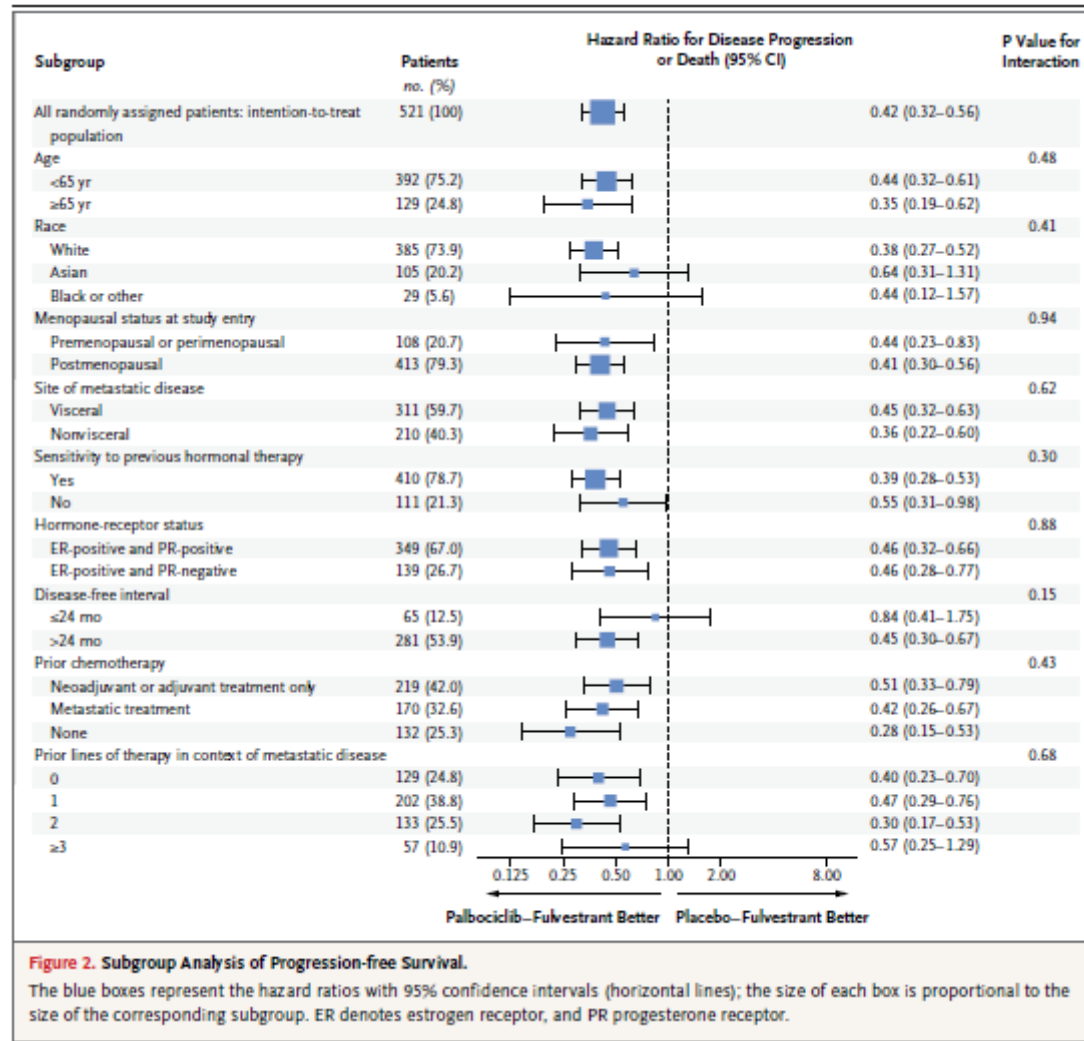
Medyan izlem 8.9 ayda sonuçlar:

- Kombine kolda **PFS** anlamlı iyileşti: **9.5 vs 4.6 ay**; HR 0.46, %95 CI 0.36-0.59; p <0.001
- Nötropeni %65 vs%1 halsizlik %39 vs %28
- İlaç kesilme oranı düşük %4 vs %2
- FEN oranı ise iki kolda da sadece %1
- Greyd 3-4 nötropeni için yapılan doz modifikasyonları PFS sonucunu etkilememiş
- Yaşam kalitesi kombine kolda daha iyi
- Çalışma pozitif sonuçları nedeni ile erken kapatıldı



# PALOMA-3 çalışması

## PFS için alt grup analizi



**Figure 2. Subgroup Analysis of Progression-free Survival.**

The blue boxes represent the hazard ratios with 95% confidence intervals (horizontal lines); the size of each box is proportional to the size of the corresponding subgroup. ER denotes estrogen receptor, and PR progesterone receptor.



# PALOMA-3 Son Analiz Sonuçları

- 395 hastanın 129'da plazma DNA analizinde PIK3CA mutasyonu var
- Ne PIK3CA mutasyonu ne de hormon-reseptör ekspresyon düzeyi ile tedavi cevabının ilişkisi gösterilememiş

# Fulvestrant

- ORR ve OS sonuçları AI ile aynı ancak bu çalışmalarda 250 mg fulvestrant kullanılmış
- Yüksek doz fulvestrant ile AI karşı sonuçlar iyileşir mi?

2. sıra tedavide 250 mg aylık fulvestrant ile anastrozol kullanımının tek başına fulvestrant 250 mg/ay kullanıma bir üstünlüğü yok : **SoFEA çalışması** (Study of Faslodex versus Eksemestan with/without Arimidex (SoFEA))

- N= 723
- Nonsteroidal AI altında progrese olan hastalar (adjuvan en az 12 ay almış veya metastatik hastalıkta ilk sıra olarak en az 6 ay almış olacak) Lancet Oncol. 2013
- Fulvestrant + anastrozol vs fulvestrant + plasebo vs fulvestrant + eksemestan
- Fulvestrant 500 mg yükleme dozu sonra 15. ve 29. günlerde 250 mg sonra 250 mg aylık kullanılmış
- PFS : 4.4 vs 4.8 vs 3.4 ay

# BOLERO-2

- N=724
- Eksemestan + plasebo vs eksemestan + everolimus
- ORR %9.5 vs 0.4
- Medyan PFS 7 vs 3 ay(merkezi değerlendirme 10 vs 4 ay, HR:0.43;p<0.001))
- OS fark yok medyan 31 vs 26.6 ay (HR 0.89, %95 CI 0.73-1.10)
- 300 tümör örneğinde everolimus etkinliğinin biyomarker analizi : PI3K gen değişiklikleri veya FGFR sinyali veya hücre siklusu kontrol yolaklarındaki değişikliklerden etkilenmiyor. Tümör kromozomal instabilitesi ve everolimus direnci arasında potansiyel bir ilişki var
- Everolimusa baęlı greyd 3-4 yan etkiler: %8 stomatit, %4 dispne, pnömonit%3, KCFT yükseklięi %3

# Everolimus ile Tamoksifen Kombinasyonu

Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein (GINECO)

- Daha önce AI ile tedavi edilmiş hastada bir seçenek olabilir mi?
- N=111 postmenopozal hasta
- Tmx vs tmx + everolimus
- TTP iyileşme: 9 vs 5 ay ( HR 0.54, %95 CI 0.36-0.81)
- Ölüm riskinde azalma: HR 0.45, %95 CI 0.24-0.81
- ORR farkı yok :%14 vs %13
- Daha az ağrı ve halsizlik, ama daha çok stomatit (%11 vs 0) daha çok iştah kaybı(%7 vs 4)
- Herhangi bir pnömonit %17 vs 4 ama sadece 2 hastada greyd 3-4

# Tamoxifen

- 2. sıra tedavide tmx faydası veri sınırlı?
- Ardışık stratejiyi değerlendiren 2 randomize çalışmanın kombine analizi
- N= 137(%26.8) Anastrozol → Tmx çapraz geçiş verisi
- ORR % 10
- $\geq 6$  CBR %49

26.01.2016

- 2. sıra hormonoterapi olarak fulvestrant 500 mg yükleme dozu 1. 15. ve 29. günlerde olmak üzere başlandı.

# 27.4.2016

- TVKS:
- 9.4.2015 tarihli sintigrafisi ile karşılaştırıldığında; kraniumda ve vertebral kolonda tanımlanan bulguların intensitesinin gerilediği, sol 8 ve 11. kostada tanımlanan bulguların izlenmediği, tanımlanan diğer bulgularda belirgin değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Tanımlanan bulguların öncelikle primer patolojinin iskelet sistemine metastazı? açısından araştırılması ve sintigrafik takibi önerilir.
- Toraks ve Abdomen BT: yeni gelişen lezyon yok



# 7.9.2016

- **TVKS:** 26.01.2016 tarihli sintigrafisi ile karşılaştırıldığında; belirgin değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Tanımlanan bulguların ayırıcı tanısı açısından radyolojik korelasyonu ve sintigrafik takibi önerilir.
- Toraks ve Abdomen BT: yeni gelişen lezyon yok

## 3.1.2017

- **TVKS:** 07.09.2016 tarihli sintigrafisi ile karşılaştırıldığında; bulgularda belirgin değişiklik izlenmemiştir. Tanımlanan bulguların ayırıcı tanısı açısından radyolojik korelasyonu ve sintigrafik takibi önerilir.

## 6.1.2017

Toraks ve Abdomen BT: yeni gelişen lezyon yok

- Aylık fulvestrant 500 mg uygulaması halen devam etmektedir....

- Teşekkürler