



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HORMON RESEPTÖRÜ (+) HER2 (-) METASTATİK MEME
KANSERİNDE 1. BASAMAK CDK4/6 İNHİBİTÖRÜ
TEDAVİSİNDE YANITA ETKİ EDEN PREDİKTİF VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

KÜBRA TUBA ÇAYİR

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ.DR CEYHUN VARIM

2022/SAKARYA

T.C
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HORMON RESEPTÖRÜ (+) HER2 (-) METASTATİK MEME
KANSERİNDE 1. BASAMAK CDK4/6 İNHİBİTÖRÜ
TEDAVİSİNDE YANITA ETKİ EDEN PREDİKTİF VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ
KÜBRA TUBA ÇAYIR

TEZ DANIŞMANI DOÇ.DR CEYHUN VARIM

2022/SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları

Tez Sahibi : Kübra Tuba Çayır

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : Hormon Reseptörü (+) Her2 (-) Metastatik Meme Kanseri 1. Basamak Cdk4/6 İnhibitörü Tedavisinde Yanıtı Etki Eden Prediktif Ve Prognostik Faktörler

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 02/02/2022 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır. Etik kurul onay numarası: E-71522473-050.01.04-102097'dir.

Tarih:../../..

Kübra Tuba ÇAYIR

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım süresince bilgi ve deneyimleriyle beni doğru yönlendiren, tez yazım sürecinde de yine desteklerini sonuna kadar hissettiğim saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Ceyhun VARIM'a,

Çalışmamda istatistiksel analiz ve sonuç yorumlama aşamasında bana yardımda bulunarak yol gösteren Doç. Dr. Taner DEMİRCİ'ye, yazım aşamasında da engin bilgilerinden faydalandığım hocam Prof. Dr. İlhan Hacıbekiroğlu'na,

Asistanlık eğitimime ilk başladığım günden bu yana eğitimimde büyük katkısı olan değerli hocalarım Prof. Dr Ali TAMER, Prof Dr Savaş SİPAHİ, Prof. Dr Ahmet Tarık EMİNLER, Prof. Dr. Mustafa İhsan USLAN, Prof. Dr. Tuba HACİBEKİROĞLU, Prof. Dr. Emel GÖNÜLLÜ, Prof. Dr. Hamad DHEİR, Doç. Dr. Tezcan KAYA, Doç. Dr. Ahmet NALBANT ve ihtisasım boyunca eğitim sürecime katkısı olan tüm değerli hocalarıma,

İç hastalıkları eğitimim boyunca bize her zaman maddi ve manevi destek olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Selçuk YAYLACI'ya

Tezimin yazım aşamasında yardım ve desteğiyle bana yol gösteren sevgili ablam Uzm. Dr. Burcu GÜLBAĞCI'ya

İyi bir hekim, erdemli bir insan, dürüst bir vatandaş olarak yetişebilmem için bana büyük emekler veren annem, babam ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Risk Faktörleri.....	3
2.3. Tarama ve Prevensiyon	5
2.4. Histolojik Sınıflama	6
2.5. Moleküler Sınıflama.....	8
2.6. Görüntüleme.....	9
2.7. Evreleme.....	10
2.8. Tedavi.....	12
2.9. CDK4/6 İnhibitörleri Etki Mekanizması.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
3.1. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	25
6. KAYNAKLAR	30
7. EKLER.....	38
7.1. EK-1:Etik kurul kararı.....	38
ÖZGEÇMİŞ	39

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD:	Amerika birleşik devletleri
AJCC:	Amerikan kanser komitesi
BRCA-1:	Breast cancer gene-1
BRCA-2:	Breast cancer gene -2
CDK:	Siklin bağımlı kinaz
CDKN:	Siklin bağımlı kinaz inhibitör
CHD4:	Cadherin-4
CHEK 2:	Check point kinase 2
DKIS:	Duktal karsinoma in situ
ER:	Estrogen receptor; östrojen reseptör
ERBB2:	Erb-B2 receptor tyrosine kinase 2
ESR1:	Östrojen reseptörü-1
FDA:	Food and drug administration
FRS2:	Fibroblast growth factor receptor substrate 2
GLOBOCAN:	Global cancer observatory
HER-2:	Human epidermal growth factor receptor 2
HR:	Hormon reseptör
HT:	Hormonoterapi
İDK:	İnvaziv duktal karsinom
İLK:	İnvaziv lobüler karsinom
KT:	Kemoterapi
LHRH:	Luteinizing hormon-releasing hormon

LKIS: Lobüler karsinoma in situ

MDM2: Mouse double minute 2

MG: Mamografi

MKC: Meme koruyucu cerrahi

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

PALB2: Partner and localiser of BRCA2

PARP: Poli adp riboz polimeraz

PET-BT: Pozitron emisyon tomografi-Bilgisayarlı tomografi

PI3K/Akt/mTOR: Fosfotidil inositol 3-kinaz/akt kinaz /the mammalian target of rapamycin

PIK3CA: Fosfotidil inositol 3-kinaz

PR: Progesteron reseptörü

PRKCA: Protein kinase c alpha

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

Siklin D/CDK/pRb: Siklin d/siklin dependan kinaz/retinablastom proteini

TNM: Primer tümör boyutu (T), lenf nodu durumu (N) ve metastazların varlığına/yokluğuna (M)

TP53: Tümör protein p53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Metastatik meme kanserinde CDK 4/6 inhibitörü tedavisinin tüm sağkalım (OS) sonuçlarının karşılaştırılması.....21

Şekil 4.2. Metastatik meme kanserinde CDK 4/6 inhibitörü tedavisinin progresyonsuz sağkalım (PFS) sonuçlarının karşılaştırılması..... 22



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Meme Kanseri Evrelemesi	12
Tablo 4.1. Hastaların başlangıç karakteristikleri	18
Tablo 4.2. Ribosiklib ve Palbosiklib alan grupların başlangıç karakteristikleri ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması	19
Tablo 4.3. Ribosiklib ve Palbosiklib kullanımında gözlenen yan etkilerinin karşılaştırılması	20
Tablo 4.4. Post-hoc analize göre stabil yanıt dağılımı gruplar arasındaki farkı	23
Tablo 4.5. Her iki grup arasında tedavi sonrası 10. gün ve 1. ay hemogram sonuçlarının karşılaştırılması	23

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Hormon Reseptörü pozitif, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü 2 negatif meme karsinom tanılı hastalar çeşitli direnç mekanizmaları nedeni ile endokrin tedavilere rağmen nüks/metastatik aşamaya geçebilmektedir. Bu direnç mekanizmalarından biri de hücre içi Siklin D/ siklin dependan kinaz/Retinablastom proteini olup, bu aşamada tedavide CDK inhibitörleri tercih edilmektedir. Bu doğrultuda metastatik meme kanseri tanılı hastalarda 1. basamakta CDK4/6 inhibitörü tedavisine etki eden prediktif ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji poliklinik birimine Ocak 2020-Aralık 2021 döneminde başvuran, metastatik meme karsinomu tanısıyla 1. basamakta CDK4/6 inhibitörü tedavisi almış olan hastaların verileri hastane otomasyon sistemi ve onkoloji poliklinik kayıtlarından elde edildi. Retrospektif olarak incelenerek hastaların demografik özellikleri, histopatolojik veriler, yanıt durumu, tedavi başlangıcına ait kan parametreleri excel programına kaydedildi ve istatistiksel olarak analize edildi.

BULGULAR: Çalışmaya HR (+) / Her2 (-) olan 92 metastatik meme kanseri hastasının verileri dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 57,8 (min-maks: 44,8-70,8) dir. Birinci basamak tedavide eş zamanlı endokrin tedavi ile hastaların 44'ü (%47,8) ribosiklib alırken, 48'i (%52,2) palbosiklib almıştır. Ribosiklib ve palbosiklib alan hastalar histolojik subtip, lokasyon, eşlik eden endokrin tedavi ajanı ve mortalite açısından değerlendirilmiş gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,470; p=0,569; p=0,557; p=0,720; p=0,414). Ayrıca yanıt oranları açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,222).

SONUÇ: Metastatik meme kanseri teşhisi konulan hastalarda 1. basamak CDK4/6 inhibitörleri ile eş zamanlı endokrin tedaviye yanıtı predikte eden klinik ve patolojik belirteçlerin değerlendirildiği çalışmamızda, değişkenler ile tedavi yanıtı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: CDK4/6 inhibitörleri, meme kanseri, palbosiklib, ribosiklib

ABSTRACT

HORMONE RECEPTOR (+) HER2 (-) IN METASTATIC BREAST CANCER AFFECTING THE RESPONSE IN 1st STAGE CDK 4/6 INHIBITOR TREATMENT PREDICTIVE AND PROGNOSTIC FACTORS

AIM: Human epidermal growth factor, hormone receptor positive Due to numerous resistance mechanisms, patients with stage 2 negative breast cancer may progress to the relapse/metastatic stage despite endocrine therapy. Intracellular Cyclin D/cyclin-dependent kinase/retinoblastoma protein is one of these resistance mechanisms, and at this point in the treatment, CDK inhibitors are recommended. It was intended to assess the predictive and prognostic variables influencing CDK4/6 inhibitor therapy in patients with metastatic breast cancer in this direction.

MATERIALS AND METHODS: The hospital automation system and the oncology polyclinic records were used to compile information on patients who applied to the oncology polyclinic unit of Sakarya University Training and Research Hospital between January 2020 and December 2021 and received CDK4/6 inhibitor treatment as the initial step after being diagnosed with metastatic breast carcinoma. The patient demographic information, histopathology data response status, and blood parameters at the start of treatment were entered into the excel application and statistically assessed.

RESULTS: Data of 92 metastatic breast cancer patients with HR (+) / Her2 (-) were included in the study. The median age of the patients was 57.8 (min-max: 44.8-70.8). With concomitant endocrine therapy in first-line therapy, 44 (47.8%) patients received ribociclib, while 48 (52.2%) received palbociclib. Patients receiving ribociclib and palbociclib did not differ significantly between the groups evaluated in terms of histological subtype, location, concomitant endocrine therapy agent, and mortality ($p=0.470$; $p=0.569$; $p=0.557$; $p=0.720$; $p=0.414$, respectively). In addition, there was no significant difference between the groups in terms of response rates ($p=0.222$)

CONCLUSION: In our investigation, which assessed the clinical and pathological markers predicting response to first-line CDK4/6 inhibitors and concurrent endocrine therapy in patients with metastatic breast cancer, no association between the variables and treatment response was discovered.

Keywords: CDK 4/6 inhibitors, breast cancer, palbociclib, ribociclib

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda görülen en sık kanserdir ve güncel verilere bakıldığında kadın nüfusunda meme karsinom tanısı alma oranı %24,5 olup, hastalığın %15 oranında mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir (Harbeck ve Gnant 2017). Türkiye’de kadınlarda meme karsinom insidansı 2017 yılında %25,5 olarak bildirilmiş olup dünya geneliyle uyumludur. Kadınlarda kanser nedeni ölümünün en sık nedeni meme kanseridir ve akciğer kanserinden önde gelmektedir (Bray ve ark., 2018). Meme kanseri mortalitesinde uzak organ metastazlarının primer tümör boyutundan daha önemli olduğu bilinmektedir. Meme kanseri nadir olarak erkeklerde de görülür ancak bu oran kadınlardaki oranın %1’i kadardır (Giordano, 2018). Meme kanseri oluşumunda pek çok risk faktörü belirlenmiştir. Bunlar erken menarş, geç menopoza, uzun süreli ekzojen östrojen alımı, oral kontraseptif kullanımı, sigara, alkol kullanımı, radyasyona maruziyet, genetik faktörler, yaş ve kadın cinsiyettir (Perurena ve ark., 2017).

Breast Cancer Gene 1 (BRCA 1), Breast Cancer Gene 2 (BRCA 2), Tümör protein P53 (TP53), Phosphatase and tensin homolog (PTEN) ve Check Point Kinase 2 (CHEK 2) genlerinde gerçekleşen mutasyonların meme kanseri gelişimine sebep olduğu kanıtlanmıştır (Sheikh ve ark., 2015).

Hastalığın gidişatının anlaşılabilmesi ve tedavi seçimi için son yıllarda moleküler alt tip sınıflaması yapılmaktadır. Tümör İmmunohistokimyasal olarak incelenerek Östrojen reseptörü (ER)/Progesteron reseptörü (PR) durumu, Human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) reseptör ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeks değeri bakılarak moleküler alt tip belirlenir (Valla ve ark., 2016).

Tüm meme kanserlerinin %75’ini hormon reseptör (HR) pozitif meme kanseri oluşturmaktadır. Hormon pozitif metastatik meme kanserinde ilk tercih hormonoterapi olmaktadır. Ancak tedavi altında hormonoterapiye direnç önemli bir sorundur. Hormonal direnç mekanizmasında çeşitli sinyal yolları sorumludur (Piezzo ve ark., 2020).

Bu direnç mekanizmalarından biri de hücre siklus proteinleridir. Siklus proteinleri hücre çoğalmasının kontrol basamağını oluşturmaktadır ve bu proteinler etkilerini siklin bağımlı kinazları (CDK) aktive ederek gösterirler. Yapılan çalışmalarla siklin bağımlı kinaz ailesinden CDK4/6'nın ER+/PR+ meme kanserinde hormonoterapiye karşı oluşan dirençten, sorumlu tutulduğu ve fazla aktive olarak kanser hücresinin aşırı çoğalmasına sebep olduğu bilinmektedir (Finn ve ark., 2016). Bu mekanizmaya karşı geliştirilen ve hormon pozitif meme kanserinde etkinliği kanıtlanan CDK4/6 inhibitörleri klinik pratiğimizde yerini almıştır (Piezzo ve ark., 2020).

Biz bu çalışmamızda HR (+), HER2 (-) olan metastatik meme karsinomlu hastalarda kullanılan 1. basamak CDK 4/6 inhibitörleri tedavisine etki eden prediktif ve prognostik faktörlerin incelenmesini amaçlayarak yeni veriler elde etmeyi hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Bulaşıcı olmayan hastalıkların içinde gelen kanser, en sık ölüm sebepleri arasında dünyada 2. sırayı almaktadır (Aghamir ve ark., 2020). Meme karsinomu dünyada en sık tanı alan ikinci kanserdir (Anderson ve ark., 2008). 2018 yılında kanser tanısı alan 18 milyon hastanın 2 milyonu meme karsinomludur. 8,6 milyon kanser tanısı alan kadının 600.000'i meme kanseri nedeniyle hayatını yitirmiştir. Bu rakamlar kadınlarda meme kanserinin dünya genelinde %25 insidans ve %15 mortalite oranıyla oldukça öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Global cancer obsorvatery (GLOBOCAN) güncel verilerine göre dünya genelinde 19 292 789/yıl kanserli vakaların 2 261 419'u meme kanseri tanısı almıştır (Erratum 2020). Toplumda nüfustaki artış, yaşlı nüfus oranı fazlalığı ve tarama programlarının yaygınlaşması gibi nedenlerle meme kanseri insidansı artmaya devam etmektedir.

2.2. Risk Faktörleri

Meme kanseri ile ilişkilendirilen birçok risk faktörü vardır. En önemli risk faktörü kadın cinsiyette olmaktır. Östrojen maruziyetinin artışına neden olan durumlar ve diğer risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- Menopoz yaşının gecikmesi, ilk mensturasyon yaşının düşük olması, ilk gebelik yaşının ileri olması, hiç doğum yapmamış ve hiç emzirmemiş olmak östrojen maruziyetinin artışına neden olarak meme kanseri riskini artırır (Bernstein ve ark., 1994).
- Emzirmenin meme kanserini önlemede koruyucu olduğu ve en az bir yıl emziren kadınların meme kanserine yakalanma riskinin %4,3 oranında azaldığı görülmüştür (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).
- Hormon replasman tedavisi ya da kontrasepsiyon amaçlı on yılı aşkın süre zarfında östrojen kullanımının, meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (Sun ve ark., 2017).

- Yaş ilerledikçe meme kanseri görülme riski artmaktadır. 2020 yılında yapılan bir çalışmada 70 yaşın üzerinde %6,7 olarak, 60-69 yaş aralığında %3,5; 50-59 yaş aralığında %2,3; 0-49 yaş aralığında %2 olarak belirtilmiştir (Siegel ve ark., 2020).
- Tütün ve alkol kullanımı, yüksek yağlı diyet ve obezite önemli risk faktörleridir (Siegel ve ark., 2020). Alkol alımı sonrası serum östrojen düzeyi arttığından alkolün kanser riskini %30 arttırdığı gösterilmiştir (Baan ve ark., 2007; Hamajima ve ark., 2002).
- Postmenopozal kadınlarda obezitenin; endojen östrojen artışına sebebiyet vermesiyle, vücut kitle indeksinde gözlemlenen her bir birim artış için meme kanser riskinin %2 oranında arttığı gösterilmiştir (Winters ve ark., 2006).
- Radyasyon maruziyeti de meme kanseri riskini arttırdığı bilinen çevresel faktörlerdendir (Winters ve ark., 2006).
- Bir diğer önemli risk faktörü ailede meme kanseri öyküsünün varlığıdır. Aile bireylerinden birinde meme kanseri öyküsü varlığı olan kadınlarda risk %80 artarken, iki akrabada varsa risk 3 kat, üç veya daha fazla akrabada varsa risk 4 kat artmaktadır (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002).
- Herediter meme kanser görülme riskinin en çok olduğu genetik bozukluklar BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonu varlığıdır. BRCA-1 veya BRCA-2 gen mutant olan bireylerde ömür boyunca meme kanseri olma riski %80-85'tir. Meme kanser riski BRCA-1 (+) olanlarda %60, BRCA-2 (+) olanlarda %15-40 oranda görülebilmektedir (Emery ve ark., 2001).
- Beyaz ve siyah ırkı değerlendirdiğimizde meme kanseri riski beyaz ırkta %20 daha fazladır, mortalite ise siyah ırkta daha yüksektir (Açıkgöz ve Yıldız, 2017).
- Meme kanserinde bir diğer risk faktörü dens meme dokusunun yoğunluğunun fazla olmasıdır. Meme yoğunluğu %75 den fazla olan kadınların, düşük meme yoğunluğuna sahip kadınlara göre beş kat daha fazla meme kanseri riskine sahip olduğu gösterilmiştir (McCormack ve ark., 2006).

- Yaşam tarzına bağlı olarak sedanter yaşamın meme kanser riskini artırdığı, düzenli fiziksel aktivite ve sporun ise koruyucu olduğu bildirilmiştir (Bernstein ve ark., 1994).

2.3. Tarama ve Prevensiyon

Meme kanseri, tarama programlarının etkin olarak yürütüldüğü kanserlerden biri olup hem riskli bireylerde hem de toplumda erken teşhis avantajı sağlamaktadır. Meme kanserinin erken dönemde klinik belirtiler ortaya çıkmadan önce saptanması; bireyin kür şansının artırılması, yaşam kalitesi, morbidite ve mortalite oranının düşürülmesi açısından önem arz etmektedir (Eby, 2017). Kullanılacak tarama yöntemleri; kendi kendine elle meme muayenesi, klinik olarak meme muayenesi ve mamografidir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı'na önerilen ve ülkemizde uygulanan ulusal kanser tarama programına göre;

- 20-40 yaş arası her ay kendi kendine meme muayenesi, iki yılda bir klinik takiple meme muayenesi.
- 40-69 yaş arası ayda bir kendi kendine meme muayenesi, yılda bir klinik takiple meme muayenesi ve 2 yılda bir Mamografi önerilmektedir (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramastandartlari/listesi/meme-kanseri-tarama-programi-ulusal-standartlari.html> , Erişim tarihi: 02 Mayıs 2022).

Bazı durumlarda bireyler yüksek riskli kabul edilir ve bu hasta grubunda yakın takip ve sık tarama gerekir. Yüksek riskli kabul edilen yakın ve sık tarama gereken hasta grubu aşağıda belirtilmiştir:

- BRCA-1, BRCA-2, TP53, PTEN gibi meme kanserine genetik yatkınlık oluşturan gen mutasyonlarının taşıyıcıları,
- 10-30 yaşları arasında göğüs bölgesine radyoterapi almış olanlar,
- Daha önce over veya periton kanseri tanısı almış kişiler,
- Yakın akrabalarında ikiden fazla fazla kişide bilateral meme kanseri öyküsü olanlar,
- 1.ve 2.derece akrabalarında <45 yaş meme kanseri öyküsü olanlar,

- Akrabalarında erkek meme kanseri tanılı birey varlığı,
- Ailede >3 kişide farklı kanser türlerinin varlığı (Warner ve ark., 2008).

Mamografi çekiminin; 50 yaş üstü kadınlarda taramada kullanılması hastalığa bağlı mortaliteyi yaklaşık %30 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hastalığın başlangıç evresinde lenf tutulumu olmadan mamografik görüntüleme ile meme kanseri %80 oranında farkedilebilmektedir. Taramada fizik muayene ve mamografi birlikte kullanılmalıdır. Meme kanserinin erken evresinin sadece %40'ı fizik muayene ile saptanırken, %35-50'si sadece mamografi ile saptanabilir. Bu sebeple mamografi memedeki kitle palpe edilmeden önce kanseri farketmede kullanılan en güvenilir testtir. Ancak mamografide patolojik bulgu olmaması meme kanserini ekarte ettirmez (Independent UK Panel on Breast Cancer Screening, 2012) Eğer şüpheli bir lezyon saptanırsa önce klinik muayene ve ultrasonografi ile bakılması; biyopsi ile doğrulanması gerekmektedir (Gøtzsche ve Nielsen, 2011).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), meme kanserini saptamada %94 duyarlılığa sahiptir. MRG; farkedilemeyen küçük lezyonları gösterebilmekte olmakla beraber yüksek maliyetli oluşu, kontrastlı çekim ihtiyacı, metalik implant olan hastalarda kullanımının sınırlı olması gibi olumsuz yönleri de vardır (Orel ve Schnall, 2001).

Kanıtlanmış BRCA mutasyonları olan veya ailesinde meme karsinom hikayesi olan kadınlarda memenin MRG ve mamografi ile eş zamanlı taranması, tek başına mamografi ile taramasına kıyasla hastalığı %30 oranında daha fazla yakalayabilmektedir (Sardanelli ve ark., 2010). Bu risk grubunda MRG ve mamografinin eş zamanlı veya dönüşümlü olarak taramada tercih edilmesi önerilmektedir (Warner ve ark., 2008).

2.4. Histolojik Sınıflama

DSÖ tarafından; epitelyal ve non epitelyal malign meme neoplazileri sınıflandırılmıştır (Tan ve ark., 2020).

Non invaziv meme tümörleri; meme dokusunda yerleşen, bazal membranı aşmayan, duktus ve lobüllerden köken alan tümörlerdir (McCormack ve ark., 2006). Duktal Karsinoma İn Situ (DKIS) ve Lobüler Karsinoma İn Situ (LKIS) olmak üzere ikiye

ayrılır. Sitolojik olarak atipiye sahip olabilen, pre-kanseröz lezyonlardır ve sıklıkla invaziv kanserlerle birliktelik gösterirler (Obeng-Gyasi ve ark., 2016).

Duktal Karsinoma İn Situ; palpabl meme lezyonlarının yaklaşık %2-3'ünü oluşturur ve tarama programlarıyla meme kanseri teşhisi konulan hastaların %25'inde tespit edilmektedir. DKIS tanısı alan hastalarda tanı konulan memede invaziv duktal karsinom (İDK) gelişme riski 5 kat artmıştır (Jemal ve ark., 2009). Klinik bulgu olarak meme başında kanlı akıntı, memede palpasyonla ele gelen kitle ve lezyon bölgesinde ağrı yapılabilmektedir (Barnes ve Bundred, 2014).

Lobüler Karsinoma İn Situ; meme biyopsisi serilerinde rastlantı sonucu ortaya çıkan mikroskopik bir bulgudur. Kitle oluşturmaz, meme başı akıntısı yapmaz, kendine has bir klinik bulgu ve mamografik bulgusu yoktur. Meme kanseri riski LKIS varlığında normal popülasyona göre rölatif olarak 9-10 kat artmaktadır (Obeng-Gyasi ve ark., 2016).

İnvaziv meme kanserlerinde en sık görülen subtipler; invaziv duktal karsinom (%50-70), invaziv lobüler karsinom (%5-15), medüller karsinom (%3-4), müsinöz karsinom (%3), papiller karsinom (%2) ve tubuler karsinom (%2-3)'dur (Reynolds ve ark., 1997).

İnvaziv Duktal Karsinom; duktal epitel hücrelerinden kökenlenir ve invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %80 'ini oluşturan en sık görülen tiptir. İDK'ların çoğunluğunda ER ve PR pozitifliği saptanmakta olup HER-2/neu ekspresyonu da görülebilir (Dunnwald ve ark., 2007).

İnvaziv Lobüler Karsinom (İLK); lobüler epitelden köken alır ve %5-10 oranında görülür. İDK'ya göre daha iyi prognozludur ancak diğer histolojik tiplere göre daha çok multipl ve bilateral görülür. İLK ile E-kadherin geni arasında ilişki vardır (Ross ve ark., 2013).

İnvaziv lobuler karsinom metastazları periton, meninks ve gastrointestinal sistem gibi daha nadir bölgelerde saptanabilir (de Deus Moura ve ark., 2013).

Medüller Karsinom; seyrek görülür ama prognozu duktal epitelyal kanserlerden daha iyidir. Meme kanserlerinin %2-5'ini oluşturmaktadır. Genç popülasyonda daha çok görülür. Klinik gözlem ve radyolojik görüntülemelerde fibroadenom gibi benign

lezyonlarla karışabilir çünkü düzgün sınırlıdır, fikse olmaz (Harvey, 2007). Ancak meme kansinimleri arasında proliferasyon hızı fazla olmasından dolayı genellikle hızlı büyür ve sıklıkla enflamatuvar yanıtla bağılı olarak hastalarda ağrı görülebilmektedir (Koh ve Kim, 2019).

Müsinöz (Koloidal) Karsinom; genellikle daha ileri yaşta saptanan meme kanseri olup meme kanserlerinin %1-2'sini oluşturur. Makroskopik olarak yumuşak, jelatinimsi bir yapıya sahip ve iyi sınırlıdır (Di Saverio ve ark., 2008).

Tübüler Karsinom; mikroskopik olarak düzgün tübül ve bez yapıları oluşturarak stromayı invaze etme eğilimindedir. Düşük dereceli tümörler olup genellikle prognozu iyidir ve metastaz nadiren görülür.

Papiller Karsinom; meme kanserlerinde %2'lik kısmı oluşturmakta olup, erken evrede lenf nodu metastazı ile seyredebilen agresif bir histolojik türdür (Rakha ve ark., 2016).

Memede görülebilen diğler histolojik tipler; metaplastik karsinom, apokrin diferansiye tümörler, nöroendokrin tümörler, onkositik karsinom, lipidden zengin karsinom, vb. sayılabilir (Cowan ve ark., 1997; McMullen ve ark., 2019)

2.5. Moleküler Sınıflama

Meme kanseri immünohistokimyasal olarak; ER, PR, HER2 gen amplifikasyonu ve Ki-67 ekspresyonu ölçülerek 4 ana gruba ayrılmaktadır (Luminal A, Luminal B, HER2 pozitif, Tripple negatif) (Allison ve ark., 2020).

Tümör hücrelerinin çekirdek boyanma oranı %1 ve üzerinde ise hormon pozitif olarak adlandırılır. ER, PR veya her ikisi için de pozitif saptanan kanserler HR+ kabul edilir.

Luminal A tümörler (HR+/HER2-/Ki-67<%14); en sık saptanan moleküler subtip olup tüm meme kanserlerinin %40'ını oluşturmaktadır. Daha az agresiftir ve daha yavaş progresyon gösterir. Luminal A tümörleri genel olarak en iyi prognoza sahiptir, çünkü genellikle hormonal tedavilere iyi cevap verirler (Parise ve Caggiano, 2017). Prognozun iyi olmasına rağmen en fazla meme kanseri ilişkili ölüm luminal A grupta görülmektedir (O'Brien ve ark., 2010).

Luminal B tümörler (HR+/HER2+/-/Ki-67>%14); Meme kanserlerinin %20 kadarını oluşturur. Hormon reseptör düşük pozitifliğinin yanı sıra, HER2 proteini ve Ki-67

proteini proliferasyonu pozitiflik oranı yüksek saptanmaktadır (Howlader ve ark., 2018). Luminal B kanserler luminal A ya göre daha kötü prognozludur (Parise ve Caggiano, 2017).

Basal-like (HR-/HER2-) subgrubu meme kanserleri, Tripple(-) meme kanseri olarak da bilinmektedir. Çünkü Basal-like alt tipinde ER, PR ve HER2 ekspresyonu negatiftir (Prat ve ark., 2013). Tripple negatif meme kanserlerinin yaklaşık %75'i, gen ekspresyonu ile tanımlanmış olan basal-like alt tipine girer. Ek olarak Tripple(-) meme kanserleri, diğerlerine göre daha kötü prognoz göstermektedir (Costa ve Gradishar, 2017). BRCA-1 mutant olanlarda ve premenopozal kadınlarda daha yaygın görülmektedir (Sharma, 2016).

HER2 ile zenginleştirilmiş (HR-/HER2+) alt tip prognoz açısından en kötü iken HER2 (+) kanser alt tipinde hedefe yönelik ajanların kullanımının daha yaygınlaşması ile bu alt tipe sahip hastaların sağ kalımları önemli oranda iyileşmiştir (Wolff ve ark., 2007).

2.6. Görüntüleme

Meme kanserinin taranması, cerrahi öncesi değerlendirme ve aksillar lenf nodu tutulumunun doğru yapılabilmesi için farklı radyolojik modalitelerden birlikte yararlanılmaktadır. Meme kanserlerinde erken evrede uzak metastaz nadir bir durumdur. Sistemik görüntüleme bazı durumlarda daha önemlidir ; aksillanın klinik olarak pozitif olması, tümör çapının >5cm olması, agresif biyolojiye sahip tümör varlığı (HER2 pozitifliği, Tripple negatif hastalık, inflamatuvar meme kanseri), klinik muayene, semptom ve laboratuvar olarak uzak metastaz şüphesi olması (Cardoso ve ark., 2019).

Mamografi: Meme kanserli hastada mamografide klasik olarak; yumuşak dokudaki lezyonun mikrokalsifikasyon gösteren kitle veya dansite artışı bulguları beklenir. En spesifik bulgu ise uçları spiküler dağılım gösteren kitle dansitesi görünümüdür ve sıklıkla (%90) invaziv kanseri işaret eder (Bonilla ve ark., 2017).

Ultrasonografi: Meme ultrasonu sıklıkla tümörün benign ya da malign ayrımında yol göstericidir. Aksillayı en iyi değerlendiren yöntemdir. Ultrasonda malignite düşündürülen bulgular şunlardır; internal kalsifikasyonlar, hipoekojenite,

gölgelenmeler, yüksekliği genişliğinden büyük lezyonlar, spiküle, düzensiz sınırlı ve belirsiz lezyonlar (Stavros ve ark., 1995).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): Meme kanseri açısından yüksek riskli hastalarda MRG tarama amaçlı kullanılabilir. İnvaziv meme kanserlerinde gadolinium kontrastlı MRG tercih edilse de biyopsi ile tanının yerini alma noktasında henüz yetersizdir. Kontrastlı MRG’de; kontrast tutulumu varlığına eşlik eden kitle saptanmaması, invaziv kanser şüphesi oluşturabilir (Macura ve ark., 2006).

Pozitron emisyon tomografi-Bilgisayarlı tomografi (PET-BT): Evre 3 ve Evre 4 hastalarda (PET-BT) çekilmesi rutin değildir ancak önerilmektedir (Jones ve ark., 2019). Ayrıca birçok çalışmada kapsamlı ve ileri görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yeni tanı meme kanseri hastalarında mortalite üzerine faydası olmadığı gösterilmiştir (Puglisi ve ark., 2005).

2.7. Evreleme

1977’den beri meme kanseri için evreleme sistemi olarak Amerika Kanser Komitesi (AJCC) tarafından primer tümör boyutu (T), lenf nodu durumu (N) ve metastazların varlığına/yokluğuna (M) TNM evrelemesi kullanılmaktadır (Vuong ve ark., 2014). Meme kanserli hastaların olası prognozunu tahmin etmede temel yaklaşım; patolojik grade, immünohistokimyasal biyobelirteçler ve hastalığın anatomik durumunu gösteren AJCC evreleme sistemini birlikte değerlendirmektir (Hammond ve ark., 2010).

Klinikte kullanılan en yaygın sistem TNM evrelemesidir (Łukasiewicz ve ark., 2021). Meme kanseri AJCC evrelemesi aşağıda tanımlanmıştır:

Primer tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulunamıyor

Tis:(DKİS): Duktal karsinoma in situ

Tis:(Paget): İnvaziv karsinom ilişkisi olmayan meme başının Paget hastalığı

T1: ≤20 mm altında tümör

T1mi: ≤ 1 mm

T1a: $1\text{mm} < T \leq 5$ mm

T1b: $5\text{mm} < T \leq 10$ mm

T1c: $10\text{mm} < T \leq 20$ mm

T2: $20\text{mm} < T \leq 50$ mm

T3: Tümör 50mm'den büyük

T4: Herhangi bir boyutta tümör olabilir ancak direkt göğüs duvarı uzanımı veya meme cildi tutulumu varlığı

T4a: Göğüs duvarı invazyonu, pektoral kas invazyonu olabilir,

T4b: Ülserasyon veya satellit cilt nodülleri veya bölgesel ödem peau d'orange (portakal kabuğu) görünümü

T4c: T4a+T4b

T4d: İnflamatuvar meme karsinomu

Bölgesel lenf nodları:(N)

Nx: Değerlendirilemeyen lenf nodu durumu (rezeke edilmiş olabilir).

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok (görüntüleme veya klinik muayene ile)

N1: İpsilateral, hareketli seviye 1-2 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda mikroskopik tutulum (Klinik olarak benign görünümlü)

N1mi: Mikrometastaz, $0,2\text{ mm} < N < 2\text{ mm}$ nod metastazı

N2: 4-9 aksiller lenf nodu tutulumu veya internal mammarian lenf nodunda klinik tutulum

N3: 10 ya da daha fazla aksiller lenf nod tutulumu veya infraklaviküler lenf nodu veya klinik internal mammarian lenf nodu tutulumu + aksiller lenf nodu tutulumu, veya 3'ten fazla aksilla lenf nodu+internal mammarian arter mikrometastazı veya ipsilateral supraklaviküler lenf nodları /pN3a 10 ya da daha fazla lenf nod varlığı

Uzak metastaz:(M):

Mx: Uzak metastaz araştırılmamış

M0: Klinik ya da radyolojik olarak uzak metastaz bulgusu yok

M1: Klinik ya da radyolojik veya histolojik olarak tespit edilmiş 0,2 mm'den büyük uzak metastaz bulgusu var. Tablo 2.1'de TNM durumuna göre meme kanseri evreleri gruplandırılmıştır.

Tablo 2.1. Meme Kanseri Evrelemesi (AJCC Evreleme Sisteminden kullanılmıştır)

EVRE 0	Tis	N0	M0
EVRE 1A	T1	N0	M0
EVRE 1B	T0-T1	N1mi	M0
EVRE 2A	T0	N1	M0
EVRE 2A	T1	N1	M0
EVRE 2A	T2	N0	M0
EVRE 2B	T2	N1	M0
EVRE 2B	T3	N0	M0
EVRE 3A	T0	N2	M0
EVRE 3A	T1	N2	M0
EVRE 3A	T2	N2	M0
EVRE 3A	T3	N1	M0
EVRE 3A	T3	N2	M0
EVRE 3B	T4	N0	M0
EVRE 3B	T4	N1	M0
EVRE 3B	T4	N2	M0
EVRE 3C	Herhangi T	N3	M0
EVRE 4	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.8. Tedavi

Meme kanseri, hastalığın tutulum derecesine göre; erken evre, lokal ileri ve metastatik meme kanseri olarak üçe ayrılır.

Meme kanserinde tedavi; hastalığın evresi, tümörün karakteristik ve moleküler özelliklerine göre değişiklik gösterebilir. Tedavi planı yaparken multidisipliner yaklaşım önemli olup sıklıkla cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormonoterapi/hedefe yönelik tedaviler bir arada değerlendirilir.

Neoadjuvan tedavi, genel sağkalımda herhangi bir iyileşme sağlanamamış olmasına rağmen meme koruyucu cerrahi (MKC)'yi yapılabilir kılması, aksiller diseksiyon ihtiyacını azaltması ve hastalığın prognozu hakkında erken dönemde fikir vermesi nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedir. Erken evre meme kanserinde adjuvan tedavi için en önemli prognostik faktörler; HR durumu, HER2 ve Ki-67 ekspresyonu, lenf nodu tutulumu ve sayısı, tümör çapı, grade ve vasküler invazyon durumudur. Ayrıca TNM evresi ve genomik profiller (Oncotype DX, PAM 50, Mammaprint, vb.) adjuvan tedavi kararında önemli belirleyicilerdir (Cardoso ve ark., 2019).

Metastatik HR pozitif meme kanserinde tedavide primer amaç östrojeni baskılamaktır. Over kaynaklı östrojeni baskılamak için ise önceki yıllarda ooforektomi uygulanmakta iken, günümüzde luteinizing hormon-releasing hormon (LHRH) agonist/antagonistleri tercih edilmektedir. Östrojenin diğer kaynağı olan periferik üretimin baskılanması ise aromataz inhibitörleri ile sağlanmaktadır. Aromataz inhibitörleri, androjenlerin östrojene çevrilişini baskılayarak serumdaki östrojen seviyesini düşürür. Anastrozol ve letrozol nonsteroidal, eksemestan ise steroidal aromataz inhibitörleridir (Waks ve Winer, 2019). Tamoksifen, östrojenin ER'ye bağlanmasını yarışmacı bir şekilde engelleyen, pre/post menopozal kadınlarda etkili olan seçici selektif bir östrojen reseptör modülatörüdür. Diğer bir hormonal tedavi ajanı fulvestrant olup; östrojen reseptör dimerizasyonunu inhibe ederek etki eder (Francis ve ark., 2014).

Günümüzde CDK4/6 inhibitörleri hormonoterapi, metastatik HR+ HER2- luminal hastalarda ilk tercih edilen tedavidir. Pre/postmenopozal hastalar, de novo/nüks hastalık ve primer/sekonder endokrin direnç durumlarında etkinliği kanıtlanmış bu ajanlardan en sık kullanılanlar ribosiklib, palbosiklib ve abemasiklib'tir (Werutsky ve ark., 2021). Kemoterapiye benzer etkinliği, daha az yan etki profili ve daha iyi tolere edilebilir olması nedeni ile visseral kriz yoksa kemoterapiye tercih edilmektedir (Iorfida ve ark., 2020). Yapılan meta-analiz CDK4/6 inhibitörleri hormonoterapi ile tümörde hızlı regresyon sağladığı (%55 oranında) gösterilmiştir (Lin ve ark., 2017).

Bu hedefe yönelik ajanlar tümör yükünü ve hastalık bulgularını azaltmakla birlikte kemoterapiye kıyasla daha az yan etki oluşturmaktadır (Li ve ark., 2020). CDK4/6 inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri sitopeni (en sık nötropeni), QT uzaması, ishal, alopesi, döküntü, yorgunluk, bulantı, kusma, iştahsızlık olarak sayılabilir. Fakat bu yan etkiler şiddetli olmayıp, doz redüksiyonu ya da tedavi ara verme durumunda düzelmektedir. İlaç tolere edilememesi nedeniyle tedaviyi bırakma yaklaşık %8 oranında görülmüştür (Eggersmann ve ark., 2019).

CDK4/6 inhibitörleri sonrası ikinci basamak tedavi planı; somatik PIK3CA (Fosfotidil inositol 3-kinaz) ve ESR1 (Östrojen reseptörü-1) mutasyonu ve germline BRCA1/2 mutasyonu durumuna göre yapılmalıdır. Ayrıca hastanın daha önce neo/adjuvan dönemde kullandığı kemo/hormonoterapiler, endokrin tedavi altında progresyona kadar geçen süre, tümör yükü önemli parametrelerdir. Visseral kriz varlığında kemoterapi ile başlanmalı, organ yetmezliği açısından risk yoksa PIK3CA mutasyonu varlığında alpelisib+fulvestran, BRCA1/2 ve PALB2 (Partner and Localiser of BRCA2) mutasyonu varlığında PARP (poli ADP riboz polimeraz) inhibitörleri açısından hasta değerlendirilmelidir (Cardoso ve ark., 2019).

2.9. CDK4/6 İnhibitörleri Etki Mekanizması

Hormon pozitif meme kanserinde kullanılan hormonoterapi ajanlarına direnç, sık karşılaşılan bir sorundur. Fosfotidil inositol 3-kinaz/akt kinaz/the mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/Mtor) ve Siklin d/siklin dependan kinaz/retinablastom proteini (siklin D/CDK/pRb) yolağındaki alterasyonlar, ESR1 gen mutasyonları, ER kaybı, büyüme faktör yollarındaki çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler dirençten sorumlu tutulmaktadır (Clark ve ark., 2016).

CDK4/6 kinazları, Siklin D proteini ile hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişinde düzenleyici olarak görev almaktadır. SiklinD+CDK4/6 kompleksi Rb proteinin fosforillenmesini, böylece E2F transkripsiyon faktöründen ayrılmasını sağlarlar. Rb'dan ayrılan E2F, hücre proliferasyonu için S fazına geçişi indükler.

CDK 4/6 inhibitörleri CDK 4/6 tarafından fosforillenen ve bir tümör baskılayıcı gen olan retinoblastomun baskılanmasını engelleyerek hücre döngüsünde G1 fazından S

fazına geçişe engel olmakta ve byylelikle hücre döngüsünü bu fazlarda durdurmaktadırlar (Kato ve ark., 2021).

Östrojen hormonu, östrojen reseptörü üzerinden büyümeyi indükleyici etkiye sahip olduğu gibi siklin D'yi direk olarak uyarabilmektedir. SiklinD/CDK4/6/pRb yolağının inhibisyonu, pek çok kanser türünde tedavi amacıyla araştırılmaktadır (Pandey ve ark., 2019). Geliştirilen ilk CDK inhibitörleri (flavopiridol, roskovitin, olomusin) selektif olmayan ajanlar olup, klinik çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir. İlerleyen çalışmalarda üçüncü jenerasyon CDK inhibitörleri (abemasiklib, ribosiklib, palbosiklib) seçici olarak CDK4/6 inhbisyonu üzerinden etki ederek meme kanserli hastalarda belirgin etkinliği gösterilmiştir (De Groot ve ark., 2017; De Luca ve ark., 2018; Poratti ve ark., 2020).

Palbosiklib, şubat 2015'te Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanarak kullanılan ilk CDK4/6 inhibitörüdür. Faz 1 alışması olan PALOMA-1 ile letrozol ile kombinasyonda plaseboya kıyasla belirgin bir progresyonsuz sağkalım katkısı (mPFS 20,2 ay vs 10,2 ay, $p=0.0004$) göstermiş ancak faz 3 çalışması olan PALOMA-2'de sağkalım katkısı görülememiştir (mOS 37,5ay vs 34,5 ay $p=0,281$) (Finn ve ark., 2015; Finn ve ark., 2016; Piezzo ve ark., 2020).

Bir diğer CDK4/6 inhibitörü olan ribosiklib, FDA tarafından Mart 2017'de onay almıştır. Ribosiklib'in faz 3 çalışması olan MONALEESA-2'de letrozol+ribosiklib kombinasyonu ile postmenopozal hastalarda belirgin PFS (25,3 ay vs 16,0 ay $p<0,001$) farkı elde edilmiştir. İkinci basamakta etkinliğinin değerlendirildiği MONALEESA-3 ve pre/perimenopozal hastalardaki MONALEESA-7 alışmaları ile de benzer olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Hortobagyi ve ark., 2016; Piezzo ve ark., 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi onkoloji polikliniğine Ocak 2020-Aralık 2021 döneminde başvuran, metastatik meme karsinomu tanısıyla 1. basamakta CDK4/6 inhibitörü tedavisi almış olan hastaları kapsamaktadır. Veriler hastane otomasyon sistemi ve onkoloji poliklinik kayıtlarından elde edilmiştir. Retrospektif olarak incelenerek hastaların demografik özellikleri, histopatolojik veriler, tedavi başlangıç tarihi, yanıt durumu, tedavi başlangıcına ait kan parametreleri excel programına kaydedildi ve istatistiksel olarak analiz edildi.

Çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.01.2021 tarihli ve 14 sayılı etik kurul kararı ile yürütülmüştür (Ek-1).

Çalışma retrospektif olarak tasarlandığı için hastalardan aydınlatılmış onam alınamamıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 92 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:

- 18 yaşından büyük olma,
- Histopatolojik olarak meme kanseri tanısı, hormon reseptör pozitifliği ve HER2 negatifliği tanımlanmış olma,
- Metastatik birinci basamak tedavide CDK 4/6 inhibitörü başlanmış olma ve en az 1 kez yanıt değerlendirmesi radyolojik olarak yapılmış olma,
- Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri aşağıda sıralanmıştır:
- İkinci ve daha ileri basamaklarda CDK4/6 inhibitörü tedavisi alma,
- Daha önce metastatik hastalık nedeni ile kemoterapi ya da endokrin tedavi almış olmaktır.

3.1. İstatistiksel Analiz

Veri analizi Windows için SPSS-22 kullanılarak gerçekleştirildi (Statistical Package for Social Science, SPSS Inc. Chicago IL, USA®). Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için görsel (histogramlar, olasılık grafiği) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov) kullanıldı. Kategorik değişkenler frekans

(sıklık/oran) tabloları ile yorumlanmıştır. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasında fark olup olmadığını belirlemek için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenler, dağılımlarının normalliğine bağlı olarak ortalama ve standart sapma kullanılarak ifade edildi. Sayısal değişkenler açısından gruplar arasında farklılık olup olmadığı; parametrik test koşulları sağlandığından gruplar student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Ribosiklib ve Palbosiklib tedavileri gibi değişkenlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkileri Log Rank testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılığı çıkarmak için %5 tip I hata düzeyi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi için p değeri $<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya ER (+), PR (+) ve Her2 (-) olan 92 metastatik meme kanseri hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortanca yaşı 57,8 (min-max; 44,8-70,8) dir. Menopoz durumuna göre sınıflandırıldığında hastaların %32,6'sı premenopozal, %67,4'ü postmenopozaldır. Histolojik olarak %76,1'i invaziv duktal karsinom, %13'ü invaziv lobüler karsinom tanılıdır. Klinik ve histopatolojik diğer özellikler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hastaların başlangıç karakteristikleri.

	Hastalar (n=92)
Yaş, yıl	57,8 ±13,0
Menopoz durumu, n (%)	
<i>Premenopoz</i>	30 (32,6)
<i>Postmenopoz</i>	62 (67,4)
Histolojik tip, n (%)	
<i>İnvaziv duktal karsinom</i>	70 (76,1)
<i>İnvaziv lobüler karsinom</i>	12 (13,0)
<i>Diğer</i>	10 (10,9)
Lokasyon, n (%)	
<i>Sağ</i>	50 (54,3)
<i>Sol</i>	41 (44,6)
<i>Bilateral</i>	1 (1,1)
Grade, n (%) (73 hasta için)	
<i>Grade 1</i>	9 (9,8)
<i>Grade 2</i>	47 (51,1)
<i>Grade 3</i>	17 (18,5)
Tanı sırasında evre, n (%)	
<i>Evre 1</i>	1 (1,1)
<i>Evre 2</i>	20 (21,7)
<i>Evre 3</i>	32 (34,8)
<i>Evre 4</i>	39 (41,4)
Sigara, pozitif, n (%)	16 (17,4)
Hormonoterapi, n (%)	
<i>Letrozol</i>	58 (63,0)
<i>Fulvestran</i>	33 (35,9)
<i>Anastrozol</i>	1 (1,1)
Mortalite, n (%)	10 (10,9)

Birinci basamak tedavide eş zamanlı endokrin tedavi ile hastaların 44'ü ribosiklib alırken, 48'i palbosiklib almıştır. Histolojik subtip, lokasyon, eşlik eden endokrin

tedavi ajanı, sigara kullanımı ve mortalite açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0,470; p=0,569; p=0,557; p=0,720; p=0,414).

Palbosiklib kolunda ortalama yaş 60,8 (min-max;48,2-73,4) olup ribosiklibe göre daha yüksektir (p=0,018). Palbosiklib kolunda hastaların %79,2'si; ribosiklib kolunda %54,5'i postmenopozal idi (p=0,012). Tanı anı tümör Grade'ine göre gruplandırıldığında palbosiklib kolunda hastaların %76,7'sinin, ribosiklib kolunda %46,7'sinin Grade'i 2 idi (p=0,014; gruplar arasındaki grade dağılımındaki farklılık, Grade 1 ve 2'den kaynaklanmaktadır). Tanı anı palbosiklib alan hastaların %47,9'u Evre 3 iken; ribosiklib alan hastaların %54,5'i Evre 4 idi (p=0,026; evre dağılımındaki anlamlı farklılık Evre 3 ve Evre 4'ten kaynaklanmaktadır) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Ribosiklib ve Palbosiklib alan grupların başlangıç karakteristikleri ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Ribosiklib (n=44)	Palbosiklib (n=48)	p değeri
Yaş, yıl	54,4±12,7	60,8±12,6	0,018
Menopoz durumu, n (%)			
<i>Premenopoz</i>	20 (45,5)	10 (20,8)	0,012
<i>Postmenopoz</i>	24 (54,5)	38 (79,2)	
Histolojik tip, n (%)			
<i>İnvaziv duktal karsinom</i>	31 (70,5)	39 (81,3)	0,470
<i>İnvaziv lobüler karsinom</i>	7 (15,9)	5 (10,4)	
<i>Diğer</i>	6 (13,6)	4 (8,4)	
Lokasyon, n (%)			
<i>Sağ</i>	24 (54,5)	26 (54,2)	0,569
<i>Sol</i>	19 (43,2)	22 (45,8)	
<i>Bilateral</i>	1 (2,3)	-	
Grade, n (%) (73 hasta için)			
<i>Grade 1</i>	7 (23,3)	2 (4,7)	0,014*
<i>Grade 2</i>	14 (46,7)	33 (76,7)	
<i>Grade 3</i>	9 (30,0)	8 (18,6)	
Tanı sırasında evre, n (%)			
<i>Evre 1</i>	-	1 (2,1)	0,026**
<i>Evre 2</i>	11 (25,0)	9 (18,8)	
<i>Evre 3</i>	9 (20,5)	23 (47,9)	
<i>Evre 4</i>	24 (54,5)	15 (31,3)	
Sigara, pozitif, n (%)	7 (15,9)	9 (18,8)	0,720
Hormonoterapi, n (%)			
<i>Letrozol</i>	28 (63,6)	30 (62,5)	0,557
<i>Fulvestran</i>	15 (34,1)	18 (37,5)	
<i>Anastrozol</i>	1 (2,3)	-	
Mortalite, n (%)	6 (13,6)	4 (8,3)	0,414

*Farklılık grade-1 ve grade-2 düzeylerinden kaynaklanmaktadır.

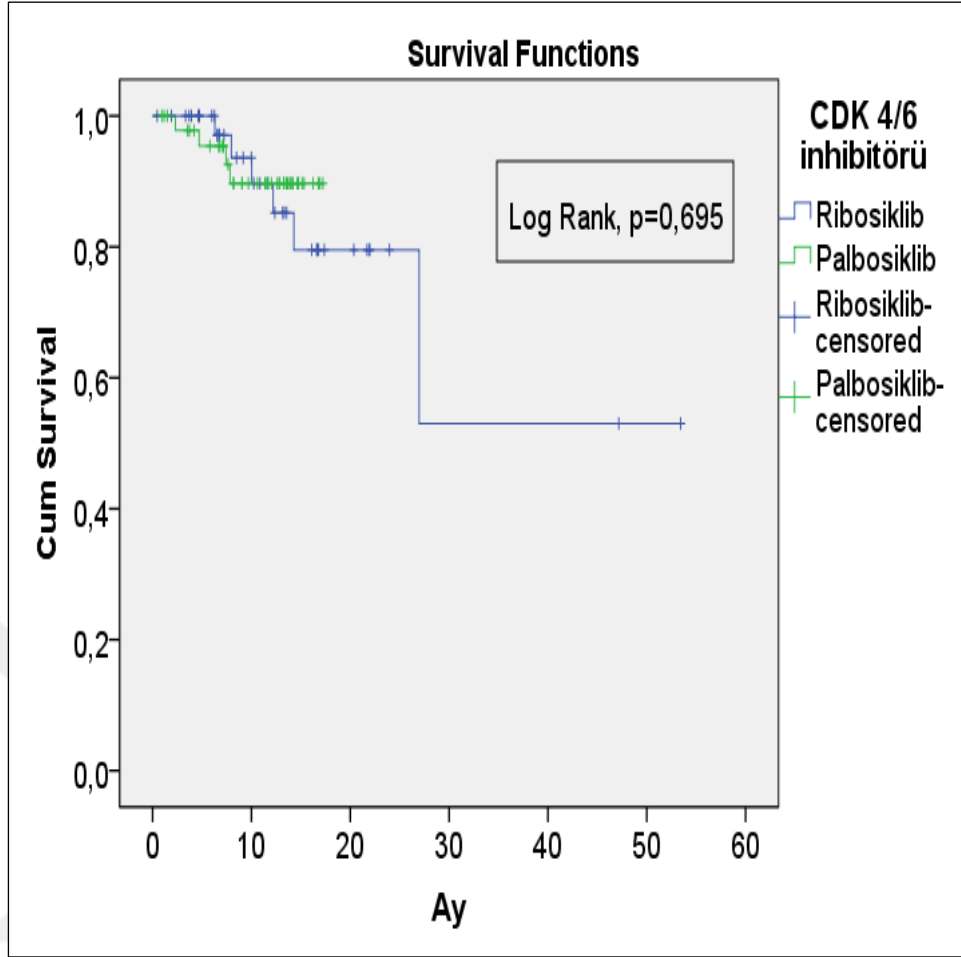
**Farklılık evre-3 ve evre-4'ten kaynaklanmaktadır.

Ribosiklib ve Palbosiklib tedavisi alan hastalar QT uzaması, diyare, stomatit gibi yan etki profilleri açısından karşılaştırılmış olup anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla $p=0,135$; $p=0,647$; $p=0,575$). Ayrıca tedavi doz azaltımı gereksinimi ve tedavi erteleme gereksinimi yönünden de karşılaştırılmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,148$; $p=0,733$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Ribosiklib ve Palbosiklib kullanımında gözlenen yan etkilerin karşılaştırılması.

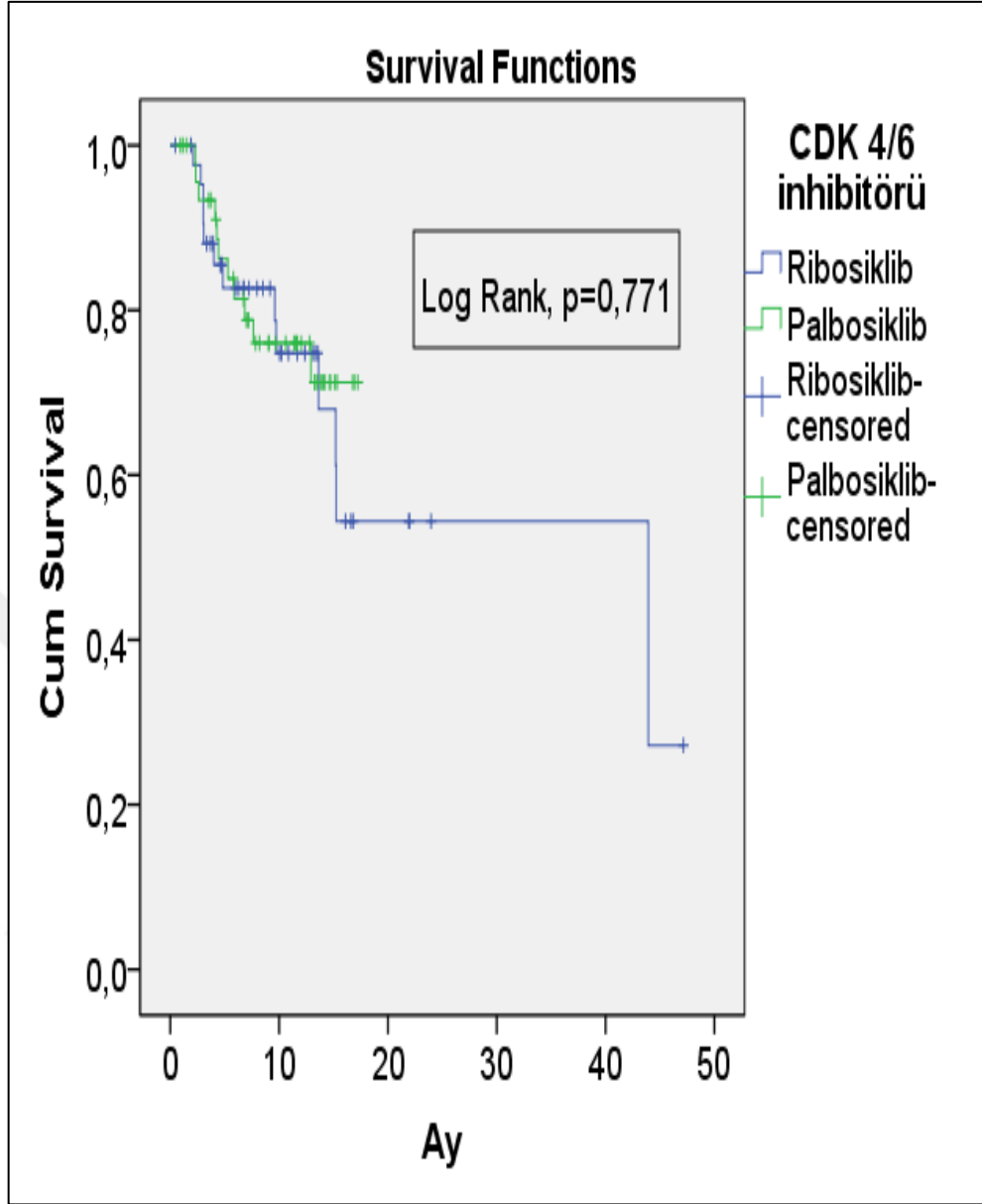
	Ribosiklib (n=44)	Palbosiklib (n=48)	p değeri
QT uzaması, n (%)	2 (4,5)	-	0.135
Diyare, n (%)	5 (11,4)	7 (14,6)	0,647
Stomatit, n (%)	3 (6,8)	2 (4,2)	0,575
Doz azaltımı, n (%)	8 (18,2)	15 (31,3)	0,148
Tedavi erteleme, n (%)	15 (34,1)	18 (37,5)	0,733

Metastatik meme kanseri tedavisinde Ribosiklib ve Palbosiklib kullanımının mortalite üzerindeki etkisinin araştırıldığı sağkalım analizde 12 aylık OS (tüm sağkalım=overall survival) sırası ile %85,2 ve %89,7 olup iki grup arasında fark izlenmemiştir ($p=0,695$) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Metastatik meme kanserinde CDK 4/6 inhibitörü tedavisinin tüm sağkalım (OS) sonuçlarının karşılaştırılması.

Ribosiklib ve Palbosiklib kullanımının metastatik meme kanseri tedavisinde 12 aylık progresyonsuz sağkalım (PFS) analizi sonuçları sırası ile %74,8 ve %76,0 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,771$) (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Metastatik meme kanserinde CDK 4/6 inhibitörü tedavisinin progresyonsuz sağkalım (PFS) sonuçlarının karşılaştırılması.

Ribosiklib ve Palbosiklib tedavisi alan iki grup tedaviye yanıtları açısından değerlendirilmiştir. Yanıt oranları açısından gruplar arasında fark saptanmamış olup ($p=0,222$) yapılan post-hoc analize göre stabil yanıt dağılımı gruplar arasında farklı olarak izlenmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Post-hoc analize göre stabil yanıt dağılımı gruplar arasındaki farkı

	Ribosiklib (n=44)	Palbosiklib (n=48)	p değeri
Stabil yanıt, n (%)	4 (9,1)	12 (25,0)	0,222
Parsiyel yanıt, n (%)	29 (65,9)	24 (50,0)	
Tam yanıt, n (%)	6 (13,6)	6 (12,5)	
Progresyon, n (%)	5 (11,4)	6 (12,5)	

Ribosiklib ve palbosiklib alan hastalar tedavi yan etkisi olarak görülen hemogram parametreleri değişiklikleri açısından 10. gün ve 1. ay ölçülen değerleri karşılaştırılmıştır. Total lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit değerlerinde tedavi başlangıcına göre 10. gün ve 1. ayda görülen düşüşler her iki grupta istatistiksel olarak benzerdir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Her iki grup arasında tedavi sonrası 10. gün ve 1. ay hemogram sonuçlarının karşılaştırılması

	Ribosiklib (n=44)	Palbosiklib (n=48)	p değeri
Total leukocyte, 10³/mm³			
10.gün	3,83±1,70	4,13±2,15	0,479
1.ay	3,65±1,77	3,69±2,35	0,932
Absolute neutrophil count, 10³/mm³			
10.gün	2,14±1,24	2,30±1,77	0,625
1.ay	1,87±1,18	1,96±2,13	0,804
Absolute lymphocyte count, 10³/mm³			
10.gün	1,29±0,60	1,34±0,66	0,689
1.ay	1,30±0,59	1,61±2,82	0,491
Platelet count, 10³/mm³			
10.gün	236±81	224±94	0,528
1.ay	251±76	229±118	0,317

CDK 4/6 inhibitörlerinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisinin değerlendirildiği logistik regresyon analizinde menopoz durumu (*ref*: premenopoz; OR:1,86, p=0,338, %95CI: 0,521-6,694), yaş (B değeri: 0,014, p=0,561, %95CI: 0,966-1,065), grade (*ref*: grade-1; grade-2 için OR:2,46, p=0,296, %95CI: 0,232-26,114 ve grade-3 için OR: 3,30, p=0,123, %95CI: 0,725-15,099), evre (*ref*: evre-2; evre-3 için OR:0,158, p=0,095, %95CI: 0,018-1,375, evre-4 için OR:0,974, p=0,983, %95CI: 0,083-11,435), operasyon durumu (*ref*: operasyon yok; OR:0,278, p=0,115, %95CI: 0,056-1,367),

tümör histolojisi (*ref*: İDK; İLK için OR: 1,42, $p=0,752$, %95CI:0,161-12,500) tümör lokalizasyonu (*ref*: sağ; OR: 0,648, $p=0,502$, %95CI:0,183-2,30) ve neoadjuvan/adjuvan kemoterapi alıp almama durumu (*ref*: KT yok; OR: 0,290, $p=0,083$, %95CI: 0,071-1,175) gibi değişkenler değerlendirilmiş olup anlamlı düzeyde etki saptanmamıştır.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Meme kanserlerinin %75'ini hormon reseptör pozitif meme kanseri oluşturmaktadır olup HR (+) metastatik meme kanserinde ilk tercih hormonoterapi olmaktadır. Ancak hormon tedavisi altında tedaviye direnç gelişebilmekte olup bu durum tedaviye yanıtı engellemektedir. Hormonal direnç mekanizmasında rol oynayan hücre siklus proteinleri, hücre çoğalmasının kontrol basamağında görev almakta olup CDK ile aktiflenmektedir. Bu mekanizmaya karşı geliştirilen ve hormon pozitif meme kanserinde etkinliği kanıtlanan CDK4/6 inhibitörleri klinik pratiğimizde yerini almıştır (Piezzo ve ark., 2020). CDK inhibitörü ailesinden olan ribosiklib ve palbosiklib ise ülkemizde Mayıs 2019'dan beri geri ödeme kapsamına alınmış; hormon reseptörü en az %10 pozitif, HER2 (-) hastalar için tanı anı metastatik ya da adjuvan tedavi bitiminin üzerinden 12 aydan fazla süre geçmiş ise letrozol ile, bilinen meme kanseri metastazı nedeni en az 6 ay aromataz inhibitörü almış ve progrese olmuş hastalarda fulvestran ile kombine kullanımına izin verilmektedir.

Bizim çalışmamızda da HR (+), HER2 (-) olan metastatik meme karsinomlu hastalarda kullanılan 1. basamak CDK 4/6 inhibitörleri tedavisine etki eden prediktif ve prognostik faktörler incelenmiştir. Bu çalışmaya toplamda 92 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 44'ü ribosiklib alırken; 48'i palbosiklib almıştır.

Klinik ve patolojik değişkenler (yaş, menopoz durumu, tümör grade, histolojik subtipi, lokalizasyonu, tanı evresi, primer tümörün operasyon durumu, adjuvan/neoadjuvan kemoterapi öyküsü) CDK4/6 inhibitörleri ile yanıt durumu arasında herhangi bir istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Benzer şekilde ribosiklib'in 1. basamak tedavide etkinliğinin değerlendirildiği MONALEESA-2 ve palbosiklib'in etkinliğinin değerlendirildiği PALOMA-2 çalışmalarının subgrup analizlerinde mevcut değişkenlerden sadece yaş ve kemoterapi öyküsü değerlendirilmiş ve anlamlı bir fark görülmemiştir (Finn ve ark., 2016; Hortobagyi ve ark., 2016). Ek olarak PALOMA-2 çalışmasında histopatolojik subtiplere (duktal ve lobüler karsinom) göre yapılan analizde her iki grupta da palbosiklib etkin iken lobüler karsinom subtipinde hazard oranı daha iyi bulunmuştur (HR 0,46 vs 0,59). Çalışmamızda ise histopatolojik

olarak kıyaslandığında CDK inhibitörleri tedavisine yanıt açısından duktal ve lobüler karsinomlu hastalar arasında fark görülmemiştir ($p=0,752$).

Potansiyel bir belirteç olan Ki-67 proliferasyon indeksi PALOMA-1 ve PALOMA-2 çalışmalarında değerlendirilmiş ve yanıt durumu ile Ki-67 ekspresyonu arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir (Finn ve ark., 2015; Finn ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda ise veri eksikliği nedeniyle Ki-67 indeksinin yanıt üzerine etkisi değerlendirilememiştir.

Tanı anında metastatik olan meme kanserli hastalarda primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmasının sağkalıma katkısı tartışılmaktadır. Ruiterkamp ve ark. sistemik tedavi öncesi cerrahinin sağkalıma etkisini değerlendirmiş ve istatistiksel olarak anlamlı derecede sağkalımda iyileşme elde etmişlerdir ($p<0,0001$) (Ruiterkamp ve ark., 2010). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %41,3 ü tanı anı metastatik olup primer tümöre cerrahi uygulanmamıştır. Yüzde 58,7'si ise tanı anı erken evre olup cerrahi ve neo/adjuvan kemoterapi öyküsüne sahiptir. Neo/adjuvan kemoterapi öyküsü MONALEESA-2 çalışmasında %43,7 ve PALOMA-2 çalışmasında %48 hastada mevcuttur. Primer tümörün cerrahi olarak çıkarılmış olması ve daha önce neo/adjuvan kemoterapi almış olması çalışmamızda yanıtı predikte etmediği görülmüştür. Ruiterkamp ve ark. yaptığı çalışmadaki hasta popülasyonu (HER+ hastalar da dahil edilmiştir), çalışmanın amacı ve primer sonlanımı açısından birebir kıyaslamak uygun olmamakla birlikte; ilk oluşan ve tedaviye dirençli kabul edilen primer tümör hücrelerinin erken evredeki hastalarda çıkarılmış olmasının CDK4/6 inhibitörü tedavisine yanıtı etkilemediği görülmüştür ($p=0,115$). MONALEESA-2 ve MONALEESA-2 çalışmalarının havuzlanmış analizinde dolaşan tümör DNA'larından yapılan gen analizinde Fibroblast Growth Factor Receptor Substrate 2 (FRS2), Mouse Double Minute 2 (MDM2), Protein kinase C alpha (PRKCA), Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2 (ERBB2), HER2, AKT1E17k, BRCA1/2 mutasyonu varlığı ribosiklib tedavisine duyarlılık ile ilişkili iken Cadherin-4 (CHD4), ATM, Siklin bağımlı kinaz inhibitör (CDKN) 2A/2B/2C gen mutasyonları tedavi direnci ile ilişkili bulunmuştur. Güncel veriler eşliğinde tedaviye yanıtı predikte etmede klinikopatolojik özelliklerden ziyade genomik analizler daha anlamlı gözükmemektedir (Andre ve ark., 2020).

Üçüncü bir CDK inhibitörü olan abemasiklib ile ilgili verilerimiz yeterli olmadığı için çalışmamıza dahil edilmemiştir. Birinci basamakta non-steroidal aromataz inhibitörleri (anastrozol, letrozol) ile abemasiklib kombinasyonunun etkinliğinin değerlendirildiği MONARCH-3 çalışmasının subgrup analizlerine bakıldığında mevcut değişkenlerimiz ile ilgili veri bulunmamaktadır (Johnston ve ark., 2019). Çalışmamızdaki ve MONALEESA-2, PALOMA-2 verilerinden farklı olarak progesteron reseptörü durumunun yanıt üzerine etkisi değerlendirilmiş; ilginç olarak progesteron reseptörü negatif hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği görülmüştür (HR 0,41 vs HR 0,589). Yan etkilere bakıldığında ise abemasiklib alan hastalarda en sık görülen, ribosiklib ve palbosiklib'ten farklı olarak diyaredir (%82,3).

Ribosiklib alan hastaların 12 aylık PFS oranı, MONALEESA-2 çalışması ile benzer olup çalışmamızda %74,8 olarak bulunmuştur (MONALEESA-2 çalışmasında 12 aylık PFS %72,8 dir). Medyan PFS ribosiklib alan hastalarda 8,8 ay (min-maks. 0,47-47,7 ay) iken MONALEESA-2 ve pre/perimenopozal hastalarda ribosiklibin etkinliğinin değerlendirildiği MONALEESA-7 çalışmasında median PFS'ye ulaşamamıştır. Ancak çalışmamızda PFS değeri her iki grup için de menopoiz durumundan bağımsız değerlendirilmiştir. PALOMA-2 çalışmasında ise palbosiklib için median PFS 27,6 aydır (Hortobagyi ve ark., 2016; Lu ve ark., 2022). Benzer şekilde palbosiklib alan hastalarda çalışmamızda 12 aylık PFS oranı %76,0 ve medyan PFS 9,05 ay (min-maks. 0,93-17,23) dir.

Çalışmamızdaki ribosiklib alan hastaların 12 aylık sağkalım oranı %85,2 iken palbosiklib alan hastalarda %89,7 olup iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,695). MONALEESA-2 çalışmasında ribosiklib için medyan sağkalım 63,9 ay; palbosiklib için medyan sağkalım PALOMA-2 çalışmasında medyan sağkalım 53,9 aydır (Finn ve ark., 2016; Hortobagyi ve ark., 2016). Çalışmamızda ribosiklib ve palbosiklib için medyan sağkalımlar sırasıyla 10,5 ay (min-maks. 0,47-53,43) ve 11,45 ay (min-maks. 0,73-17,23) dir. Hastalıksız ve genel sağkalım verilerimiz MONALEESA-2 ve PALOMA-2 çalışmalarına kıyasla daha küçük bir hasta grubunda ve menopoiz durumundan bağımsız değerlendirildiği için kısa bulunmuştur.

Çalışmamızda ribosiklib ve palbosiklib alan hastalarda en sık görülen toksisite, hematolojik toksisitelerdir (10. gün grade 3-4 nötrojeni oranı sırasıyla %25 ve %26,3).

Her iki grup arasında QT uzaması, diyare, stomatit, tedaviye ara verme ve doz azaltımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,135$, $p=0,647$, $p=0,575$, $p=0,148$, $p=0,733$). CDK 4/6 inhibitörlerinin toksisite profillerinin değerlendirildiği bir metaanalizde de ribosiklib ve palbosiklib alan hastalarda en sık görülen toksisite, hematolojik toksisitelerdir. Metaanalizde çalışmamızdan farklı olarak QT uzaması ribosiklib kolunda daha fazla görülmüş; diyare her kolda benzer oranlarda görülmüştür (Onesti ve Jerusalem, 2021).

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılıklar, hasta sayısının ve takip süresinin yetersiz olmasıdır. Bunun en önemli sebeplerinden biri de CDK4/6 inhibitörlerinin FDA onayından ortalama 5 yıl sonra ülkemizde geri ödeme almış olması ve bu süre içerisinde kullanım kısıtlılığı nedeni ile veri yetersizliğidir.

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri ile tedavi edilen hastaların %20'si tedaviye hiç yanıt vermemektedir (Kong ve ark., 2019). Primer direnç olarak tanımlayabileceğimiz bu hasta grubunu belirlemek etkinlik ve maliyet açısından önem arz etmektedir. Bugüne kadar pek çok intrinsek direnç mekanizması tanımlanmıştır ve hepsinin siklin D-CDK4/6-Rb yolunun aktivasyonunu içerdği görülmektedir. Ayrıca bu hasta grubunun tümünde RB geninde mutasyon olduğu görülmüş (Herrera-Abreu ve ark., 2016). Sekonder direnç olarak tanımlayabileceğimiz durumda ise başlangıçta tedavi yanıtı mevcuttur. Sekonder direnç gelişiminde siklin D-CDK4/6-Rb aktivasyon, tümör mikroçevresi, farklı proliferasyon yollarında aktivasyon, tümör metabolizmasındaki değişiklikler rol oynayabilmektedir (Xu ve ark., 2021). Primer ve sekonder dirençte klinikopatolojik değişkenlerden ziyade moleküler özellikler çok daha belirleyici gözükmemektedir. Günlük pratiğimizde birinci basamak tedavi öncesi gen profilleri ya da likit biyopsi genellikle tercih edilmemektedir. CDK 4/6 inhibitörleri ile progresyon sonrası sınırlı hasta mevcut testleri yaptırabilme olanağına sahiptir. Tanı anı testlerin yapılabilmesi uygun tedavinin seçiminde etkili olabilir. Örneğin, CDK4/6 inhibitörüne direnç mekanizmalarından biri olan PI3K mutasyonu varlığında PI3K inhibitörü olan alpelisib ile CDK inhibitörleri kombinasyonu ile direnç gelişiminin önüne geçilmektedir (Vora ve ark., 2014).

Metastatik meme kanseri tanımlı hastalarda birinci basamak CDK4/6 inhibitörleri ile eş zamanlı endokrin tedaviye yanıtı predikte eden klinik ve patolojik belirteçlerin

değerlendirildiği çalışmamızda, tedavi yanıtı ile değişkenler arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Günümüz pratiğinde giderek önemli artan dolaşan tümör hücreleri, dolaşan tümör DNA ve diğer invaziv genomik belirteçlerin eş zamanlı değerlendirilmesi bu konuda yol gösterici olacaktır.



6. KAYNAKLAR

Açıkgöz A, Yıldız EA. Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2017; 5(1):45-56.

Aghamir SMK, Heshmat R, Ebrahimi M, Khatami F. Liquid Biopsy: The Unique Test for Chasing the Genetics of Solid Tumors. *Epigenet Insights*. 2020; 13:2516865720904052.

Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, McKernin SE, Carey LA, Fitzgibbons PL, Hayes DF, Lakhani SR, Chavez-MacGregor M, Perlmutter J, Perou CM, Regan MM, Rimm DL, Symmans WF, Torlakovic EE, Varella L, Viale G, Weisberg TF, McShane LM, Wolff AC. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(12):1346-1366.

Anderson BO, Yip CH, Smith RA, Shyyan R, Sener SF, Eniu A, Carlson RW, Azavedo E, Harford J. Guideline implementation for breast healthcare in low-income and middle-income countries: overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007. *Cancer*. 2008;Oct15;113(8 Suppl):2221-43.

André, Fabrice, Fei Su, Nadia Solovieff, Carlos L. Arteaga, Gabriel N. Hortobagyi, Stephen K L Chia, Patrick Neven, Aditya Bardia, Debu Tripathy, Yen-Shen Lu, Yingbo Wang, Karen Rodriguez-Lorenc, Tetiana Taran, Naveen Babbar and Dennis J. Slamon. Pooled ctDNA analysis of the MONALEESA (ML) phase III advanced breast cancer (ABC) trials. *J Clin Oncol*. 2020;(38);1009-1009.

Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Coglianov V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol*. 2007;8(4):292-3.

Barnes NL, Ooi JL, Yarnold JR, Bundred NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast. *BMJ*. 2012;344:e797.

Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(18):1403-1408.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012;490(7418):61-70.

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. ESMO Guidelines Committee. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(8),1194–1220.

Clark AS, Karasic TB, DeMichele A, Vaughn DJ, O'Hara M, Perini R, Zhang P, Lal P, Feldman M, Gallagher M, O'Dwyer PJ. Palbociclib (PD0332991)-a Selective and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor: A Review of Pharmacodynamics and Clinical Development. *JAMA Oncol.* 2016;2(2):253–260.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* 2002;360(9328):187-195.

Costa RLB, Gradishar WJ. Triple-Negative Breast Cancer: Current Practice and Future Directions. *J Oncol Pract.* 2017;13(5):301-303.

De Groot AF, Kuijpers CJ, Kroep JR. CDK4/6 inhibition in early and metastatic breast cancer: A review. *Cancer Treat Rev.* 2017; 60:130-138.

De Luca A, Maiello MR, D'Alessio A, Frezzetti D, Gallo M, Carotenuto M, Normanno N. Pharmacokinetic drug evaluation of palbociclib for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(9):891–900.

Dunnwald LK, Rossing MA, Li CI. Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients. *Breast Cancer Res.* 2007;9(1):R6.

Eby PR. Evidence to Support Screening Women Annually. *Radiol Clin North Am.* 2017;55(3):441-456.

Eggersmann TK, Degenhardt T, Gluz O, Wuerstlein R, Harbeck N. CDK4/6 Inhibitors Expand the Therapeutic Options in Breast Cancer: Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib. *BioDrugs.* 2019;33(2):125-135.

Emery J, Lucassen A, Murphy M. Common hereditary cancers and implications for primary care. *Lancet.* 2001;358(9275):56-63.

Erber R, Hartmann A. Histology of Luminal Breast Cancer. *Breast Care (Basel).* 2020;15(4):327-336.

Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313.

Finn RS, Aleshin A, Slamon DJ. Targeting the cyclin-dependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptor-positive breast cancers. *Breast Cancer Res.* 2016;18(1):17.

Finn RS, Crown JP, Lang I, Boer K, Bondarenko IM, Kulyk SO, Ettl J, Patel R, Pinter T, Schmidt M, Shparyk Y, Thummala AR, Voytko NL, Fowst C, Huang X, Kim ST, Randolph S, Slamon DJ. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):25-35.

Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20), 1925–1936.

Francis PA, Regan MM, Fleming GF, Láng I, Ciruelos E, Bellet M, Bonnefoi HR, Climent MA, Da Prada GA, Burstein HJ, Martino S, Davidson NE, Geyer CE Jr, Walley BA, Coleman R, Kerbrat P, Buchholz S, Ingle JN, Winer EP, Rabaglio-Poretti M, Maibach R, Ruepp B, Giobbie-Hurder A, Price KN, Colleoni M, Viale G, Coates AS, Goldhirsch A, Gelber RD; SOFT Investigators; International Breast Cancer Study Group. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(5):436-446.

Giordano SH. Breast Cancer in Men. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2311-2320.

Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, De Laurentiis M, Thomas G, De Placido P, Arpino G, De Placido S, Cristofanilli M, Giordano A, Puglisi F, Pistilli B, Prat A, Del Mastro L, Venturini S, Generali D. Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(10):1360-1369.

Gøtzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD001877.

Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Sävje-Söderborgh J, Anbazhagan R, Styles J, Rudenstam CM, Golouh R, Reed R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(7),1049–1056.

Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW Jr, Coates RJ, Liff JM, Talamini R, Chantarakul N, Koetsawang S, Rachawat D, Morabia A, Schuman L, Stewart W, Szklo M, Bain C, Schofield F, Siskind V, Band P, Coldman AJ, Gallagher RP, Hislop TG, Yang P, Kolonel LM, Nomura AM, Hu J, Johnson KC, Mao Y, De Sanjosé S, Lee N, Marchbanks P, Ory HW, Peterson HB, Wilson HG, Wingo PA, Ebeling K, Kunde D, Nishan P, Hopper JL, Colditz G, Gajalanski V, Martin N, Pardthaisong T, Silpisornkosol S, Theetranont C, Boosiri B, Chutivongse S, Jimakorn P, Virutamasen P, Wongsrichanalai C, Ewertz M, Adami HO, Bergkvist L, Magnusson C, Persson I, Chang-Claude J, Paul C, Skegg DC, Spears GF, Boyle P, Evstifeeva T, Daling JR, Hutchinson WB, Malone K, Noonan EA, Stanford JL, Thomas DB, Weiss NS, White E, Andrieu N, Brêmond A, Clavel F, Gairard B, Lansac J, Piana L, Renaud R, Izquierdo A, Viladiu P, Cuevas HR, Ontiveros P, Palet A, Salazar SB, Aristizabel N, Cuadros A, Tryggvadottir L, Tulinius H, Bachelot A, Lê MG, Peto J, Franceschi S, Lubin F, Modan B, Ron E, Wax Y, Friedman GD, Hiatt RA, Levi F, Bishop T, Kosmely K, Primic-Zakelj M, Ravnihar B, Stare J, Beeson WL, Fraser G, Bullbrook RD, Cuzick J, Duffy SW, Fentiman IS, Hayward JL, Wang DY, McMichael AJ, McPherson K, Hanson RL, Leske MC, Mahoney MC, Nasca PC, Varma AO, Weinstein AL, Moller TR, Olsson H, Ranstam J, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Apelo RA, Baens J, de la Cruz JR, Javier B, Lacaya LB, Ngelangel CA, La Vecchia C, Negri E, Marubini E,

Ferraroni M, Gerber M, Richardson S, Segala C, Gatei D, Kenya P, Kungu A, Mati JG, Brinton LA, Hoover R, Schairer C, Spirtas R, Lee HP, Rookus MA, van Leeuwen FE, Schoenberg JA, McCredie M, Gammon MD, Clarke EA, Jones L, Neil A, Vessey M, Yeates D, Appleby P, Banks E, Beral V, Bull D, Crossley B, Goodill A, Green J, Hermon C, Key T, Langston N, Lewis C, Reeves G, Collins R, Doll R, Peto R, Mabuchi K, Preston D, Hannaford P, Kay C, Rosero-Bixby L, Gao YT, Jin F, Yuan JM, Wei HY, Yun T, Zhiheng C, Berry G, Cooper Booth J, Jelichovsky T, MacLennan R, Shearman R, Wang QS, Baines CJ, Miller AB, Wall C, Lund E, Stalsberg H, Shu XO, Zheng W, Katsouyanni K, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Dabancens A, Martinez L, Molina R, Salas O, Alexander FE, Anderson K, Folsom AR, Hulka BS, Bernstein L, Enger S, Haile RW, Paganini-Hill A, Pike MC, Ross RK, Ursin G, Yu MC, Longnecker MP, Newcomb P, Bergkvist L, Kalache A, Farley TM, Holck S, Meirik O, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234-1245.

Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, Fitzgibbons PL, Francis G, Goldstein NS, Hayes M, Hicks DG, Lester S, Love R, Mangu PB, McShane L, Miller K, Osborne CK, Paik S, Perlmutter J, Rhodes A, Sasano H, Schwartz JN, Sweep FC, Taube S, Torlakovic EE, Valenstein P, Viale G, Visscher D, Wheeler T, Williams RB, Wittliff JL, Wolff AC; American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134(7): e48-72.

Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-1150.

Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology*. 2007;242(3):683-694.

Herrera-Abreu MT, Palafox M, Asghar U, Rivas MA, Cutts RJ, Garcia-Murillas I, Pearson A, Guzman M, Rodriguez O, Grueso J, Bellet M, Cortés J, Elliott R, Pancholi S, Baselga J, Dowsett M, Martin LA, Turner NC, Serra V. Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancer Res*. 2016;76(8):2301-2313.

Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, Campone M, Blackwell KL, André F, Winer EP, Janni W, Verma S, Conte P, Arteaga CL, Cameron DA, Petrakova K, Hart LL, Villanueva C, Chan A, Jakobsen E, Nusch A, Burdaeva O, Grischke EM, Alba E, Wist E, Marschner N, Favret AM, Yardley D, Bachelot T, Tseng LM, Blau S, Xuan F, Souami F, Miller M, Germa C, Hirawat S, O'Shaughnessy J. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1738–1748.

Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in Breast Cancer Survival by Molecular Subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(6):619-626.

Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012;380(9855):1778-1786.

Iorfida M, Mazza M, Munzone E. Fulvestrant in Combination with CDK4/6 Inhibitors for HER2- Metastatic Breast Cancers: Current Perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2020;12:45-56.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(4):225-249.

Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019;5:5.

Kato S, Okamura R, Adashek JJ, Khalid N, Lee S, Nguyen V, Sicklick JK, Kurzrock R. Targeting G1/S phase cell-cycle genomic alterations and accompanying co-alterations with individualized CDK4/6 inhibitor-based regimens. *JCI Insight*. 2021;6(1):e142547.

Koh J, Kim MJ. Introduction of a New Staging System of Breast Cancer for Radiologists: An Emphasis on the Prognostic Stage [published correction appears in *Korean J Radiol*. 2022 May;23(5):570]. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):69-82.

Kong T, Xue Y, Cencic R, Zhu X, Monast A, Fu Z, Pilon V, Sangwan V, Guiot MC, Foulkes WD, Porco JA Jr, Park M, Pelletier J, Huang S. eIF4A Inhibitors Suppress Cell-Cycle Feedback Response and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2019;18(11):2158-2170.

Li J, Huo X, Zhao F, Ren D, Ahmad R, Yuan X, Du F, Zhao J. Association of Cyclin-Dependent Kinases 4 and 6 Inhibitors With Survival in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10): e2020312.

Lin XY, Sun JH, Carlson C, Williams A, Krie L, Friedman P, De N, Dey B, Leyland J. Dynamics of Cancer Stem Cell Surface Marker, CD44 and CD44v6 in the Antitumor Efficacy of PARP Inhibitor in Combination with PI3K Pathway Inhibitor in TNBC Xenograft Model. *Cancer Res*. 2017;P6-08-03.

Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, Harbeck N, Hurvitz S, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva Vazquez R, Jung KH, Babu KG, Wheatley-Price P, De Laurentiis M, Im YH, Kuemmel S, El-Saghir N, O'Regan R, Gasch C, Solovieff N, Wang C, Wang Y, Chakravartty A, Ji Y, Tripathy D. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851-859.

Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287.

McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-1169.

Obeng-Gyasi S, Ong C, Hwang ES. Contemporary management of ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(3):32.

Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(3):283-298.

Orel SG, Schnall MD. MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer. *Radiology*. 2001;220(1):13-30.

Pandey K, An HJ, Kim SK, Lee SA, Kim S, Lim SM, Kim GM, Sohn J, Moon YW. Molecular mechanisms of resistance to CDK4/6 inhibitors in breast cancer: A review. *Int J Cancer*. 2019;145(5):1179–1188.

Parise CA, Caggiano V. Risk of mortality of node-negative, ER/PR/HER2 breast cancer subtypes in T1, T2, and T3 tumors. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(3):743-750.

Perurena N, Zandueta C, Martínez-Canarias S, Moreno H, Vicent S, Almeida AS, Guruceaga E, Gomis RR, Santisteban M, Egeblad M, Hermida J, Lecanda F. EPCR promotes breast cancer progression by altering SPOCK1/testican 1-mediated 3D growth. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):23.

Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, Di Gioia G, Di Lauro V, Rella FD, Fusco G, Iodice G, Nuzzo F, Pacilio C, Pensabene M, De Laurentiis M. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6400.

Piezzo M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, Gioia GD, Lauro VD, Fusco G, Martinelli C, Nuzzo F, Pensabene M, De Laurentiis M. Targeting Cell Cycle in Breast Cancer: CDK4/6 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6479.

Poratti M, Marzaro G. Corrigendum to: Third-generation CDK inhibitors: A review on the synthesis and binding modes of Palbociclib, Ribociclib and Abemaciclib [*Eur J Med Chem*. 172 (2019) 143-153]. *Eur J Med Chem*. 2020;195:112272.

Prat A, Adamo B, Cheang MC, Anders CK, Carey LA, Perou CM. Molecular characterization of basal-like and non-basal-like triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2013;18(2):123-133.

Reynolds HE, Larkin GN, Jackson VP, Hawes DR. Fixed-facility workplace screening mammography. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(2):507-510.

Ruiterkamp J, Voogd AC, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Ernst MF. Impact of breast surgery on survival in patients with distant metastases at initial presentation: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;120(1):9-16.

Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, Helbich T, Heywang-Köbrunner SH, Kaiser WA, Kerin MJ, Mansel RE, Marotti L, Martincich L, Mauriac L, Meijers-Heijboer H, Orecchia R, Panizza P, Ponti A, Purushotham AD, Regitnig P, Del Turco MR, Thibault F, Wilson R. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8),1296–1316.

Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050-1062.

Sheikh A, Hussain SA, Ghorri Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, Sathian B, Mainali P, Al Tamimi DM. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(6), 2177–2185.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(1):7-30.

Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11),1387–1397.

Tan PH, Ellis I, Allison K, Brogi E, Fox SB, Lakhani S, Lazar AJ, Morris EA, Sahin A, Salgado R, Sapino A, Sasano H, Schnitt S, Sotiriou C, van Diest P, White VA, Lokuhetty D, Cree IA, WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. *Histopathology*. 2020;77(2),181–185.

Valla M, Vatten LJ, Engstrøm MJ, Haugen OA, Akslen LA, Bjørngaard JH, Hagen AI, Ytterhus B, Bofin AM, Opdahl S. Molecular Subtypes of Breast Cancer: Long-term Incidence Trends and Prognostic Differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(12),1625–1634.

Vora SR, Juric D, Kim N, Mino-Kenudson M, Huynh T, Costa C, Lockerman EL, Pollack SF, Liu M, Li X, Lehar J, Wiesmann M, Wartmann M, Chen Y, Cao ZA, Pinzon-Ortiz M, Kim S, Schlegel R, Huang A, Engelman JA. CDK 4/6 inhibitors sensitize PIK3CA mutant breast cancer to PI3K inhibitors. *Cancer Cell*. 2014;26(1):136-149.

Vuong D, Simpson PT, Green B, Cummings MC, Lakhani SR. Molecular classification of breast cancer. *Virchows Arch*. 2014;465(1):1-14.

Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148(9):671-679.

Werutsky G, Reinert T, Rosa ML, Barrios CH. Real-world Data on First-line Systemic Therapy for Hormone Receptor-positive HER2-negative Metastatic Breast Cancer: A Trend Shift in the Era of CDK 4/6 Inhibitors. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(6):e688-e692.

Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;151:1-32.

Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1),18–43.

Xu XQ, Pan XH, Wang TT, Wang J, Yang B, He QJ, Ding L. Intrinsic and acquired resistance to CDK4/6 inhibitors and potential overcoming strategies. *Acta Pharmacol Sin*. 2021;42(2):171-178.

7.EKLER

EK-1:Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 02.02.2022-102097



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-102097-14
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

02.02.2022

Sayın Doç. Dr. Ceyhan VARIM

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 17.01.2021 tarihli 14 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Hormon Reseptörü (+) Her 2 (-) Metastatik Meme Kanseri 1. Basamakta Cdk 4/6 İnhibitörü Tedavisine Etki Eden Prognostik ve Prediktif Faktörler**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doküman Kodu : ESE57DRHUS Pın Kodu : 12672

Belge Takip Adresi : <https://muhimbi.gov.tr/ebd/?cK=5783&gD=ESE57DRHUS&eS=102097>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık,

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir

Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu



Telefon No: 2953129

ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C	Tel	
E-posta	<u></u>		
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans			
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum		Süre (Yıl- Yıl)
1			
2			
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

