

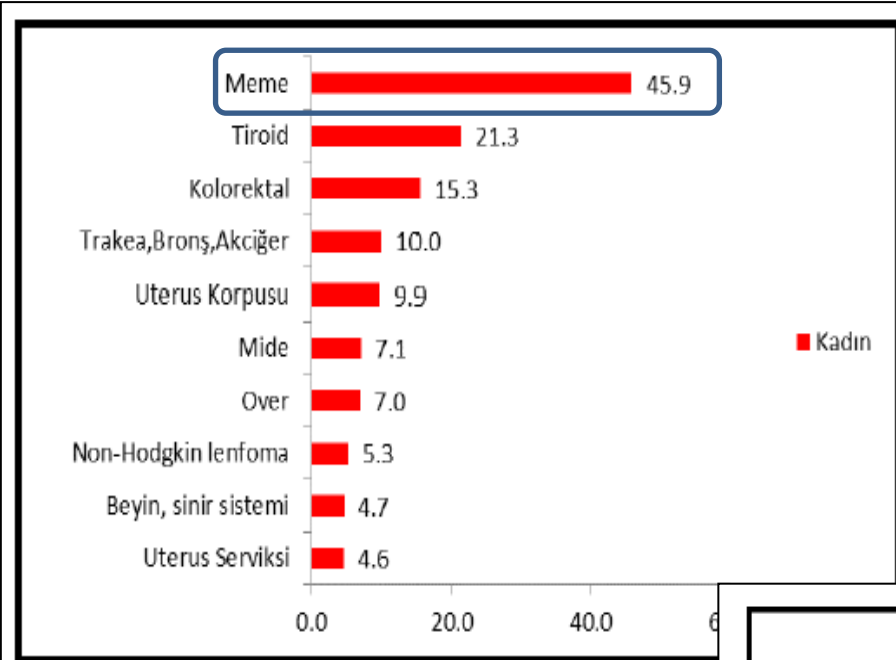
ERKEN EVRE MEME KANSERİNİN SİSTEMİK TEDAVİSİNDE GELİŞMELER

Dr E. Nilüfer Güler

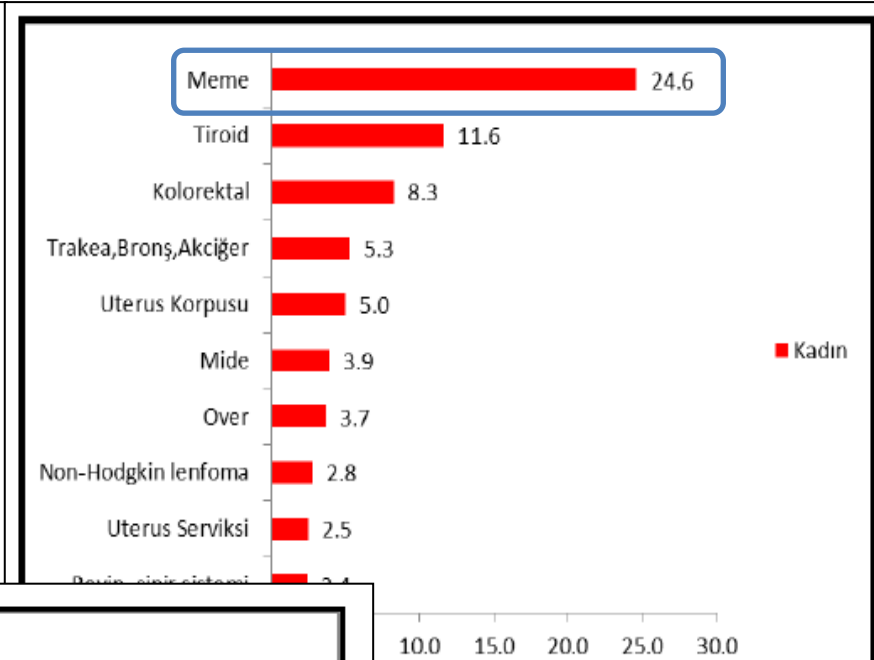
31 Ocak 2019, ANKARA

Ankara Meme Hastalıkları Derneği Toplantısı

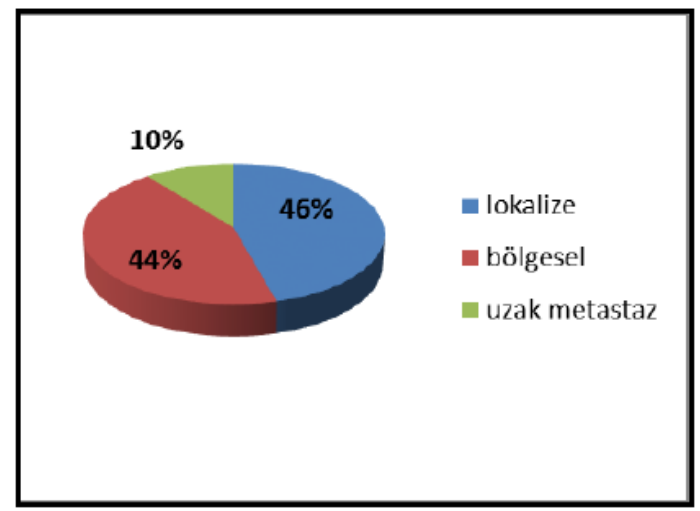
Erken Evre Meme Kanseri (EEMK) Türkiye İstatistikleri



Şekil 8. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Göre Standartlaştırılmış Birleşik Veri Tabanı, 2013) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişi)



Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanselerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)

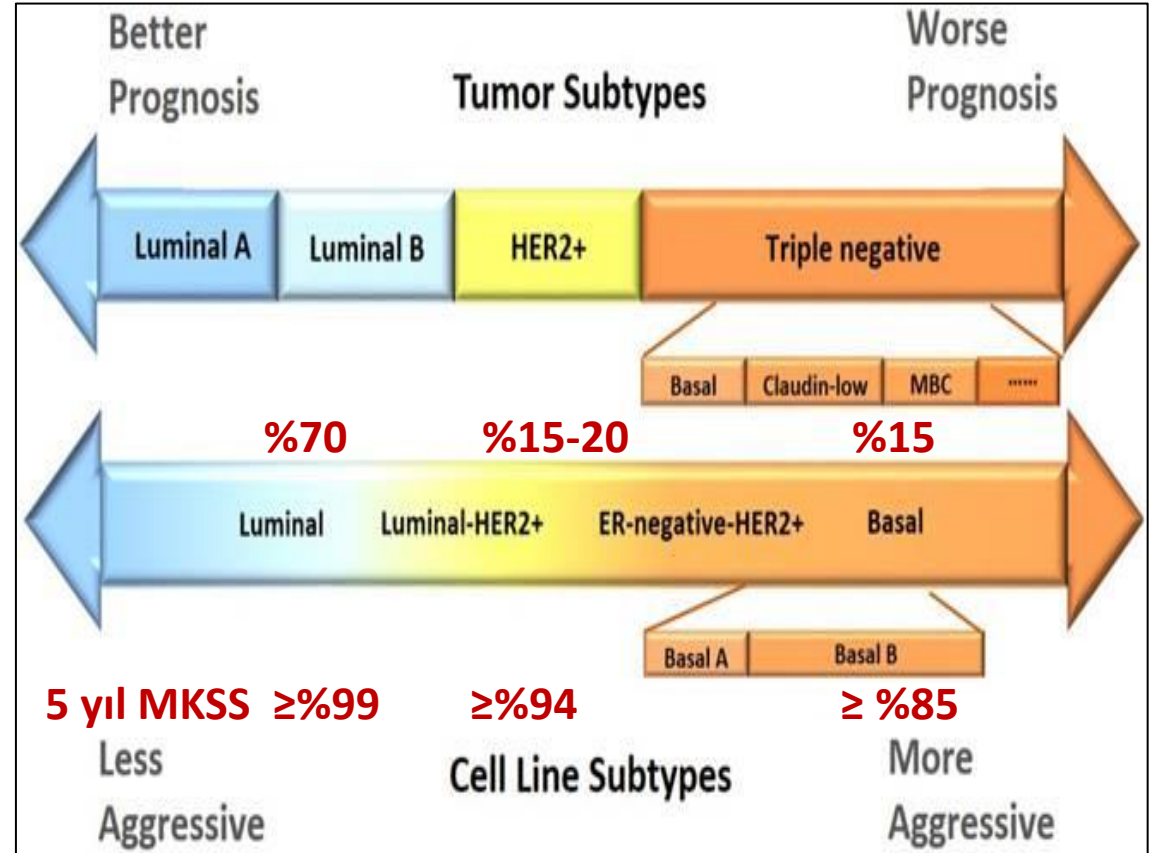


Şekil 26. Meme Kanseri Evrelerinin Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013)

Meme Kanseri-Tümör Özellikleri- Moleküler Sınıflama

Patoloji raporunda mutlaka bulunması gereken bilgiler:

- Histolojik tip
- Tümör çapı
- Grade
- LVI
- **Aksiller lenf bezlerinin durumu**
- **ER, PR, HER2, Ki-67, TIL**
- Yüksek TIL* :
 - NAKT'ye artmış yanıt
 - TNBC; uzun sağkalım
 - HER2 pozitif ;sağkalım farkı yok
 - Luminal-HER2 (-): Kötü sağkalım



Nature 2000;406:747-52

Proct Natl Acad Sci USA 2001;98:10869-74

**Lancet Oncol 2018;19:40-50*

EEMK- Adjuvan Tedavi Seçenekleri

- ***Kemoterapi***
 - *HR+, HER2- Hastalık; KT kararında çoklu gen testlerinin yeri*
- ***Hormonal tedaviler***
 - *Tamoksifen*
 - *Ovaryan ablasyon/ovaryan supresyon*
 - *AI*
 - *Uzatılmış adjuvan tedavi*
- ***Hedefe yönelik tedaviler***
 - *Anti-HER2 tedaviler (trastuzumab, pertuzumab, neratinib, T-DM1)*
- ***NAKT sonrası rezidüel hastalık***
- ***Bisfosfonat tedavisi***
- Destek tedaviler
- Diyet ve egzersiz

EEMK ADJUVAN KEMOTERAPI

Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

	Nüks riskinde azalma oranı	Ölüm riskinde azalma oranı
CMF/AC vs KT yok	%20-30	%10-30
Antrasiklin vs St CMF	%10-20	%10-20
Taksan vs Nontaksan	%10-20	%10

2p<0.00001

Yaş, nodal tutulum, grade, tamoksifen kullanılması, tümör çapı, ER'den bağımsız olarak tüm gruplarda etkili

Antrasiklin/Taksan

Adjuvan KT

EBCTCG; Gray RG

You get about a one-third reduction in mortality with standard chemotherapy and then a highly significant additional reduction of 13% with dose-dense chemotherapy, reducing mortality by about half compared to no chemotherapy.” — *Richard G. Gray, MSc*

Ardışık vs Kombine kullanım; 11.028 hasta, 10 yıllık izlem

- Meme kanseri nüksleri %3.2 net yarar 2p=0.0006
- Meme kanserinden ölüm %2.1 net yarar 2p=0.03

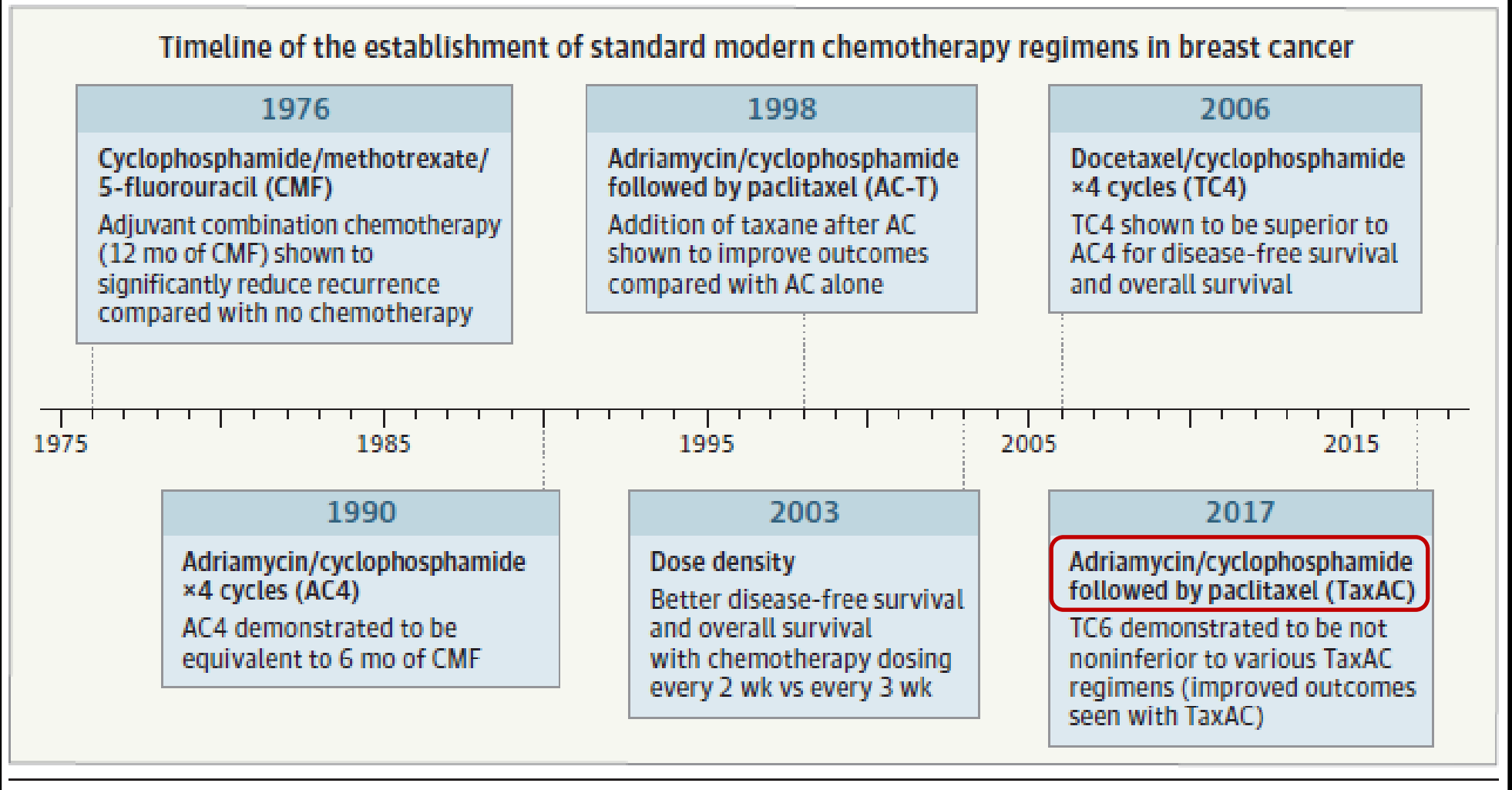
Doz-dens (2 hafta) vs Standart (3 hafta) ardışık KT; 34.122 hasta, 10 yıllık izlem

- Meme kanseri nüksleri %3.6 net yarar 2p<0.00001
- Meme kanserine bağlı ölüm %2.7 net yarar 2p<0.00001
- ER +; nüks %3.1 net yarar 2p<0.00001
- ER -; nüks %4.7 net yarar 2p<0.00001

Amerika	Dd KT
İngiltere	Standart KT

EEMK- Adjuvan KT 2018

Figure 1. The Development of Modern Neoadjuvant/Adjuvant Chemotherapy Regimens in Breast Cancer



HR+, HER2- Hastalık
Adjuvan Tedavi Seçimi
Kemoterapi Verelim mi?

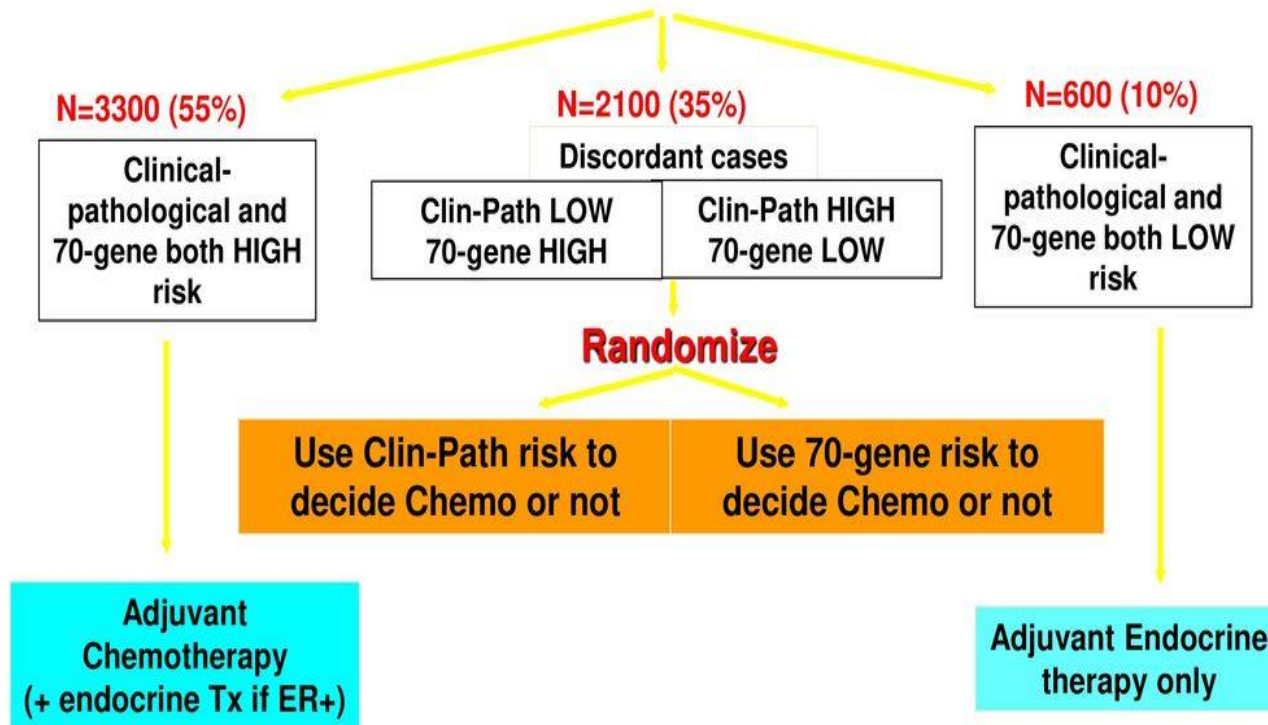
Mammaprint
Oncotype Dx
PAM50
EndoPredict
Breast Cancer Index

**Klinik risk Adjuvant
Online**
10 yil BCSS >%88 ER+;
%92 ER-

EORTC-BIG MINDACT TRIAL DESIGN

6,000 Node negative and 1-3 + lymph node breast cancer women

Evaluate Clinical-Pathological risk and 70-gene signature risk

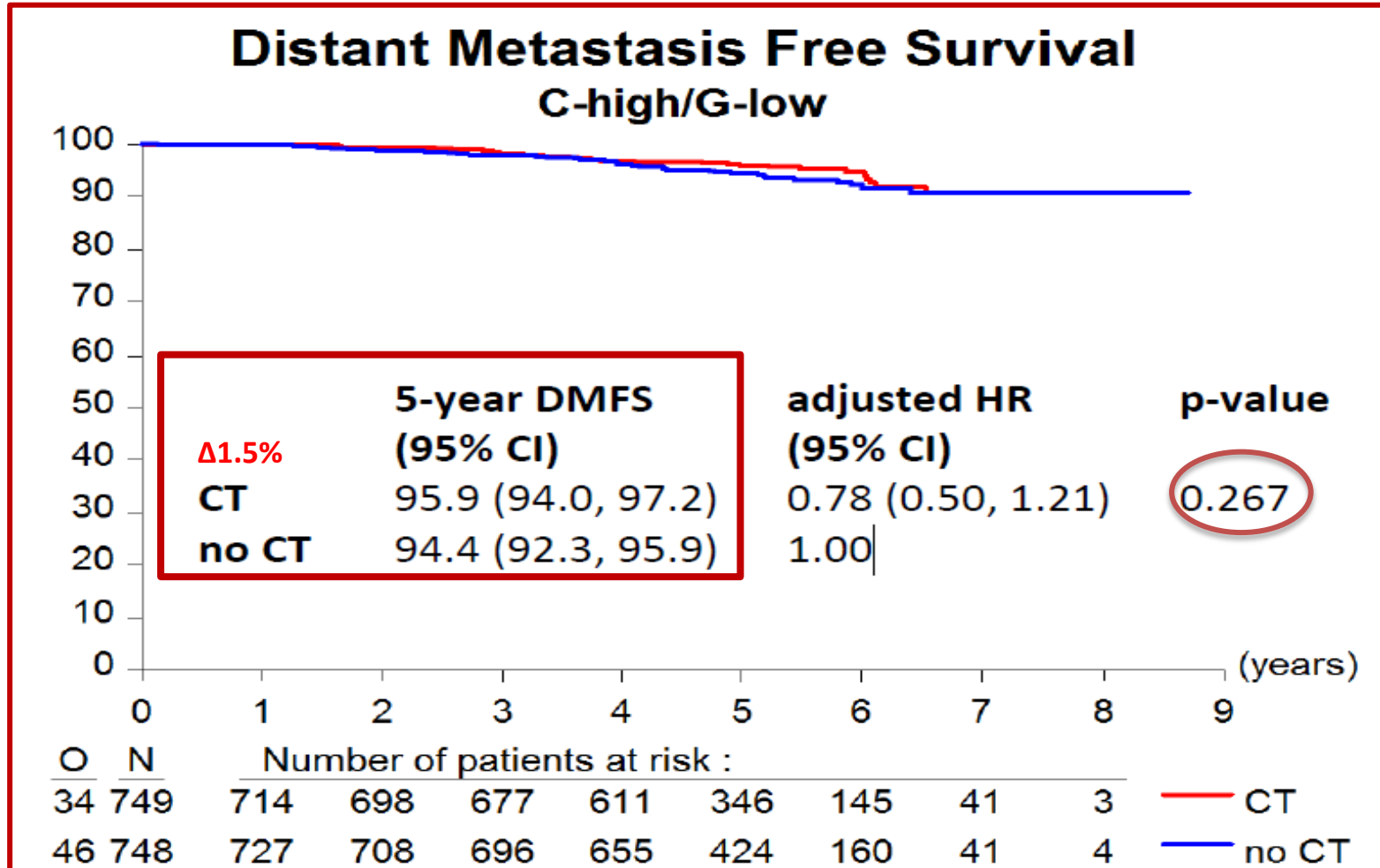


The goal of this trial is to show that MammaPrint can spare 20-30% of patients from adjuvant chemo

Dr Martine Piccart-Gephart JBI, Brussels

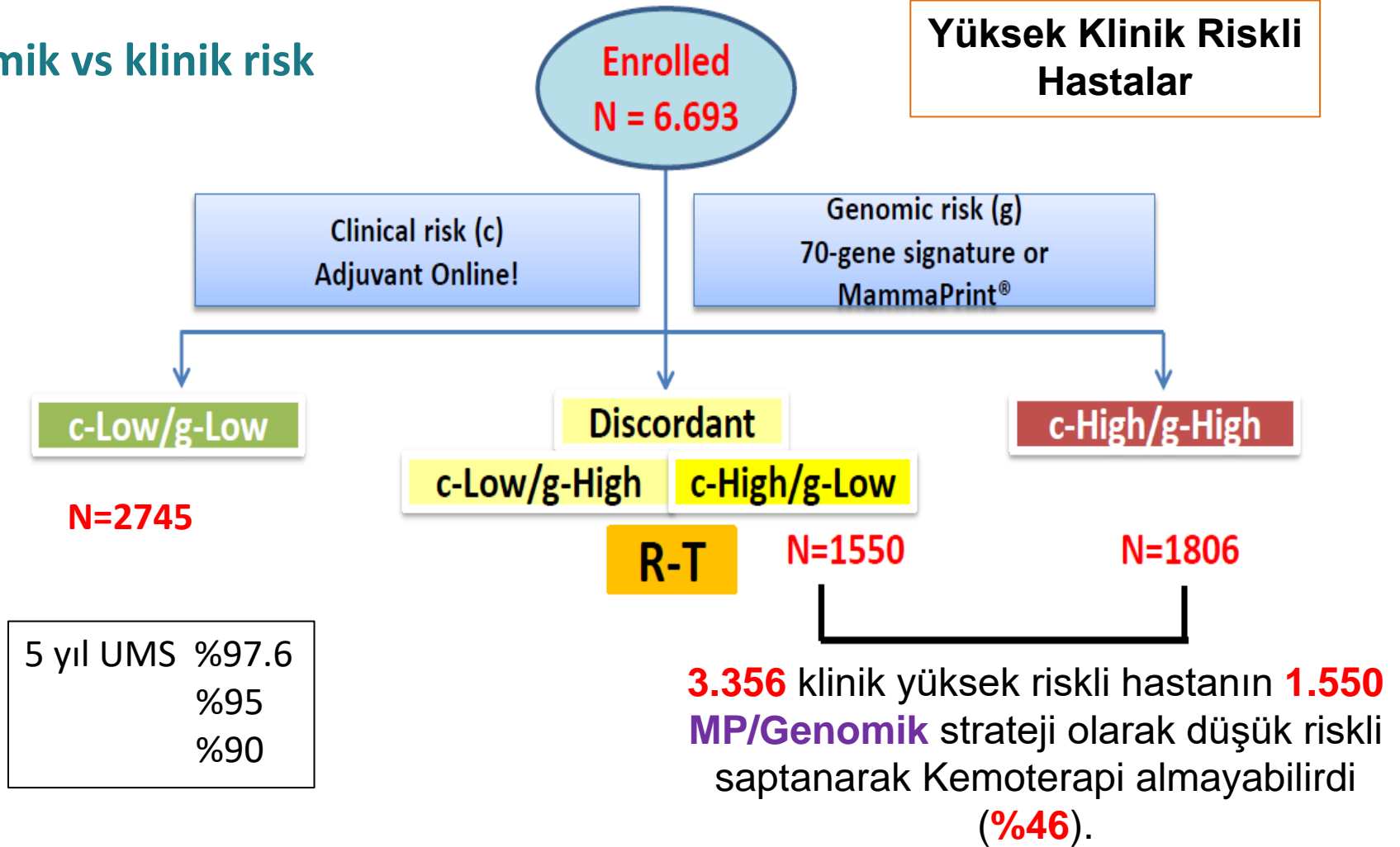
The MINDACT trial (Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy)

- **MINDACT Primer sonuçlar**: C-high / G-low (MP Low) grup-
KT vs KT yok, Tüm grup (%48 LN+; %58 ≥2 cm;%71 grade I-II)



The MINDACT trial (Microarray In Node negative Disease may Avoid ChemoTherapy)

Genomik vs klinik risk



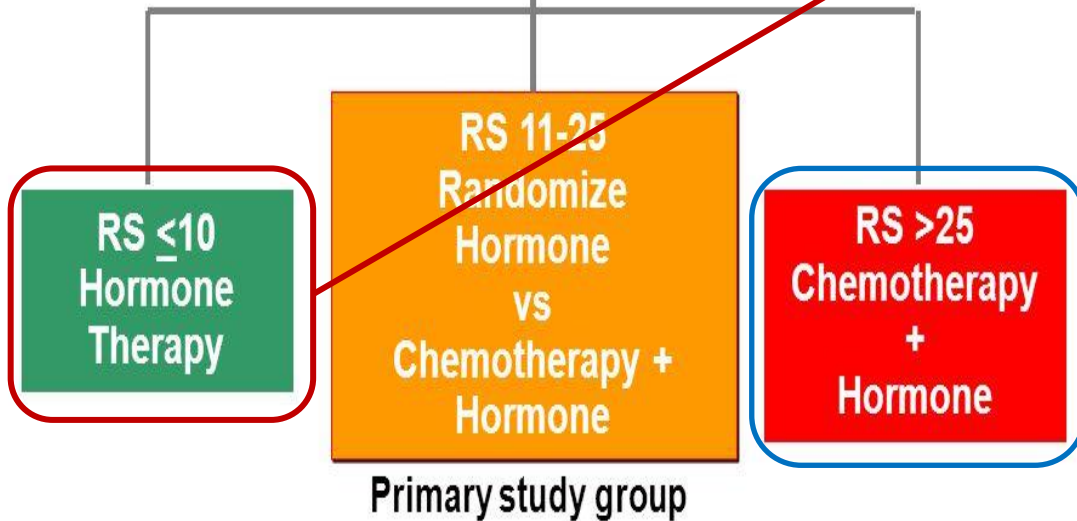
Toplamda hastaların %64'ünde adjuvan KT gerekli değil

Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer

Schema: TAILORx

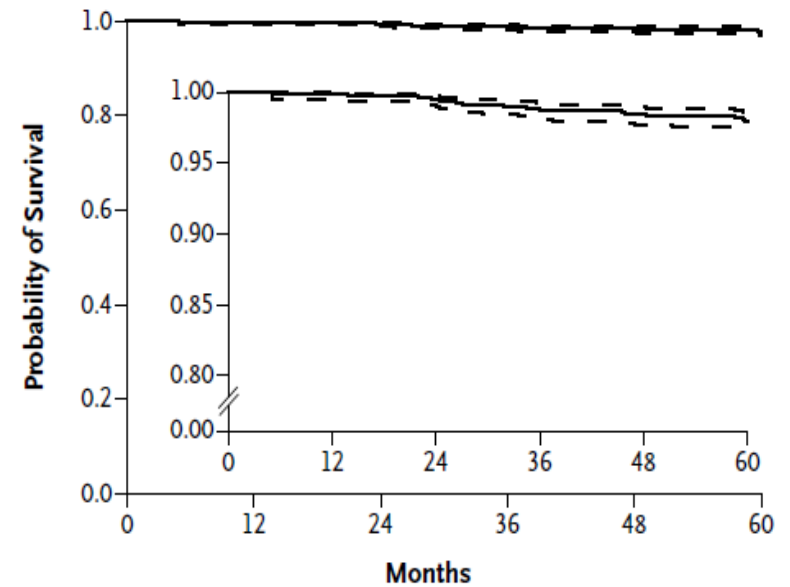
Node-Neg, ER-Pos Breast Cancer

Oncotype DX[®] Assay



To determine whether adjuvant hormonal therapy is *not inferior* to adjuvant chemohormonal for patients in the “primary study group”

D Overall Survival



İnvaziv DFS

%93.8

Meme kanseri uzak metastazsız sağkalım

%98.7

Herhangi bir bölgede nüksüz sağkalım

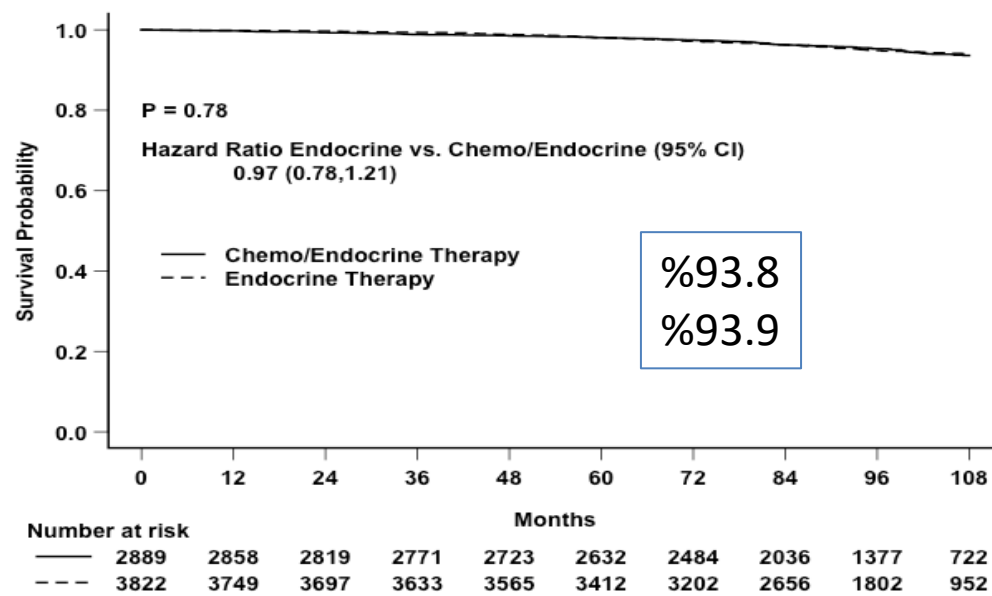
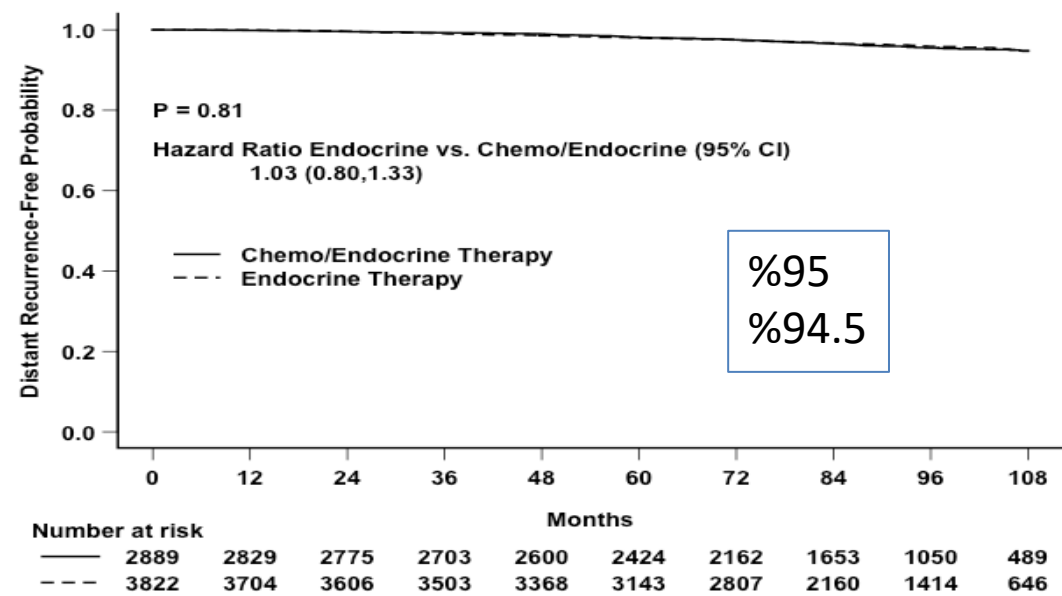
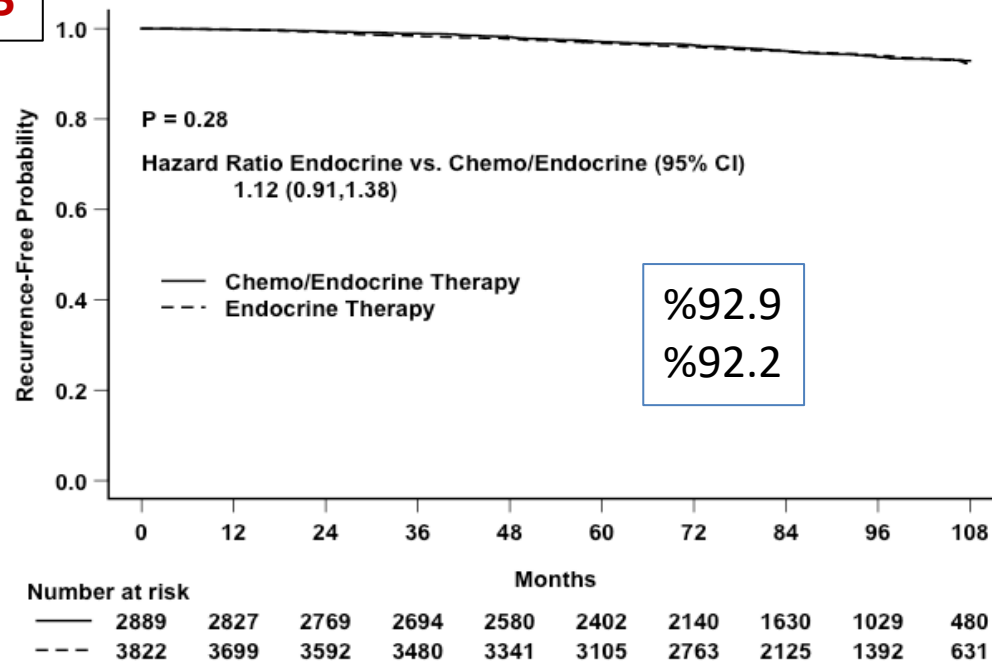
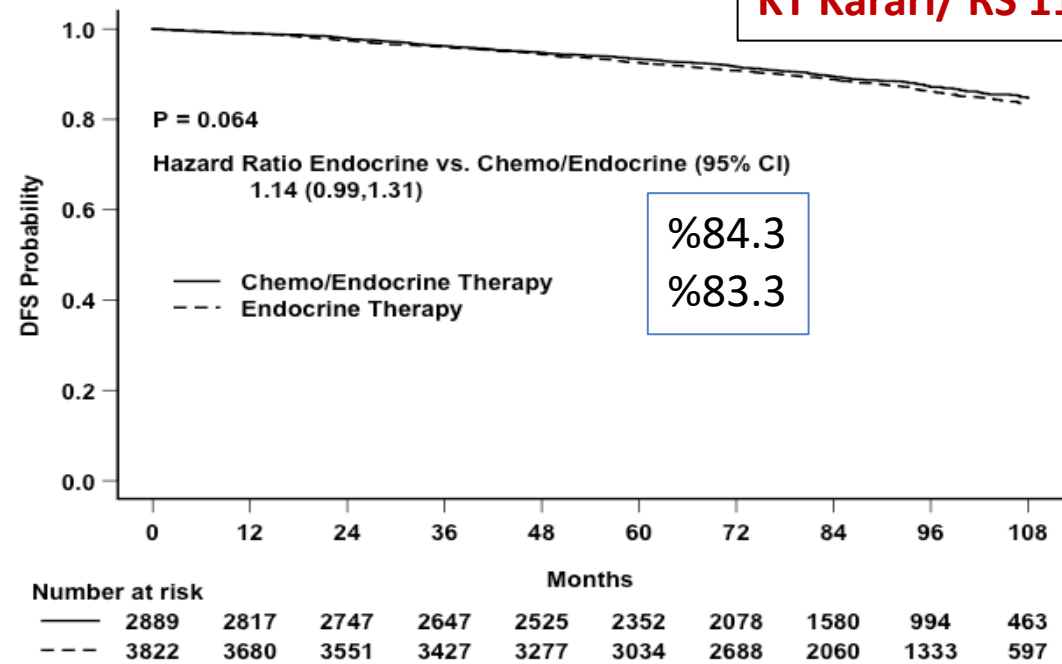
%99.3

Genel sağkalım

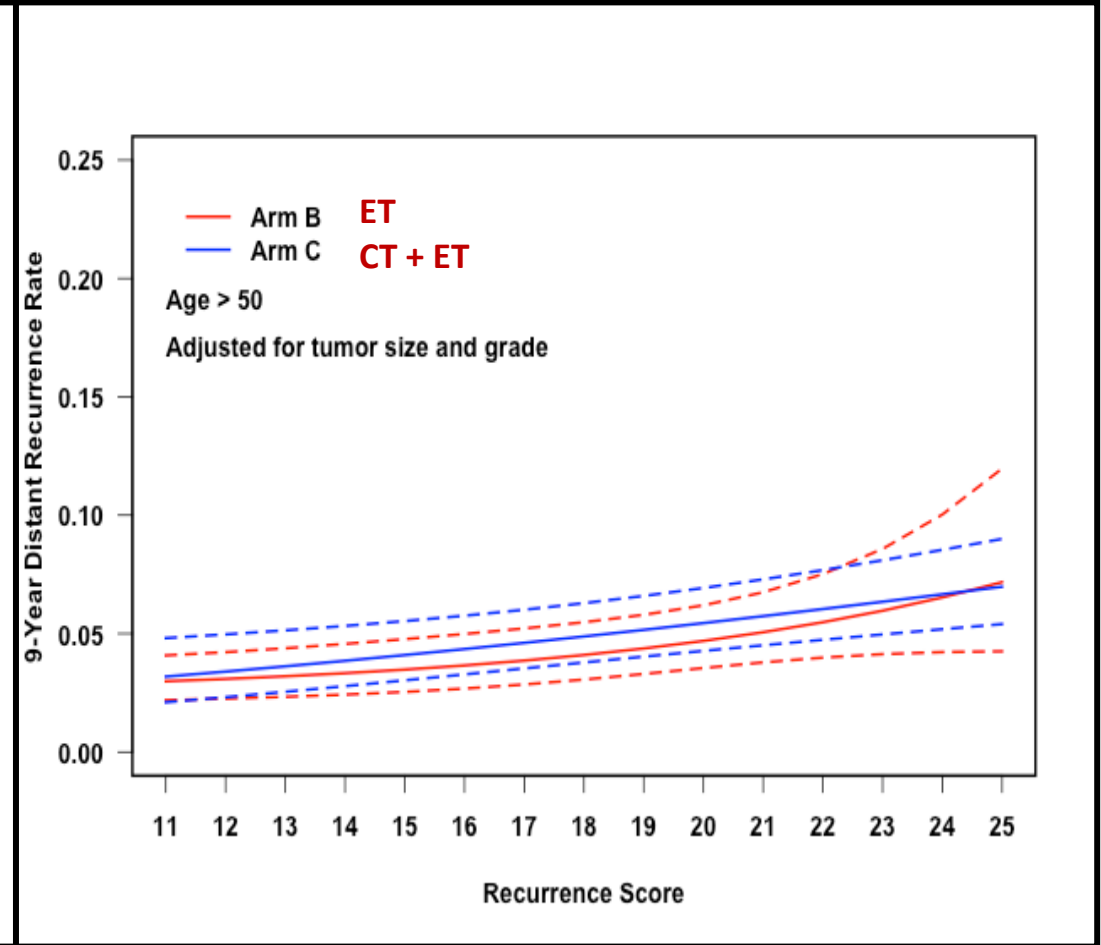
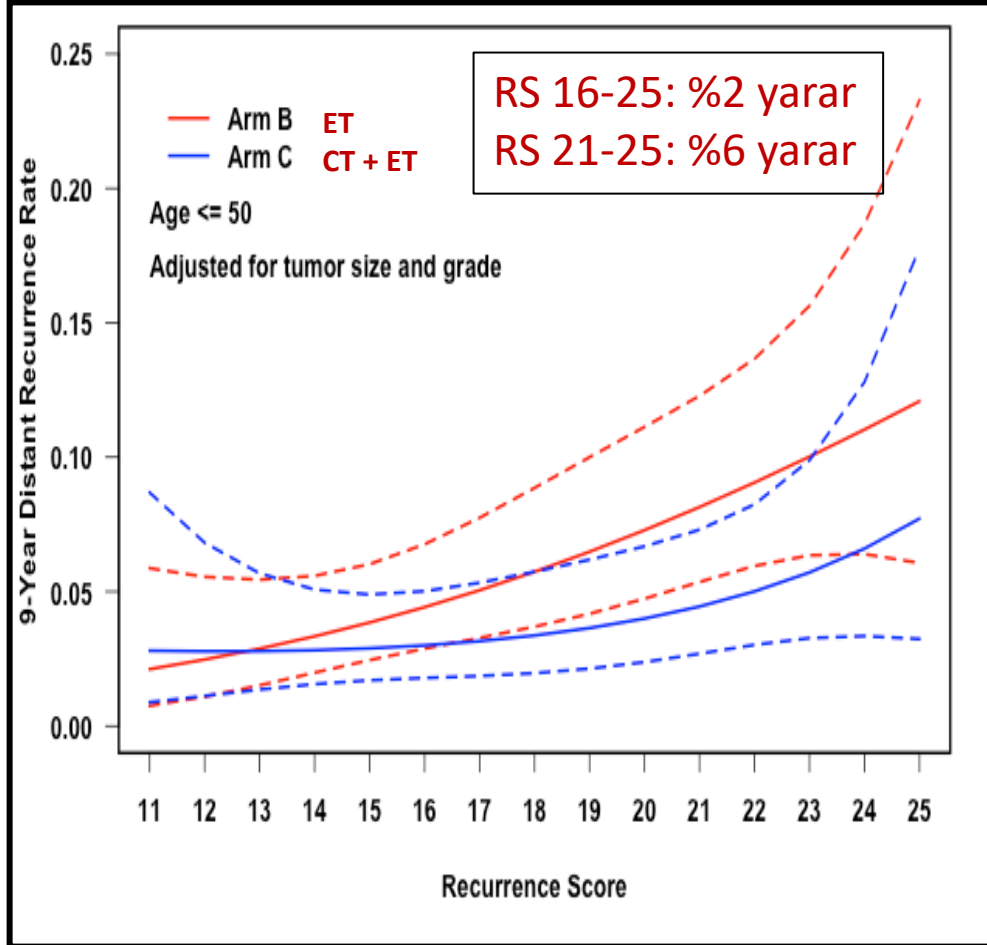
%98

Uzak metastazsız sağkalım %87

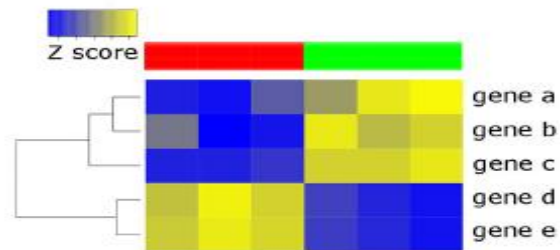
KT Kararı/ RS 11-25



TAILORx- Yaşa Göre Sonuçlar



RS 11-25 arası, yaşa göre 9 yıllık uzak nüks riski



Molecular subtyping

Likelihood of treatment benefit

AJCC 8

HR+, HER2-, Lmf nodu negatif hastalık
 Gen testi düşük risk ise,
 T boyutu ne olursa olsun
 T1aT1b N0 M0 prognostik kategorisinde yer alır.

- Oncotype level I
- Mammaprint level II
- BCI level II
- PAM50 level II
- Endo Predict level II



Ajuvant chemotherapy
Extension of adjuvant endocrine therapy

Gene / protein signature



Cancer staging

Patient prognosis

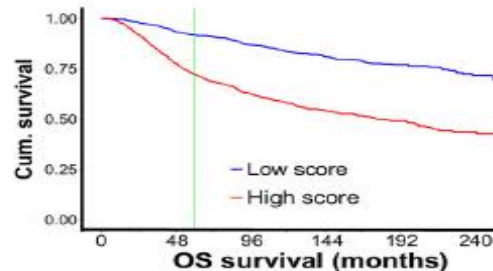
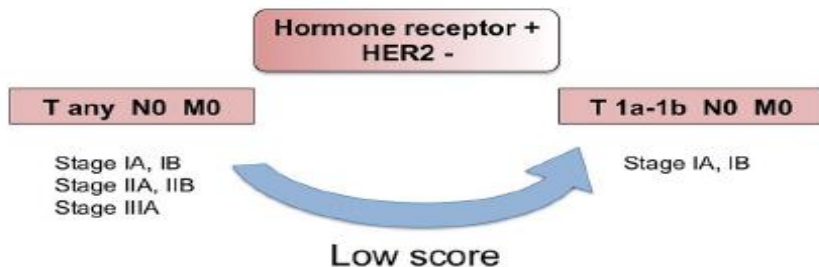


FIGURE 1 | Clinical applications of multigene/protein signatures in breast cancer. Different multigene/protein assays may have distinctive applications. Molecular signatures can be used to test prognosis, predict treatment benefit, determine tumor subtype or downstage select patients.

HR+,HER2- Hastalık/Çoklu Gen Testleri/ NCCN v3.2018

Test	Prediktif	Prognostik	NCCN tercih	NCCN kanıt	Rekürrens risk
21 gen-Oncotype Dx/N0	Evet	Evet	Tercih	1	<26 26-30 >31
21 gen-Oncotype Dx /N1-3	RxPONDER bekleniyor	Evet	Diğer	2A	<18 düşük risk 18-30 ara risk >31 yüksek risk
Mammaprint-70 gen/ N0 ve N1-3	----	Evet	Diğer	1	Düşük Yüksek
PAM 50 (Prosigna) N0 ve N1-3	----	Evet	Diğer	2A	N0: 0-40: Düşük 41-60: Ara 61-100: Yüksek risk N1-3: 0-40: Düşük risk 41-100: Yüksek risk
Endopredict (N0 ve N1-3)	-----	Evet	Diğer	2A	Düşük (<3.3287) Yüksek (>3.3287)
Breast Cancer Index (BCI)	----	Evet	Diğer	2A	Geç nüks için düşük risk (0-5) Geç nüks için yüksek risk (5.1-10)

EEMK

ADJUVAN HORMONAL TEDAVİ

Tamoksifen
Ovaryan ablasyon/ovaryan supresyon
Aromataz İnhibitörleri
Uzatılmış adjuvan tedavi

Tamoksifen-EBCTCG* 2010

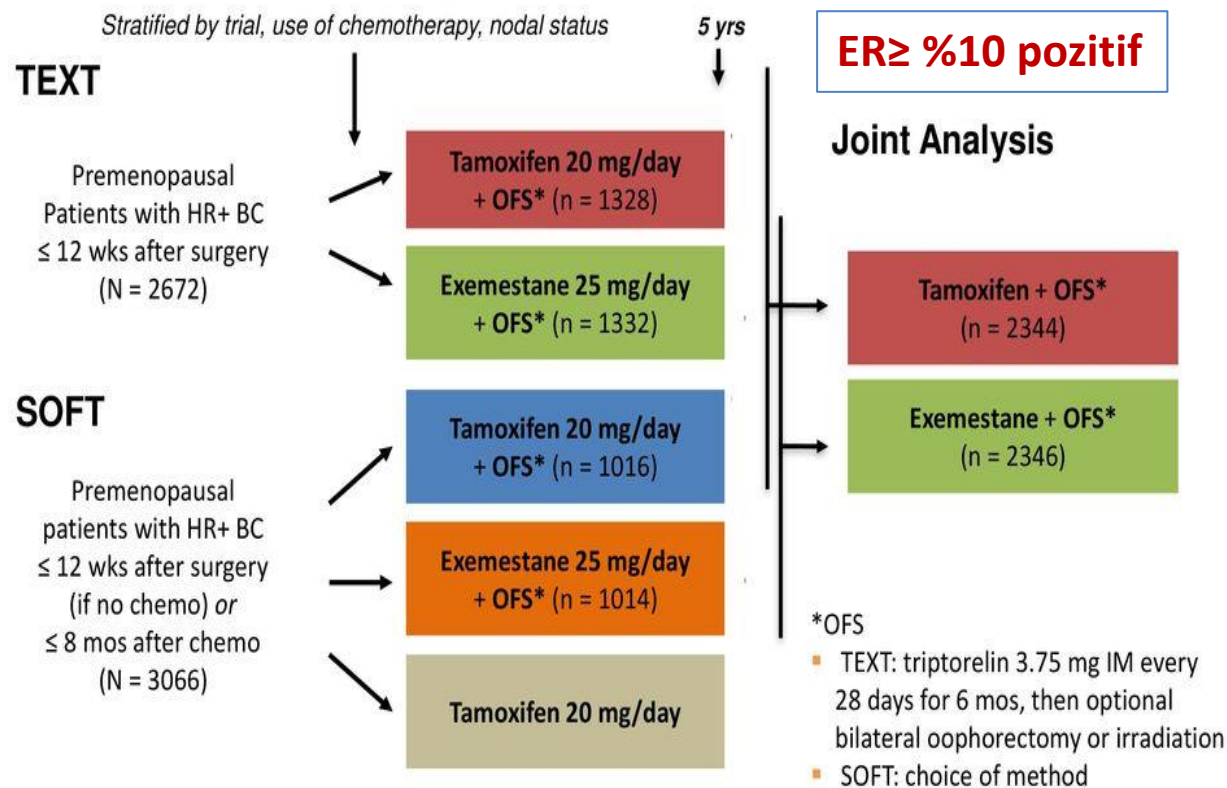
5 yıl adjuvan Tamoksifen kullanılmasına karşı /Tamoksifen yok

Ortanca izlem süresi 15 yıl

		Net yarar	2p
Meme kanseri nüksleri	%38 azalma	%13	<0.00001
Meme kanserinden ölüm riski	%30 azalma	%9	<0.00001
Tüm ölümler	%22 azalma		<0.00001
Diğer memede kanser riski	%39 azalma		<0.00001
<i>Endometriyum kanseri riski</i>	<i>2,33 kat artış</i>		<i><0.00001</i>

*EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Groups;
Yarar tüm hasta gruplarında (grade, nod negatif veya pozitif, PR den bağımsız, tümör çapı) görülüyor. ER negatif, PR pozitif hastalıkta yarar?

TEXT and SOFT Trials: Comparison of Tamoxifen or Exemestane With OFS



Pagani O, et al. ASCO 2014. Abstract LBA1.

Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer

SOFT Çalışması; %34.5 N+, %84.9 HER2-/ 8 yıllık Sağkalım Sonuçları %

		Tamoksifen	Tamoksifen + OS	Eksemestan + OS
Hastaliksız Sağkalım	Tüm grup	78.9	83.2	85.9
	KT var	71.4	76.7	80.4
	KT yok	87.4	90.6	92.5
Meme Kansersiz Sağkalım	Tüm grup	82	85.8	88.2
	KT var	73.6	78.9	82.3
	KT yok	91.4	93.6	95.4
Uzak Metastazsız Sağkalım	Tüm grup	88.4	89.4	91.2
	KT var	80	82.1	84.5
	KT yok	97.8	97.8	99.3
Genel Sağkalım	Tüm grup	91.5	93.3	92.1
	KT var	85.1	89.4	87.2
	KT yok	97.1	97.9	97.7
Grade ¾ yan etkiler		%24.6	%31	%32.3
Tedaviyi erken kesme		%22.5	%19.3	%23.7
Osteoporoz		%3.9	%7.2	%14.8

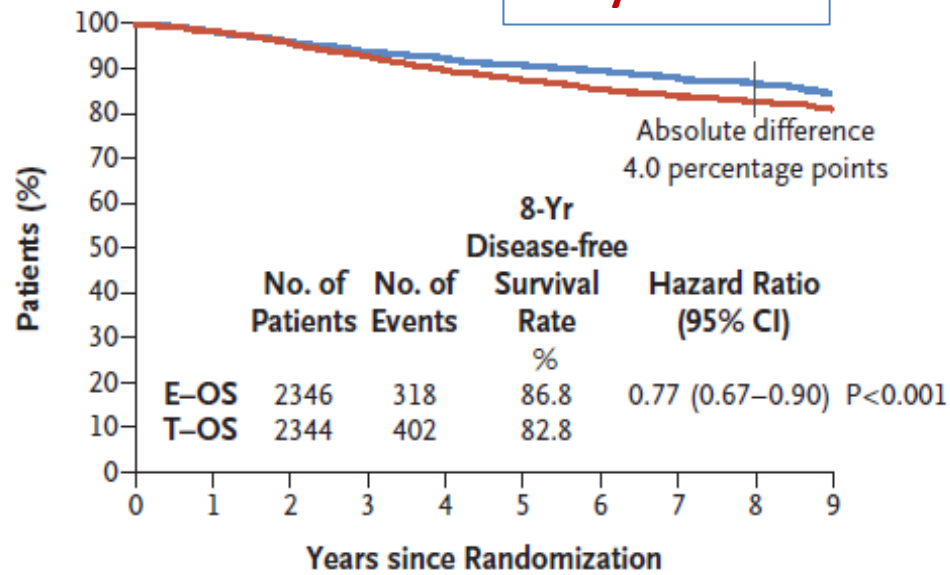
HS p=0.009 tam vs tam + OS; GS p=0.01 tam vs tam + OS

SOFT/TEXT: Sağlık Sonuçları

Ortanca izlem 8 yıl

— Tamoxifen plus ovarian suppression (T-OS) — Exemestane plus ovarian suppression (E-OS)

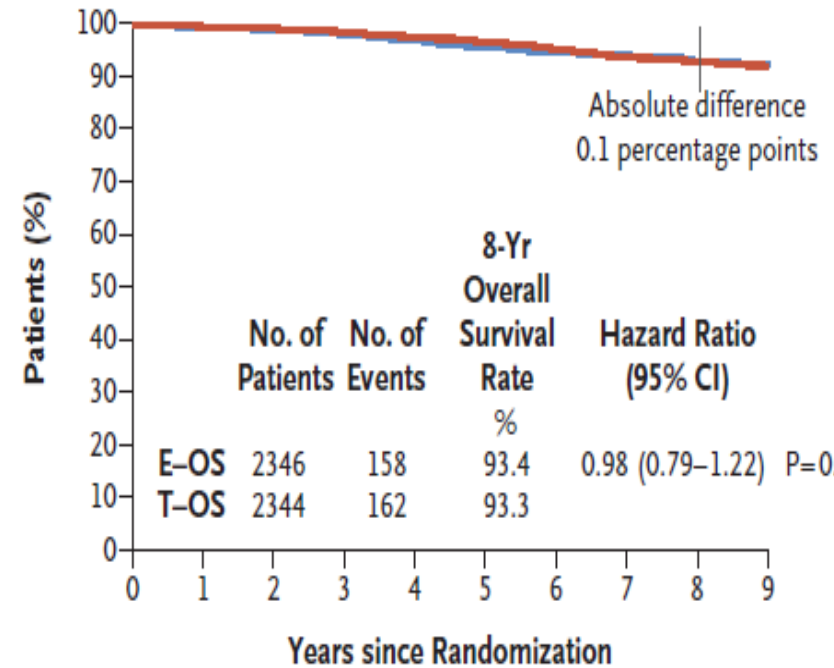
A Disease-free Survival



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
E-OS	2232	2073	1931	1391	861					
T-OS	2257	2066	1866	1337	834					

C Overall Survival



No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
E-OS	2289	2224	2101	1551	988					
T-OS	2308	2238	2123	1547	988					

SOFT Çalışması-SONUÇLAR

Ortanca izlem süresi 5.7 yıl ; 5 yıl BCFS

<35 yaş*

- Tam %67.7
- Tam + OA/OS %78.9
- Ekse + OA/OS %83.4

KT alan hastalar**

- Tam %78 %73.6
- Tam + OA/OS %82.5 %78.9
- Ekse + OA/OS %85.7 %82.3

*: Tüm hastaların %11.5'i ve %94'ü kemoterapi almış (233 hasta).

** : Ortanca yaş 40, daha büyük tümör, orta veya yüksek grade'li, daha fazla lenf nodu metastazı olan hastalar; 5 ve 8 yıllık sonuçlar

- **Kemoterapi almayan hastalarda** 5 yıllık BCFS >%95; Bu grupta >40 yaş, küçük tümör, düşük veya orta grade, nod negatif tümörler yer alıyor. Bu hastalarda **tek başına tamoksifen çok etkili** bir tedavi ve halen standart tedavi olarak kabul edilebilir.

Over Fonksiyonlarının Supresyonu Kılavuzlar

- **ASCO 2016***
 - Evre I, II, III KT alan hastalar
 - Yüksek riskli hastalar (genç yaş, büyük tümör, nod pozitif veya yüksek grade)
 - **OS'ye tamoksifen veya AI eklenebilir**
 - **Düşük riskli hastalarda yalnız tamoksifen yeterlidir**
- **NCCN v3.2018**
 - Yüksek riskli hastalar (genç yaş, nod pozitif, yüksek grade)
 - **OS'ye tamoksifen veya AI eklenebilir**
- **St Gallen 2017****
 - <35 yaş
 - ≥ 4 lenf nodu metastazı
 - KT gerekiyorsa
 - **OS'ye tamoksifen veya AI eklenebilir**

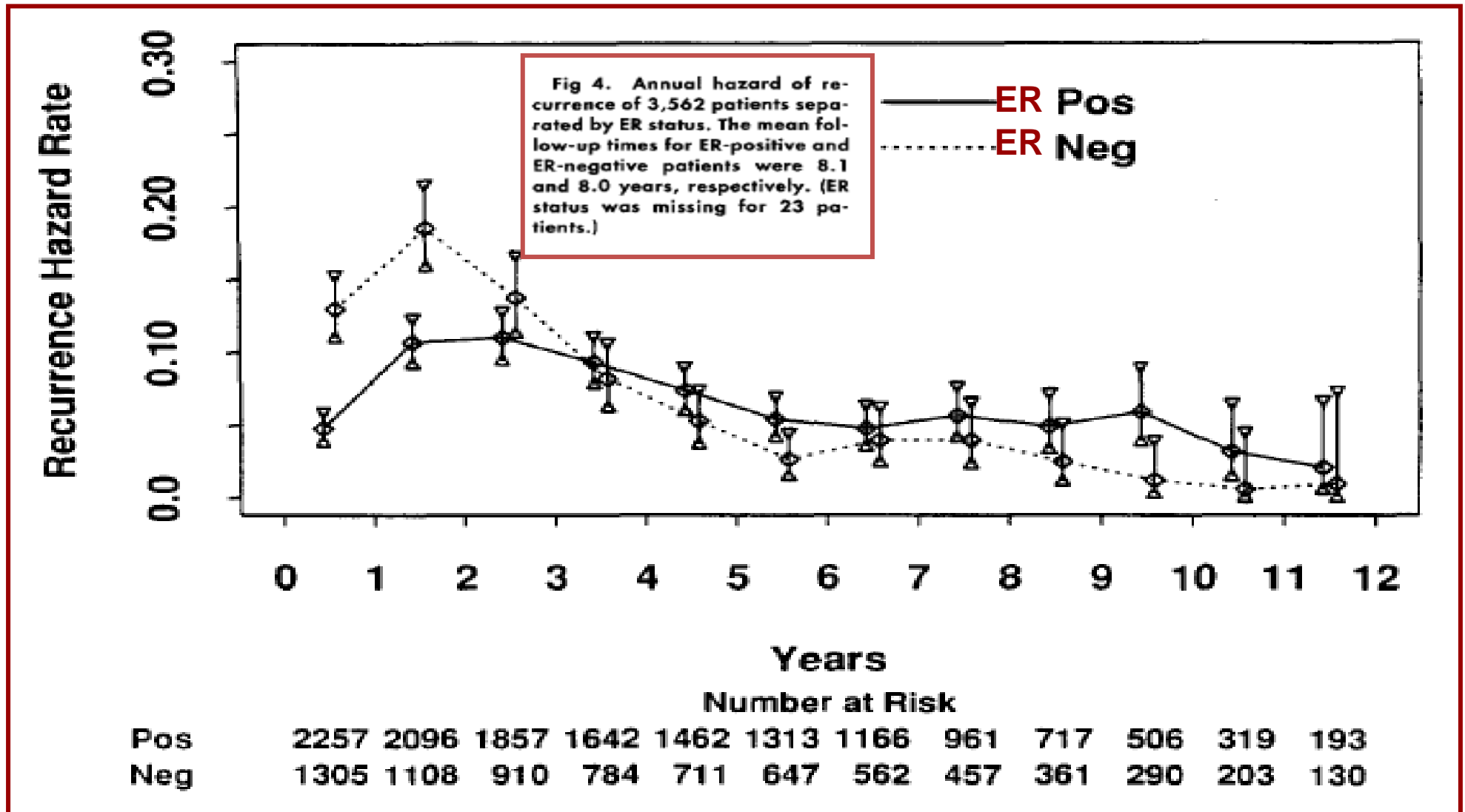
OS/ İdeal süre?
Uzatılmış HT ile karşılaştırma?

**J Clin Oncol 2016;34:1689-1701*
***Ann Oncol 2017;28:1700-12*
Curr Oncol 2018;25:S151-S160

HR+; Postmenopozal Meme Kanseri-Adjuvan AI

Çalışma	Nüks	Meme kanserine bağlı ölüm
5 yıl tam vs 5 yıl AI 9.885 hasta	%19.1 %22.7 Net yarar: %3.6 (10 yıl) 2p<0.00001	%12.1 %14.2 Net yarar %2.1 (10 yıl) 2p=0.009
2-3 yıl Tam—AI 5 yıl AI 12.799 hasta	%13.8 %14.5 Net yarar: %0.7 (7 yıl) 2p=0.045	%9.3 %8.2 Net yarar: %1.1 2p=0.11
2-3 yıl Tam—AI 5 yıl Tam 11.798 hasta	%17 %19 Net yarar: %2 (10 yıl) 2p=0.0001	%8.7 %10.1 Net yarar. %1.5 2p=0.01

Adjuvan Tedavi Almış Olan Opere Meme Kanserli Hastalarda Hormon Reseptör Durumuna Göre Yıllık Nüks Olasılığı



5 yıl Adjuvan Hormonal Tedaviden Sonra Nüks- Prognostik Faktörler

Table 4. Prognostic Factors for Recurrence After 5 Years of Adjuvant Endocrine Therapy

Factor	Relationship
Anatomic stage	
Nodal status	$N+ > N-$ ¹¹
Tumor size	Risk increase with increased T
Tumor pathology	
Higher grade	Higher grade $>$ lower grade ^{11,12}
Lower levels of ER expression	Higher ER $<$ lower ER
Genomic assay	
Intrinsic subtype	Luminal A $<$ B ¹³
21-gene recurrence score	Lower $<$ higher ¹⁴
PAM 50 ROR score	Lower $<$ higher ¹⁵⁻¹⁷
Breast cancer index score	Lower $<$ higher ¹⁸⁻²⁰
EndoPredict clinical score	Lower $<$ higher ²¹

Abbreviations: ER, estrogen receptor; PAM, prediction analysis of microarray; ROR, risk of recurrence.

Sarı: Tamoksifen

Yeşil: Tam veya Ai

Mavi: Ai

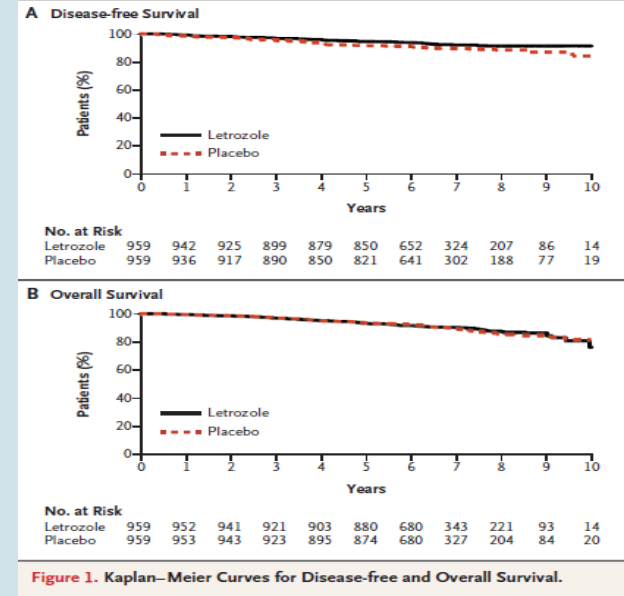
Fig 1. Schema for trials of extended adjuvant endocrine therapy. ABCSG, Austrian Breast Cancer Study Group; AI, aromatase inhibitor; ATLAS, Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter; ATTOM, Adjuvant Tamoxifen—To Offer More; BOOG, Borstkanker Onderzoek Groep; DATA, Different Durations of Adjuvant Anastrozole Therapy; DFS, disease-free survival; HR, hazard ratio; IDEAL, Investigation on the Duration of Extended Adjuvant Letrozole; MA.17, Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years; MA.17R, Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 years; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; SOLE, Study of Letrozole Extension. (*) Time of random assignment. (†) The trials of extended tamoxifen therapy showed a time-dependent HR. After 10 years (ie, 5 years after random assignment), the HR was 0.75, but it was lower in earlier years of follow-up. (§) Some patients in ABCSG 6 received tamoxifen ± aminoglutethimide, a first-generation AI. (§) Patients in MA.17R were randomly assigned after 5 years of letrozole with or without having received 5 years of tamoxifen. Gold, tamoxifen; green, AI or tamoxifen; blue, AI. Striped years denote timing of randomized intervention versus no treatment or placebo.

Trial	Treatments											De Facto Comparisons (years)	HR for DFS	Exposed to AI Years 0-5, %	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15				
Studies of tamoxifen after 5 years of tamoxifen															
ATLAS					*								5 v 10	0.75-0.99†	0
ATTOM					*								5 v 10	0.75-0.99†	0
Studies of AI after 5 years of tamoxifen															
MA.17					*								5 v 10	0.57	0
NSAPB B-33					*								5 v 10	0.68	0
ABCSG 6a‡					*								5 v 8	0.62	0
Studies of extended AI after 5 years therapy that included AI															
DATA			*										6 v 9	0.79	100
NSABP B-42					*								5 v 10	0.85	100
MA.17R											§		10 v 15	0.66	100
Studies of optimal duration or dosing in years 5 to 10															
BOOG 2006-05 IDEAL					*								7.5 v 10	0.92	88
ABCSG 16					*								7 v 10	1.007	49
SOLE					*								Continuous v intermittent	1.08	81

Uzatılmış Adjuvan AI Çalışmaları

Tablo 6: Aromataz İnhibitörleri; Adjuvan Tedavide 5 Yıldan Uzun Kullanılan Çalışmalar⁹⁴⁻¹⁰⁰

Çalışma	Hasta no	Çalışma grupları	Sonuç
MA 17R	1.918	4,5-6 yıl adjuvant tamoksifen tedavisinden sonra, 4,5-6 yıl Ai tedavisini tamamlamış olan hastalar tedavi bitiminden sonraki 2 yıl içinde (ortanca 6 ay) 5 yıl letrozol 2,5 mg/gün veya placebo kollarına randomize edildiler	<p>5 yıllık GS</p> <ul style="list-style-type: none">L: %93P: %94p=0.83 <p>HS</p> <ul style="list-style-type: none">L: %95P: % 91p=0.01 <p>L kolunda diğer memede kanser riskinde azalma (HR:0.42; p=0.007); osteoporoz, kemik ağrıları ve kırık fazla</p>



HS: Hastaliksız sağkalım GS: Genel sağkalım L: Letrozol HR: Hazard Ratio

Uzatılmış Adjuvan AI Çalışmaları

AERAS Çalışması

- 1683 postmenopozal hasta, HR pozitif
- 5 yıl adjuvan HT tamamlamış (5 yıl anastrozol veya 2 yıl tamoksifen sonrası anastrozol); Randomizasyon;
- + 5 yıl devam (1. kol) veya ilaçsız izlem (2. kol)

	1. kol	2. kol	HR	p değeri
5 yıl HS %	91.9	84.4	0.548	0.0004
5 yıl GS %	99.5	99.6	1.389	0.665
5 yıl UMS %	97.2	94.3	0.514	0.0077
Lokal nüks %	1.8	3.8		
Uzak metastaz%	2.7	5.6		
Diğer memede kanser	%0.7	%0.8		
2. Kanserler	%1.5	%4.3		
Osteoporoz	%0.3	%0.1		

HR + EEMK/ Adjuvan Hormonal Tedavi

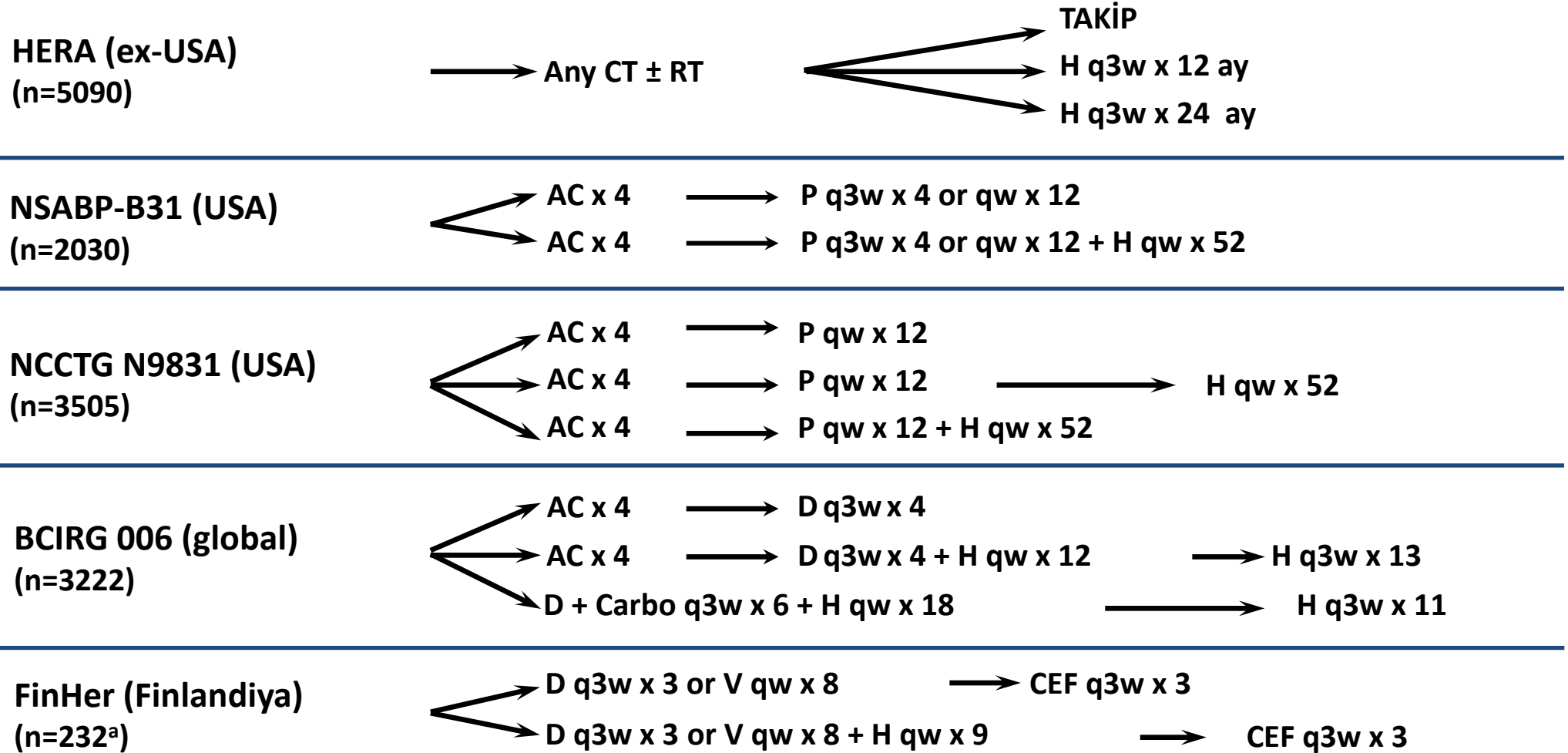
- Süre: 5-10 yıl
 - Nod negatif, düşük riskli hasta 5 yıl hormonal tedavi
 - 5 yıl tamoksifen
 - 5 yıl AI
 - Nod pozitif, yüksek riskli hastalık: Uzatılmış tedavi
 - 10 yıl tamoksifen
 - 2-3 yıl tamoksifen---5-7 yıl AI
 - 5 yıl Tam—5 yıl AI
 - 5 yıl AI---5 yıl Tam: Verisi yok
 - 10 yıl AI
- Toplam 15 yıl?

EEMK

ADJUVAN ANTI-HER2 TEDAVİLER

Adjuvan Herceptin çalışmaları

HER-2 pozitif hastalık (IHK +++ veya ISH pozitif)



^aHER2+ altgrup

H, Herceptin; A, doxorubicin; P, paclitaxel; Carbo, carboplatin;

E, epirubicin; V, vinorelbine; D, docetaxel

Adjuvan Trastuzumab-SONUÇ

Sonuç	RR	P değeri
HS	0.60	<.0001
Ölüm	0.66	<.0001
Lokal-bölgesel nüks	0.60	.0002
Uzak metastaz	0.62	<.0001
Kalp yetmezliği	7.32	<.0001
SVEF de düşme	2.09	<.0001
İlk metastaz olarak SSS	1.66	?

- Hangi KT rejimi? **Antrasiklin-taksan** veya **Dosetaksel-Carboplatin; Dosetaksel-Siklofosamid (St Gallen 2017)**
- Ardışık-kombine kullanım? **Kombinasyon-taksanla**
- Kullanma süresi ? **> 1 cm tümör 1 yıl; 2 yılın yararı yok; Kısa kullanım?**
- 10 yılda net yarar %9

*
FDA onayı : 2005

The Oncologist 2008;620-630
Cochrane review 2012
St Gallen 2017

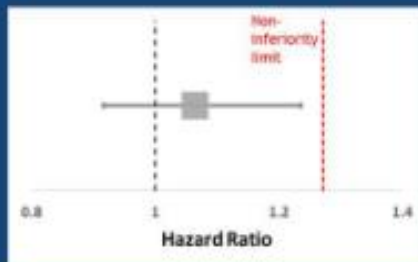
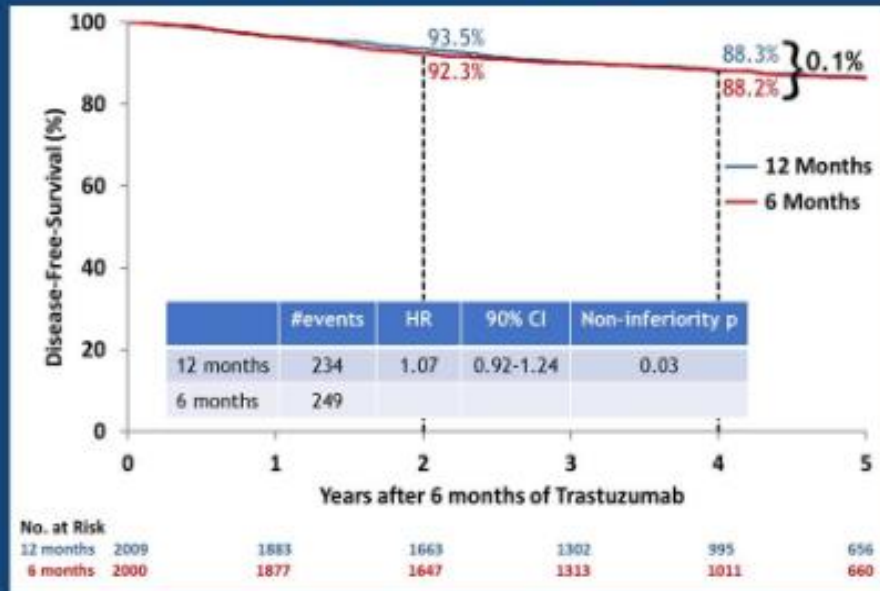
Farklı Trastuzumab Tedavi süreleri- Sonuçlar

Çalışma	Trastuzumab	HS, %	Yorumlar
HERA^[1] (N = 5099)	1 yıl vs 2 yıl vs gözlem	10 yıl: 69 vs 69 vs 63*	<ul style="list-style-type: none">1 yıl standart. Tüm gruplarda kalp yan etkileri az, ancak 2 yıl kullanımda daha fazla (2 yılda %7.3 vs 1 yılda %4.4). Gözlem kolunda %0.9
PHARE^[2] (N = 3384)	6 ay veya 12 ay	2 yıl: 91.1 vs 93.8, P = .29	<ul style="list-style-type: none">1 yıl tedavi standart, non-inferiorite gösterilemedi
Short-HER^[3] (N = 1253)	9 hafta vs 1 yıl	5 yıl: 85.4 vs 87.5	<ul style="list-style-type: none">Yüksek riskli hastalarda 1 yıl kullanım üstün: stage III, ≥ 4 pozitif nodDüşük riskli hastalarda (evre I/II, ≤3 lenf nodu pozitifliği) benzer sonuçlar; kalp toksisitesi %5.1 vs %14.4 (HR:0.32)
SOLD^[4] (N = 2147)	9 hafta vs 1 yıl	5 yıl: 88.0% vs 90.5%;	<ul style="list-style-type: none">KT protokolu 9 hafta dosetaksel + trastuzumab takiben → 3 kür FECKalp toksisitesi fazla (%2 vs %3.9); Dosetaksel dozu önemli (100 mg/m²); 1 yıl td standart
PERSEPHONE^[5] (N = 4088)	6 ay vs 12 ay	4 yıl: 89.4 vs 89.8, P = .01	<ul style="list-style-type: none">6 ay tedavi non-inferiorER- hastalık, antrasiklinsiz taksan alan hastalar ve NAKT alanlarda 12 aylık tedavi daha iyi .

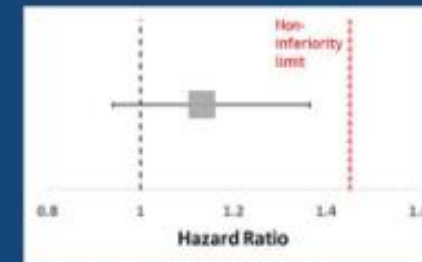
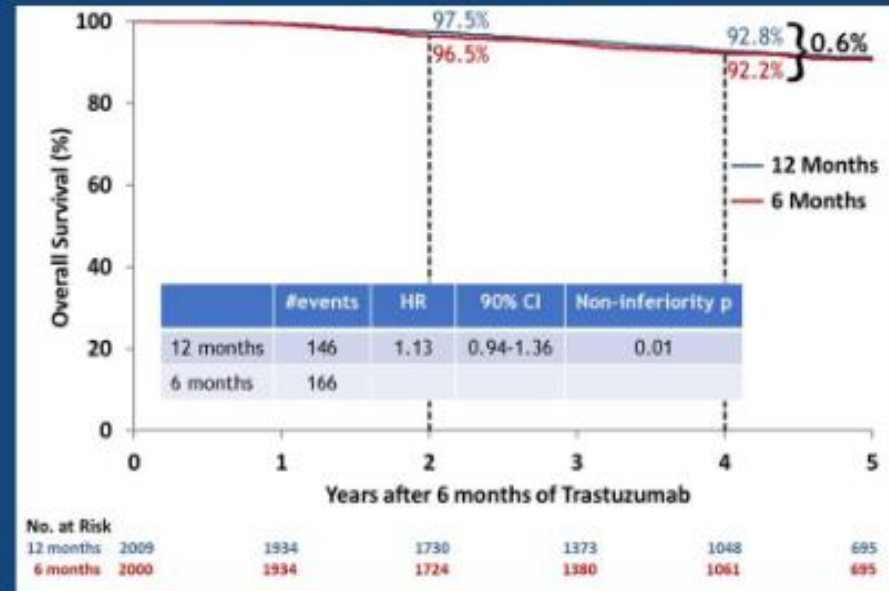
* Gözlem kolundaki hastaların %52'si trastuzumab koluna geçmişlerdi.

Persephone Çalışması- HS ve GS

Landmark DFS

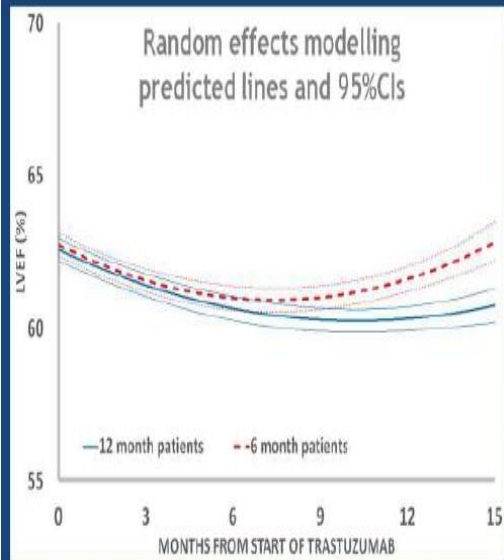


Landmark OS



Persephone Çalışması

Cardiotoxicity



Ref: Earl et al. British Journal of Cancer (2016) 115, 1462–1470

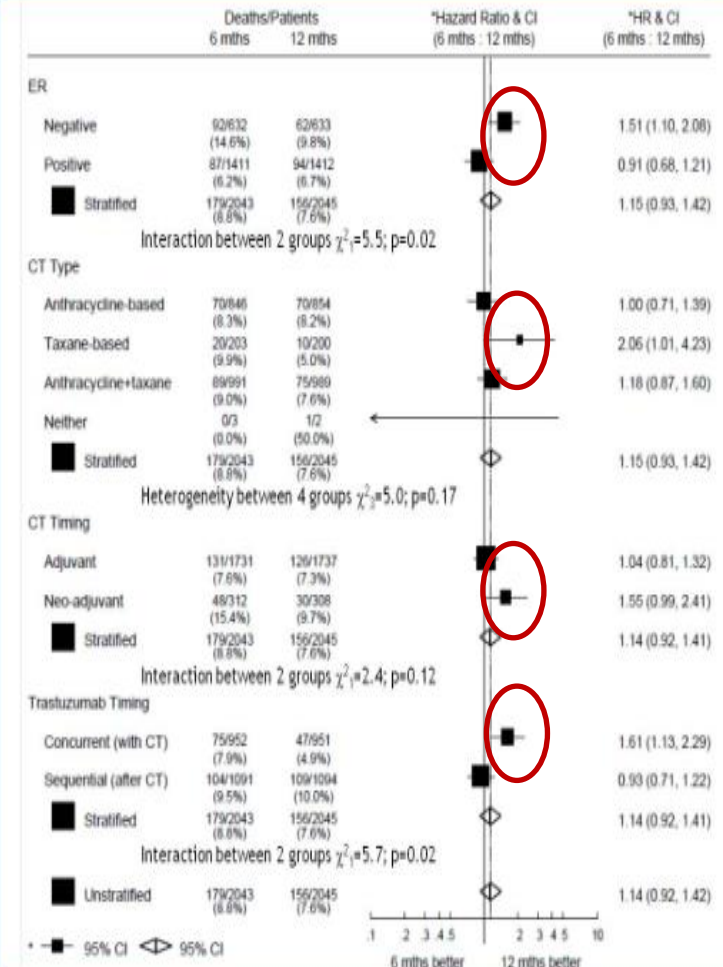
Stopped trastuzumab because of cardiotoxicity

- in 8% of 12-month patients
- in 4% of 6-month patients ($p < 0.0001$)

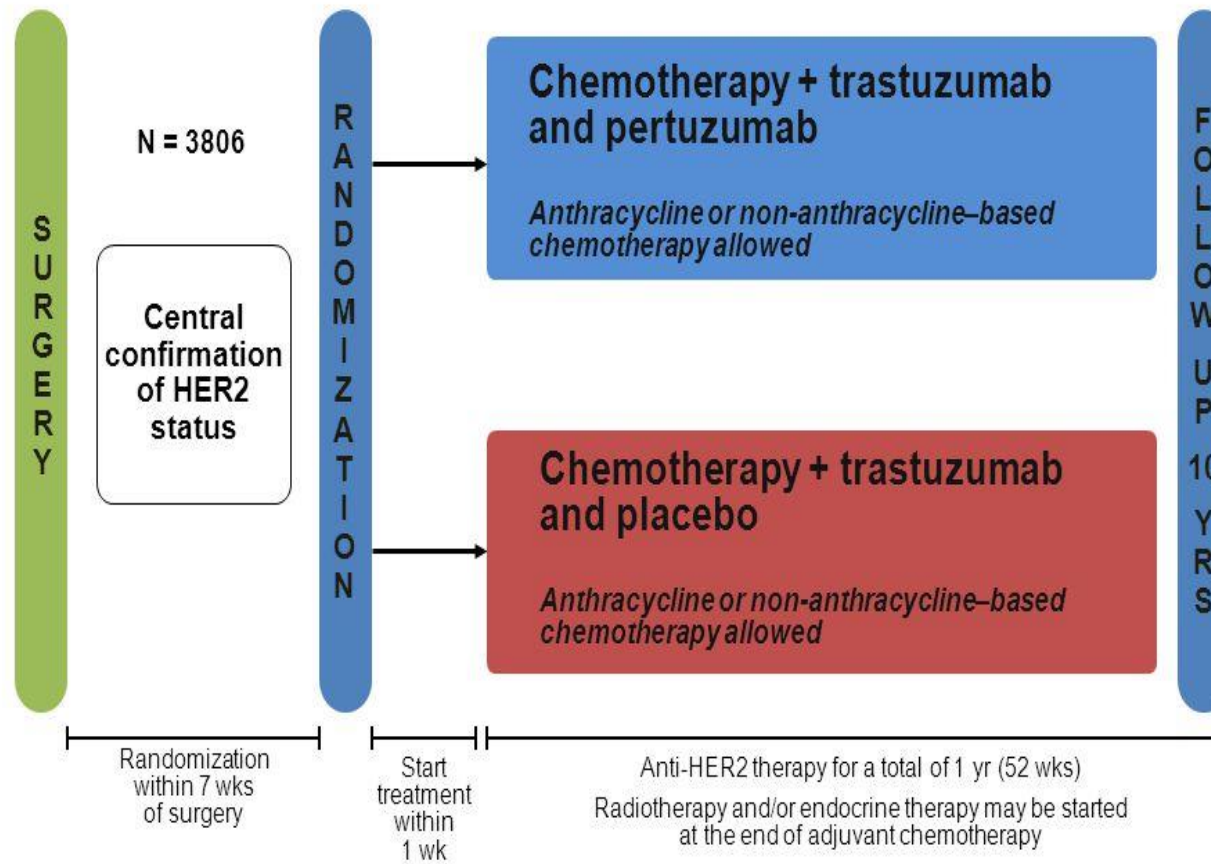
- Cardiac function recovers post-trastuzumab ($p < 0.0001$)
- 6-month patients had a more rapid recovery ($p = 0.02$)

OS:

Pre-defined subgroup analysis



APHINITY: Study Schema



ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01358877

APHINITY Çalışması-Sonuçlar

(Ortanca izlem 45.4 ay)

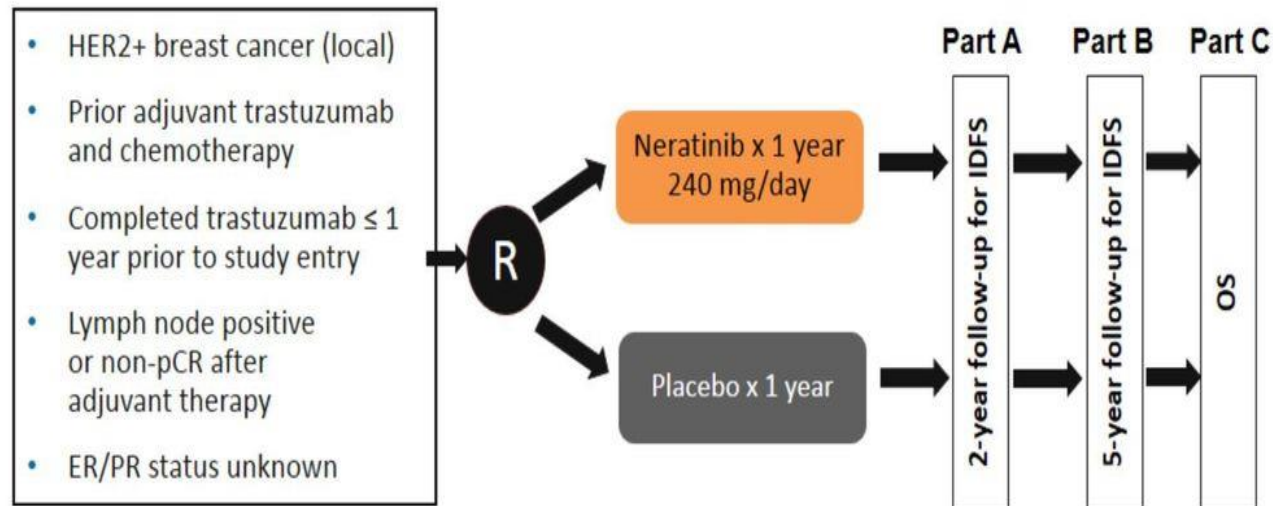
	Trastuzumab N=2405	*Trastuzumab + Pertuzumab N=2364	HR	P değeri
3 yıllık IDFS %				
• Tüm grup	90.6	92.3	0.81	0.045
• N (+)	86.7	89.9	0.77	0.02
• N (-)	96.2	96.7	1.13	0.064
• HR (+)	91.6	93	0.86	0.277
• HR (-)	88.7	91	0.76	0.085
3 yıllık GS %	% 3.7 (89) ölüm	% 3.3 (80) ölüm	0.89	0.467
SSS metastazı	% 1.8	% 1.9		
Kardiyak yan etki (NYHA III-IV)	% 0.2	% 0.6		
Grade ¾ yan etki-İshal	% 3.7	% 9.8		

***FDA onayı**: Aralık 2017; yüksek riskli HER2 + hastalıkta (N + veya HR-) trastuzumab'la birlikte adjuvan tedavi; NCCN 2017; ASCO 2018*

N Engl J Med 2017; 377:122-131

*J Clin Oncol 2018;36:2433-43**

ExteNET Trial: Study Schema



- Primary analysis: IDFS in ITT population (n = 2840)
- IDFS at 2 years: hazard ratio = 0.67 (0.50, 0.91); $P = .0091$
- HR positive (n = 1631, 57.4%); hazard ratio = 0.51; $P = .0013$
- Centrally confirmed HER2-positive 60% (n = 1463; 51%); hazard ratio = 0.51; $P = .002$

a. Martin M, et al. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 5): Abstract 1490. Reproduced with permission from Dr. Miguel Martin.
b. Chan A, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:367-377.

ExteNET Çalışması-Sonuçlar

Ortanca İzlem 5,2 yıl

	Neratinib (1420)	Plasebo (1420)	Net yarar	HR	P değeri
5 yıl DDFS %	91.6	89.9	% 1.7	0.78	0.065
5 yıl IDFS					
• Tüm grup	90.2	87.7	% 2.5	0.73	0.0083
• HR (+)	91.2	86.8	% 4.4	0.60	0.002
• HR (-)	88.9	88.8	---	0.95	0.762
• N (-)	97.2	96.5	% 0.7	0.72	
• N (+)	94.4	92.4	% 2	0.68	
• Tras ≤ 1 yıl	93.8	90.9	% 2.9	0.63	
• Tras 1-2 yıl	95.8	95.7	% 0.1	0.92	
Ölüm	Tüm grupta % 10				
Beyin met	% 1.3	% 1.82			
Grade 3 ishal	% 40				

FDA onayı: Temmuz 2017;

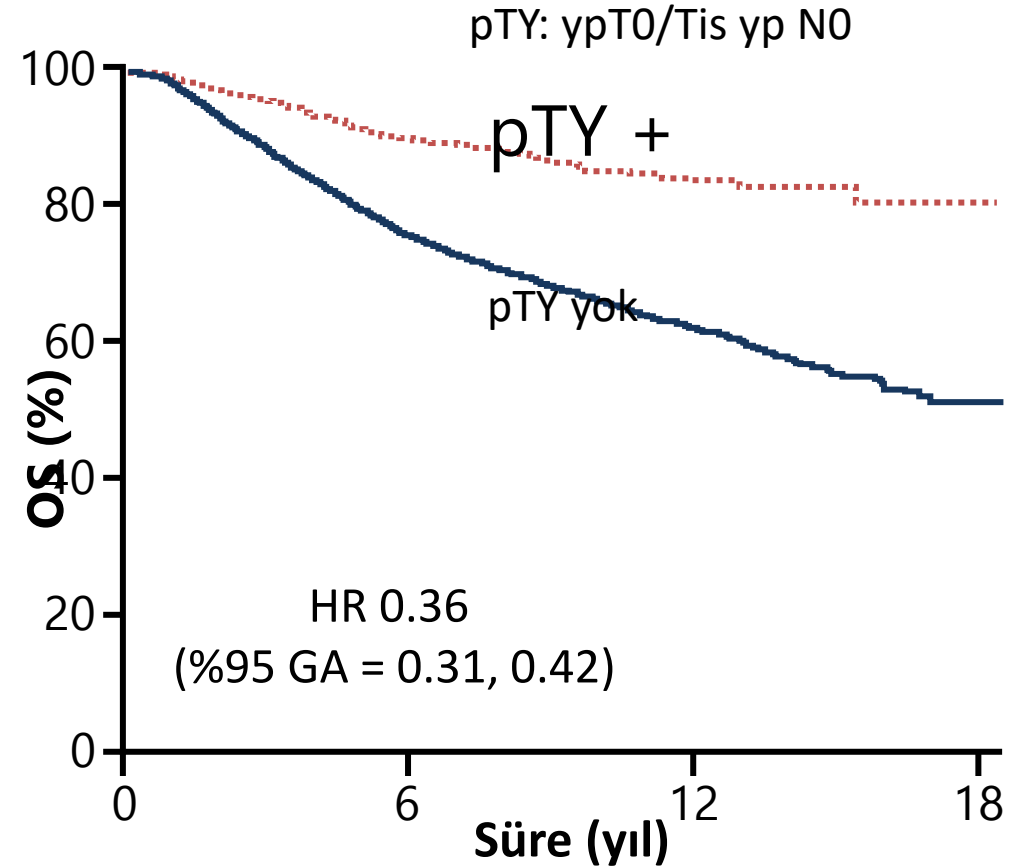
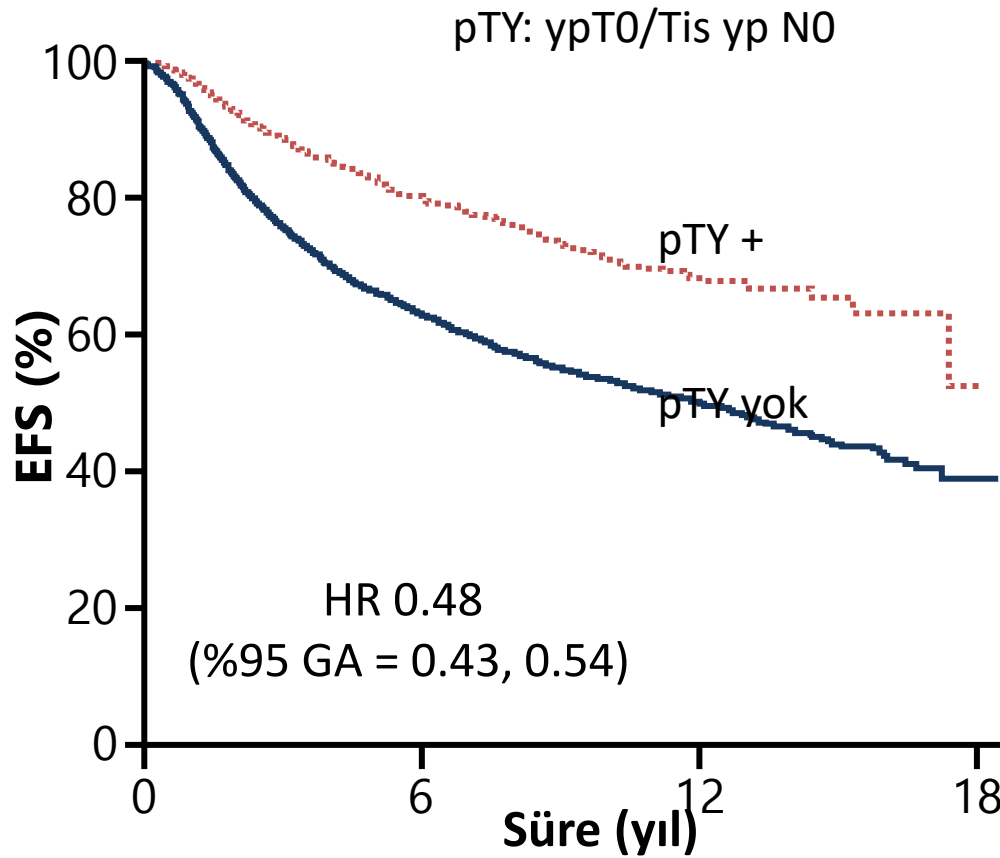
- HER2 pozitif, 1 yıl adjuvan Trastuzumab'ı tamamlamış olan hastalar
- ASCO 2018*: HR+, N+, HER2+, trastuzumabdan sonra 1 yıl içinde

Lancet Oncol 2017;18:1688-1700.

**J Clin Oncol 2018;36:2433-43*

NEOADJUVAN KEMOTERAPİ SONRASI REZİDÜEL HASTALIK

NAKT/ Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.

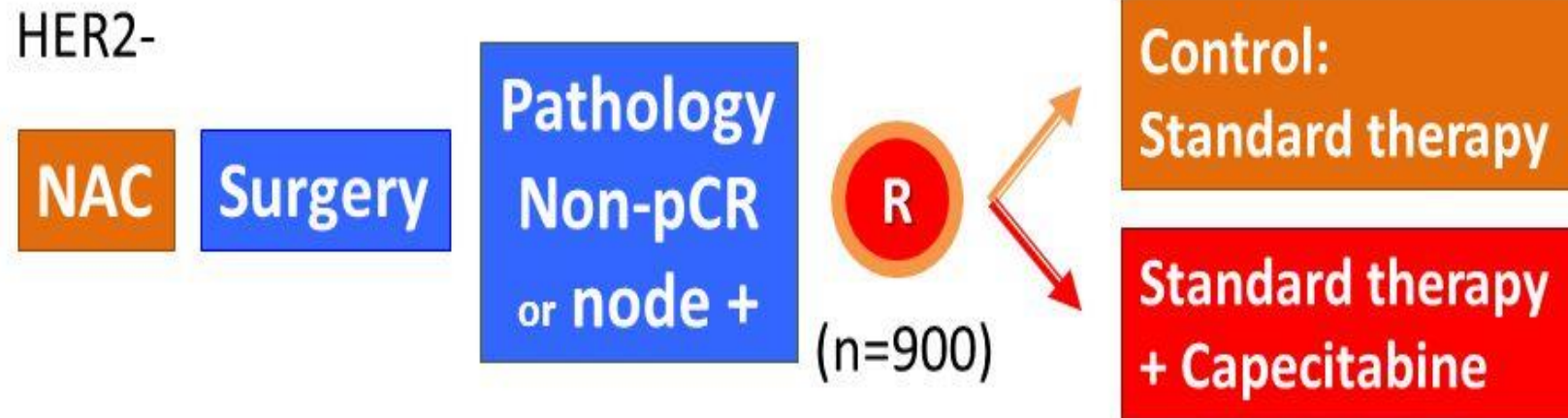


12 çalışma, 11.955 hasta

HER2 pozitif ve HR negatif grup (EFS HR: 0.15) ve,
üçlü negatif grupta (EFS HR: 0.24) NAKT yararı en fazla

NCCN v3 2018; Evre 2 TNBC ve HER2 (+) hastalıkta NAKT önerilebilir

CREATE-X: Trial Design



Stratification factors:
ER, Age, NAC, ypN,
5FU and institution

Standard therapy:
HR+: Hormone therapy
HR-: No further systemic treatment

CREATE-X Çalışması

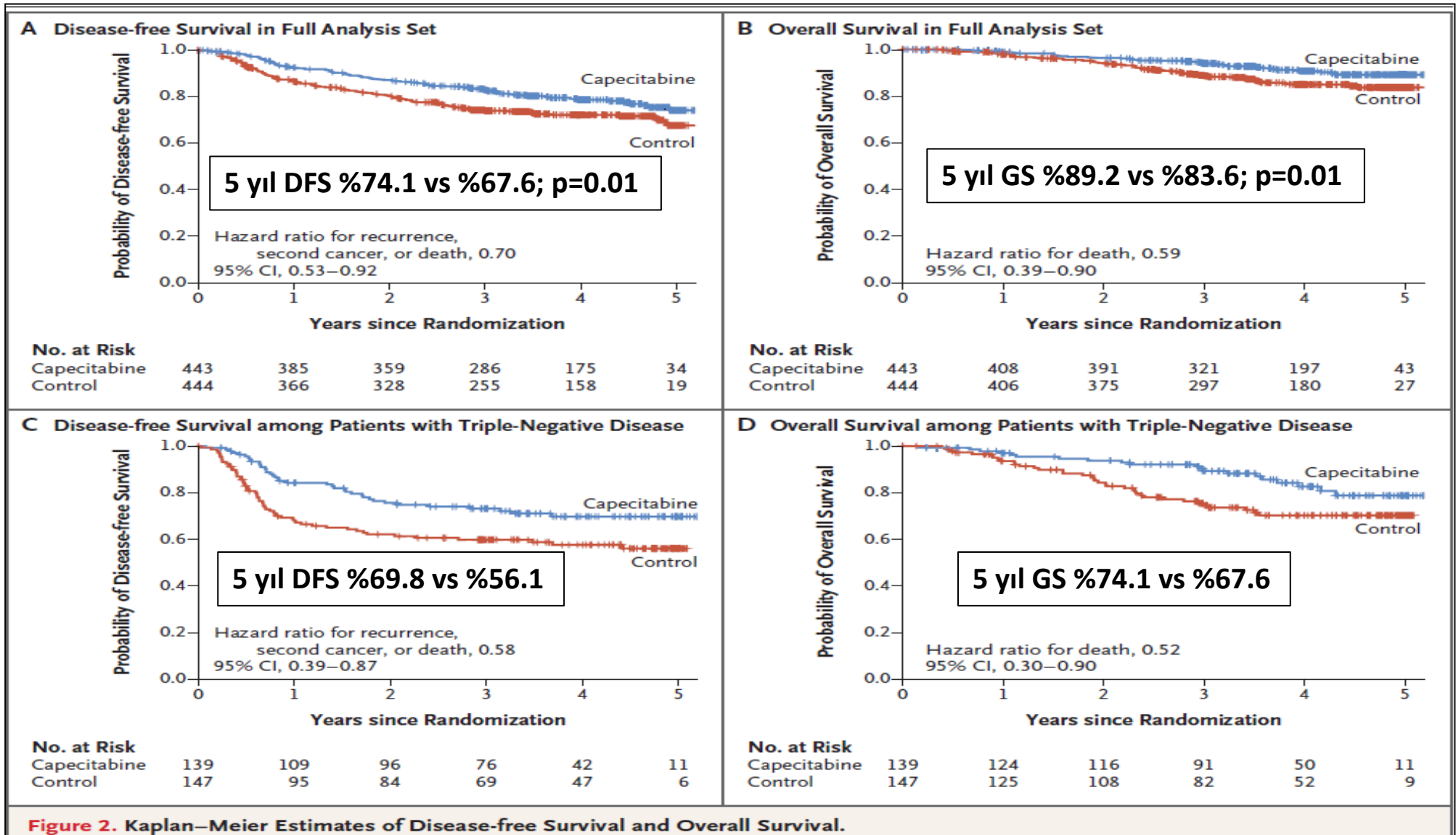


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of Disease-free Survival and Overall Survival.

KATHERINE (BO27938/NSABP B-50-I/GBG 77)

Faz III randomize, açık etiketli adjuvan çalışması

Ortanca izlem süresi 41.4 ay

- Centrally confirmed HER2-positive breast cancer
- cT1-4/N0-3/M0 at presentation (cT1a-b/N0 excluded)
- Received neoadjuvant therapy consisting of
 - Minimum of 6 cycles of chemotherapy
 - All chemotherapy as neoadjuvant therapy
 - Minimum of 9 weeks of taxane
 - Anthracyclines and alkylators allowed
 - Minimum of 9 weeks of trastuzumab
 - Second HER2-targeted agent allowed
- Pathologic residual invasive tumor in breast or axilla
- Randomization within 12 weeks of surgery

R
1:1

N=1486

T-DM1
3.6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

Trastuzumab
6 mg/kg IV Q3W
14 cycles

- Radiation and endocrine therapy per protocol and local guidelines
- Switch to trastuzumab permitted if T-DM1 discontinued due to AEs

Stratification factors:

- Clinical presentation: Inoperable (stage cT4 or cN2–3) vs operable (stages cT1-3N0-1)
- Hormone receptor: ER or PR positive vs ER negative and PR negative/unknown
- Preoperative therapy: Trastuzumab vs trastuzumab plus other HER2-targeted therapy
- Pathological nodal status after neoadjuvant therapy: Positive vs negative/not done

Primer sonlanım noktası: IDFS

Kilit sekonder sonlanım noktaları:

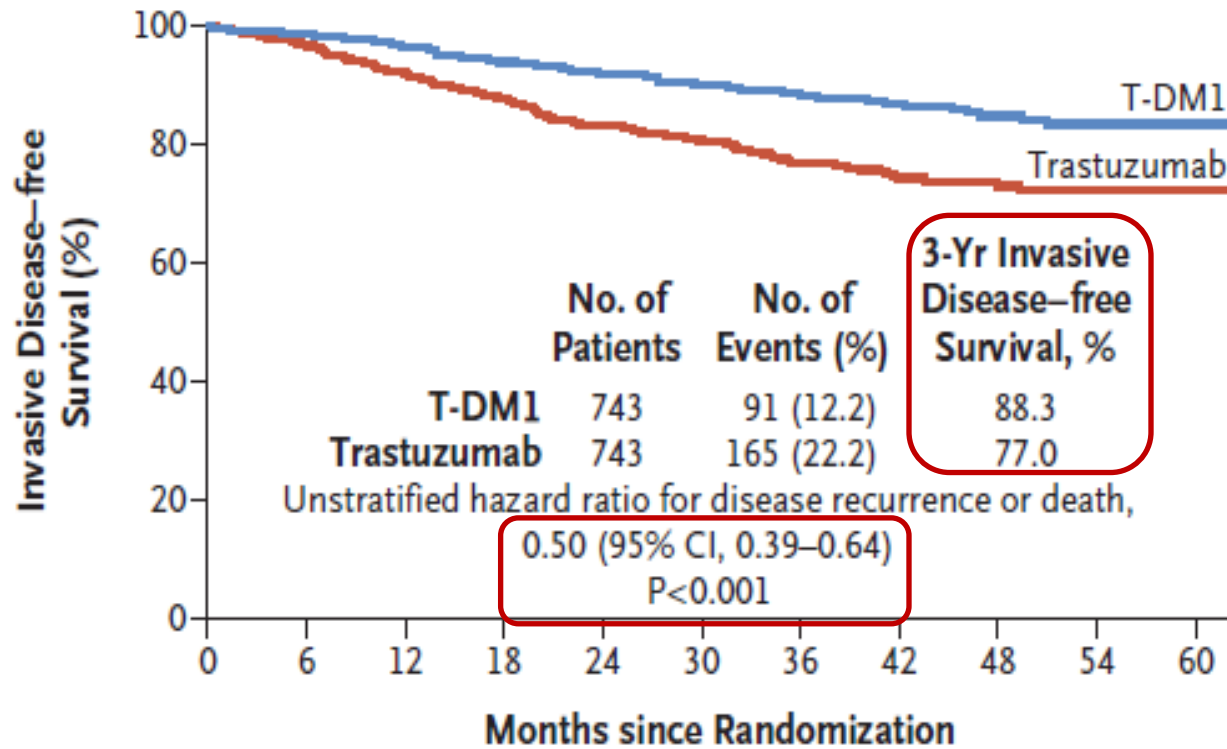
- IDFS (ikinci primer meme dışı kanserler dahil edilmiştir),
- DFS, OS, DRFI, Güvenlilik

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Trastuzumab Group (N=743)	T-DM1 Group (N=743)
Median age (range) — yr	49 (23–80)	49 (24–79)
Race or ethnic group — no. of patients (%)†		
White	531 (71.5)	551 (74.2)
Asian	64 (8.6)	65 (8.7)
Black	19 (2.6)	21 (2.8)
American Indian or Alaska Native‡	50 (6.7)	36 (4.8)
Multiple or unknown	79 (10.6)	70 (9.4)
Clinical stage at presentation — no. of patients (%)		
Inoperable breast cancer§ (T4 veya N2 veya N3 hastalık)	190 (25.6)	185 (24.9)
Operable breast cancer¶ (T1-3, N0-1 hastalık)	553 (74.4)	558 (75.1)
Hormone-receptor status — no. of patients (%)		
Estrogen-receptor–negative and progesterone-receptor–negative or status unknown	203 (27.3)	209 (28.1)
Estrogen-receptor–positive, progesterone-receptor–positive, or both	540 (72.7)	534 (71.9)
Previous use of anthracycline — no. of patients (%)	564 (75.9)	579 (77.9)
Neoadjuvant HER2-targeted therapy — no. of patients (%)		
Trastuzumab alone	596 (80.2)	600 (80.8)
Trastuzumab plus pertuzumab	139 (18.7)	133 (17.9)
Trastuzumab plus other HER2-targeted therapy	8 (1.1)	10 (1.3)

KATHERINE Çalışması

A



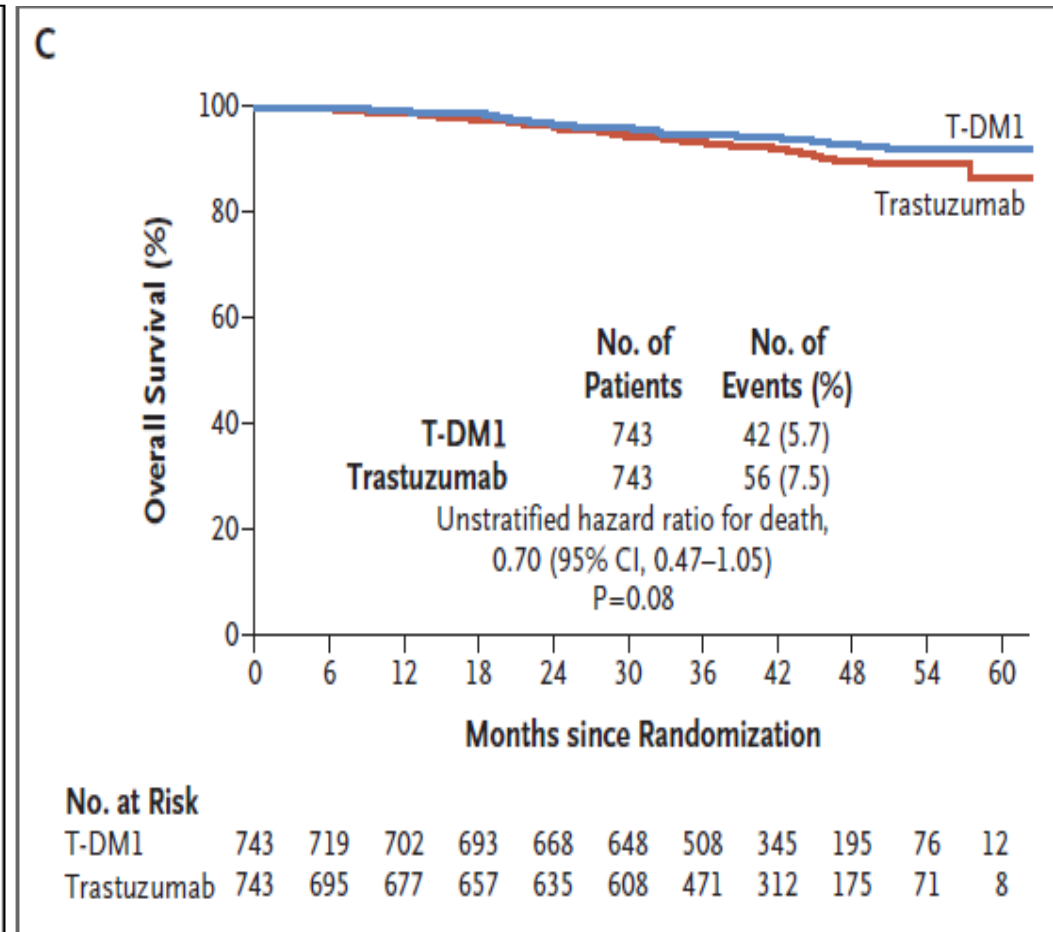
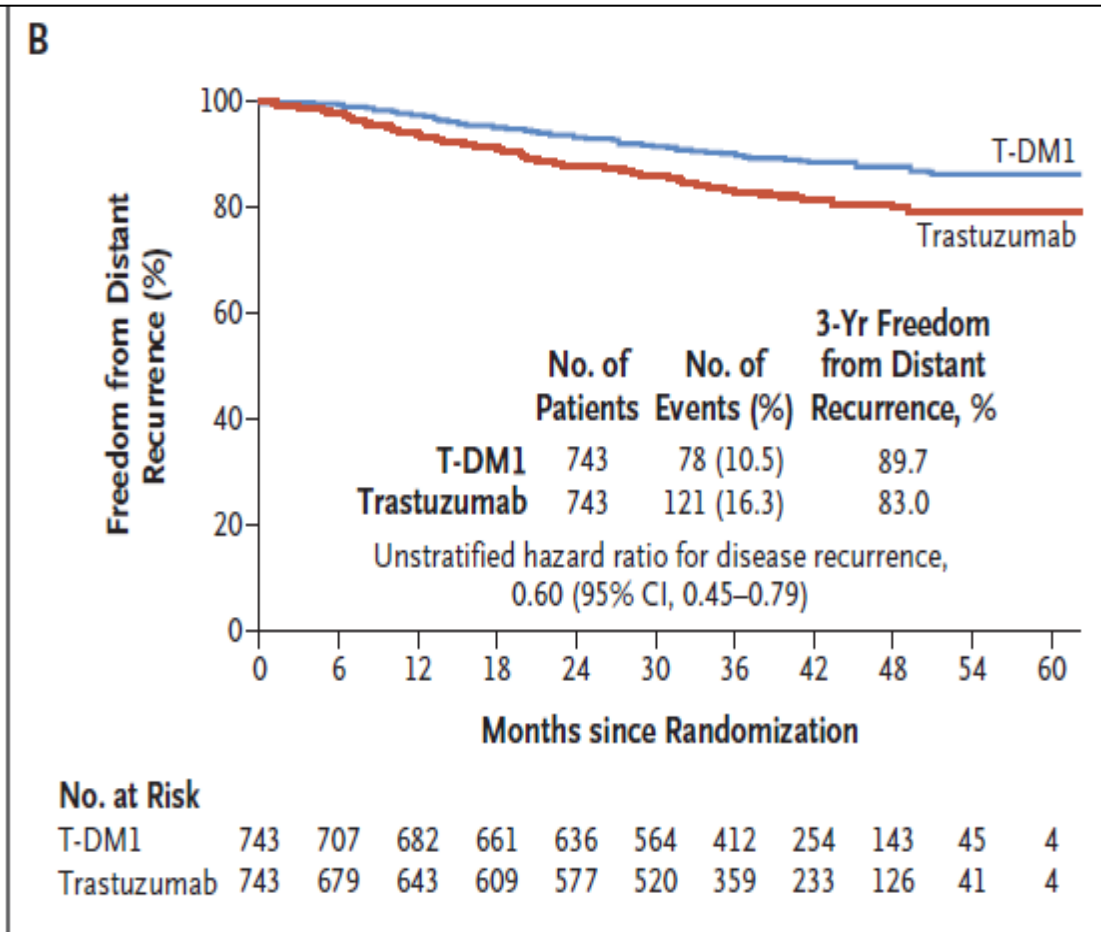
No. at Risk

T-DM1	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Trastuzumab	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4

First IDFS Event, %	T-DM1	T
Any	12.2	22.2
Distant recurrence	10.5*	15.9 [†]
Locoregional recurrence	1.1	4.6
Contralateral breast cancer	0.4	1.3
Death without prior event	0.3	0.4

CNS events: *5.9% vs [†]4.3%.

KATHERINE Çalışması



KATHERINE Çalışması

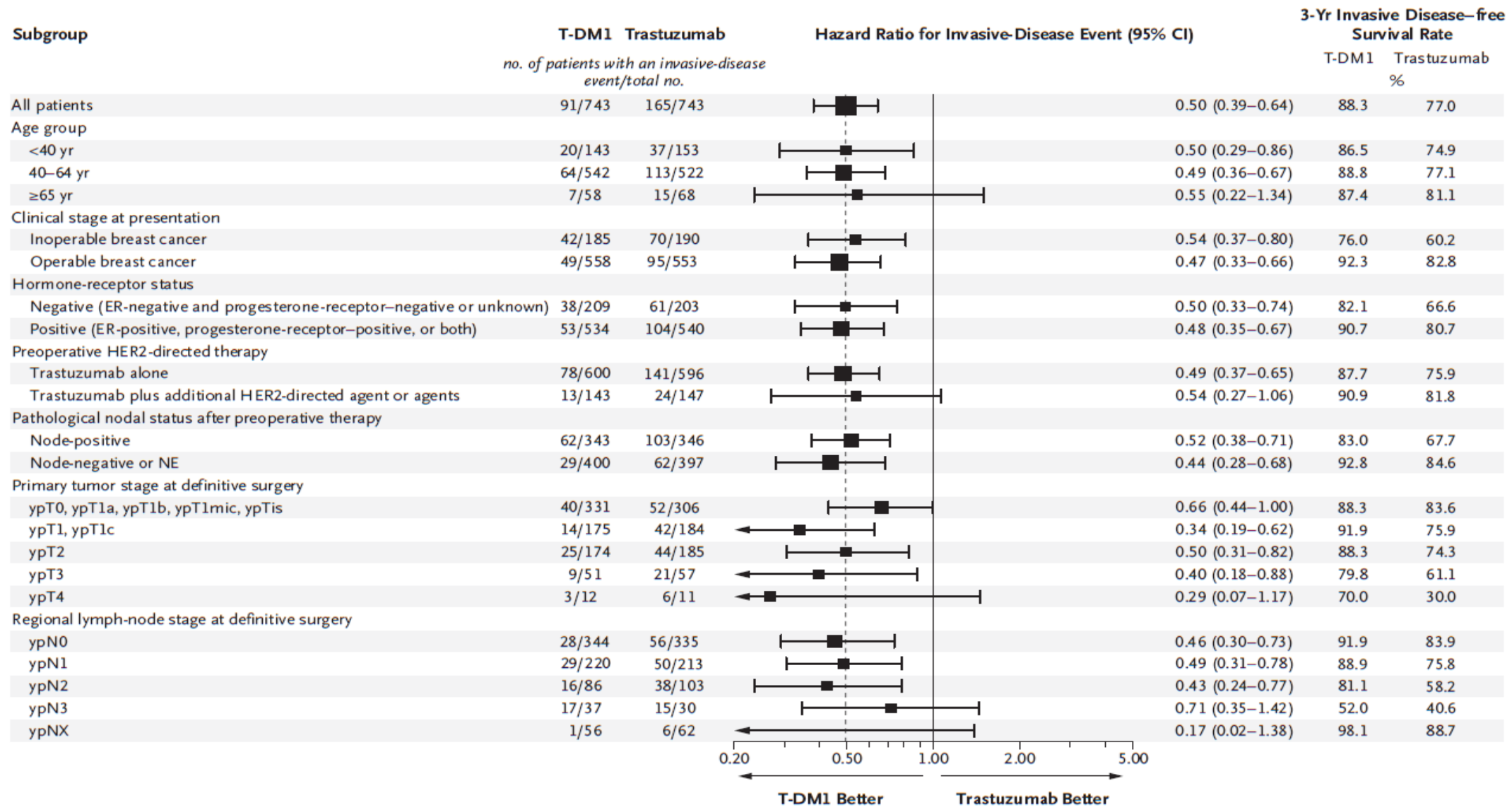


Figure 2. Subgroup Analysis of Invasive Disease-free Survival.

Five patients with a ypT1 tumor stage had ypT1 disease without further subspecification. The ypT4 category includes all patients with ypT4 and one patient with ypTX. The size of the black squares corresponds to the number of patients. ER denotes estrogen receptor, and HER2 human epidermal growth factor receptor 2.

KATHERINE Çalışması

Table 2. Summary of Adverse Events in the Safety Population.*

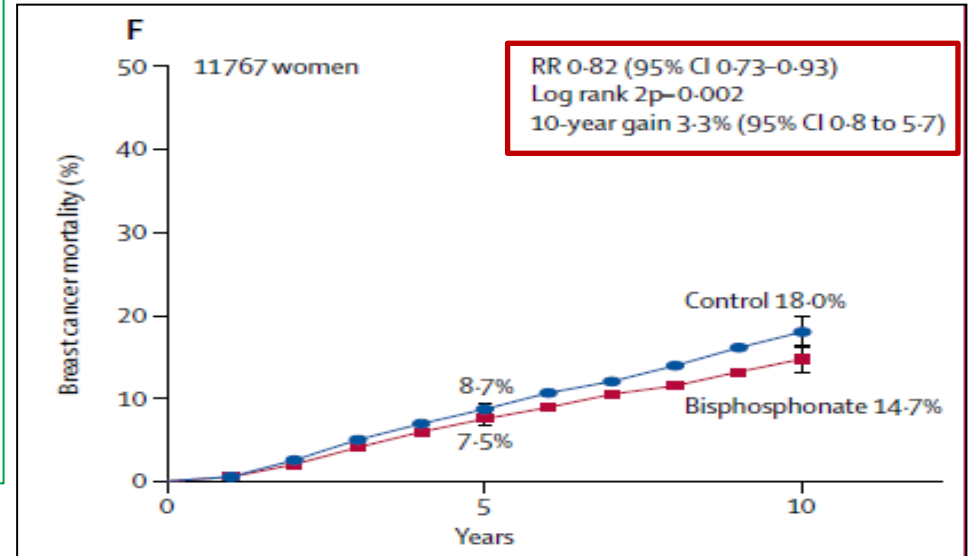
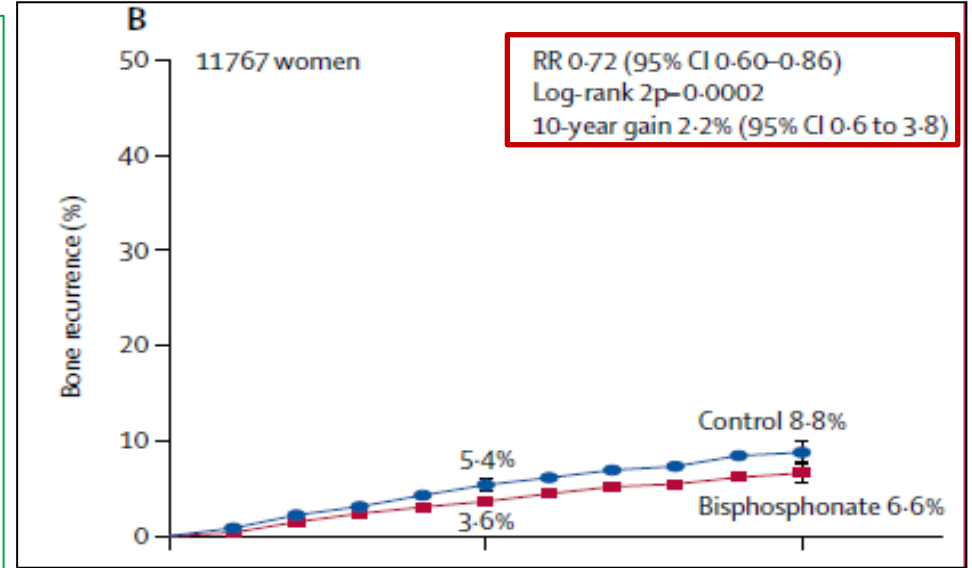
Event	Trastuzumab Group (N=720)	T-DM1 Group (N=740)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	672 (93.3)	731 (98.8)
Grade ≥ 3 adverse event	111 (15.4)	190 (25.7)
Adverse event leading to death [†]	0	1 (0.1)
Serious adverse event	58 (8.1)	94 (12.7)
Adverse event leading to discontinuation of trial drug [‡]	15 (2.1)	133 (18.0)
Grade ≥ 3 adverse event that occurred in $\geq 1\%$ of patients in either group		
Decreased platelet count	2 (0.3)	42 (5.7)
Hypertension	9 (1.2)	15 (2.0)
Radiation-related skin injury	7 (1.0)	10 (1.4)
Peripheral sensory neuropathy	0	10 (1.4)
Decreased neutrophil count	5 (0.7)	9 (1.2)
Hypokalemia	1 (0.1)	9 (1.2)
Fatigue	1 (0.1)	8 (1.1)
Anemia	1 (0.1)	8 (1.1)

Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials (Lancet 2015;386:1353-61---24 çalışma; 18.766 hasta)

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*

- Kırık riskinde azalma
- *Postmenopozal hastalarda adjuvan tedavi olarak uygulandığında kemik metastazı riskini azaltıyor, meme kanserinden ölümü azaltıyor.*
- *Zoledronik asit 4mg/gün, 28 günde bir 3-5 yıl, veya klodronat 1600 mg/gün 2-3 yıl*

JCO 2017;35:2062-71

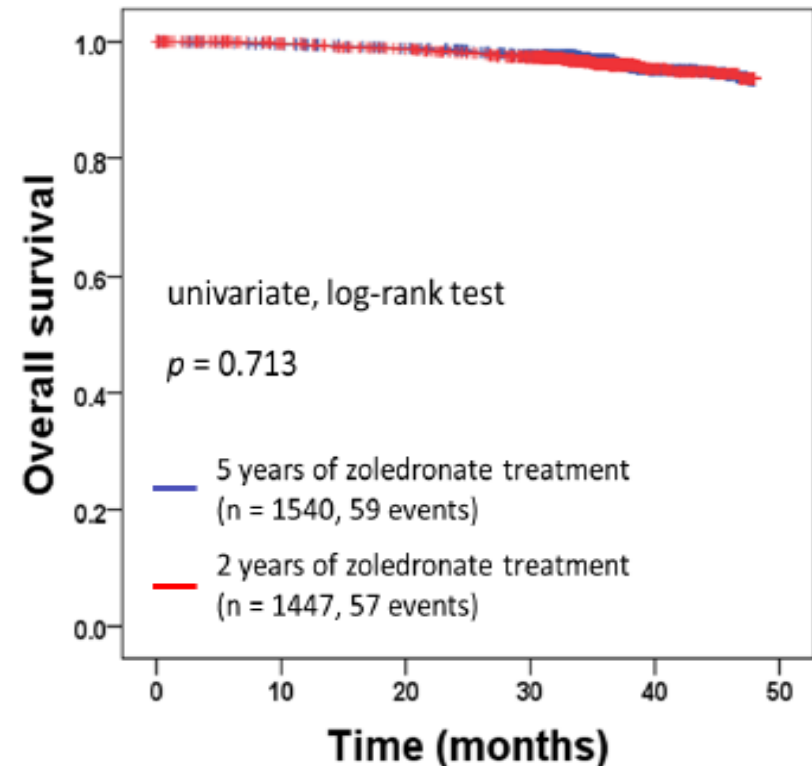
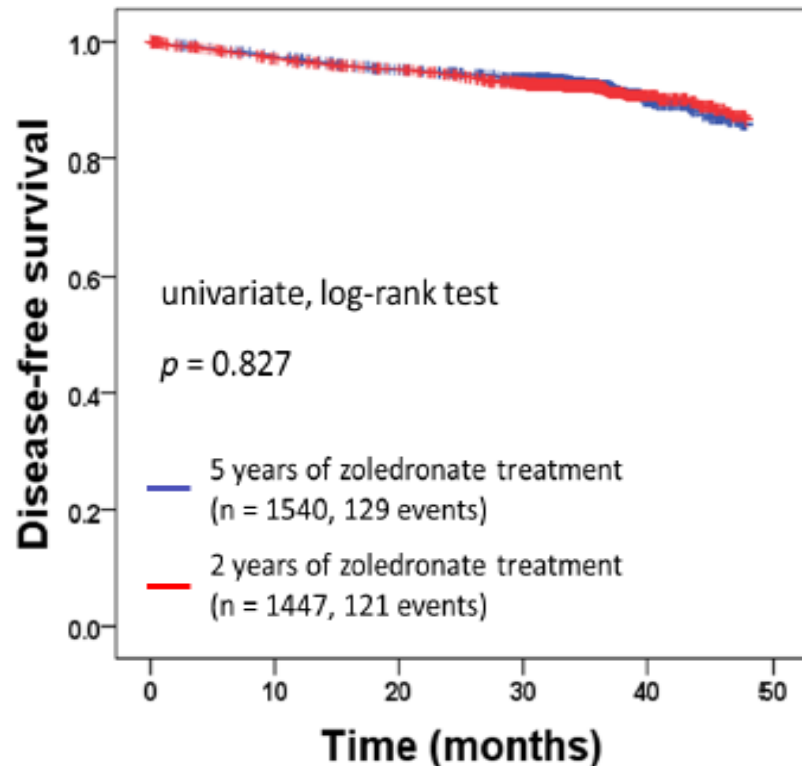


Adjuvan Tedavide Bisfosfonatlar

San Antonio Breast Cancer Symposium, December 5-9, 2017



Adapted disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) by zoledronate treatment arm



Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies

Ann Oncol 2014;25:191-14

- 82 çalışma; 213.075 hasta
- 41.477 ölüm; 23.182 meme kanserine bağlı ölüm

BKİ versus Normal vücut ağırlığı	Mortalite RR	%95 Güven Aralığı
BKİ>30 vs Normal kilo	1.41	1.24-1.53
BKİ 25 - ≤30 vs Normal kilo	1.07	1.02-1.12
BKİ <18.5 vs Normal kilo	1.10	0.92-1.31
Premenopozal obesite	1.75	1.26-2.41
Postmenopozal obesite	1.34	1.18-1.53

BKİ; her 5 kg/m ² artma	Tanıdan önce	Tanıdan <12 ay sonra	Tanıdan >12 ay sonra
Mortalitede artma	%17	%11	%8
Meme kanserine bağlı mortalitede artma	%18	%14	%29

SONUÇ

- **HR pozitif, HER2 negatif hastalık:**
 - Yüksek risk gruplarında KT önerilir
 - Yüksek riskli hastalarda uzatılmış adjuvan endokrin tedavi önerilir
 - Yüksek riskli premenopozal hastalarda OS + Tamoksifen veya AI tedavisi önerilir.
- **Üçlü negatif hastalık**
 - <0.5 cm tümörde tedavi önerilmez
 - Evre II hastalıkta NAKT önerilebilir
 - Adjuvan tedavide platin?
- Adjuvan KT'de ardışık antrasiklin/taksan tedavisi tolere edebilen yüksek riskli hastalarda önerilen tedavi yaklaşımıdır. Dd KT tüm hastalara mı, yüksek riskli hastalıkta mı?
- **HER2 pozitif hastalık:**
 - <0.5 cm tümörde tedavi önerilmez.
 - Evre II hastalıkta NAKT önerilebilir
 - *Bir yıl trastuzumab tedavisi halen standart olarak önerilmektedir. İdeal trastuzumab tedavi süresi? Düşük riskli hastalıkta kısa tedavi önerilebilir. Hiç almamaktansa herhangi bir süre trastuzumab kullanılması yarar sağlamaktadır.*
 - Yüksek riskli hastalarda trastuzumab+pertuzumab kombinasyonu veya trastuzumab sonrası neratinib tedavisi IDFS avantajı sağlamaktadır.
 - *NAKT sonrası rezidüel hastalıkta T-DM1 çok anlamlı IDFS avantajı sağlamaktadır.*
- Sağlıklı beslenme ve egzersizin önemi vurgulanmalı

**Çok sayıda yeni ajan klinik kullanıma girmektedir.
Gelecek daha umut vericidir.**

Teşekkür ederim.