

**21-24 Eylül 2005** tarihleri arasında İstanbul Lütfi Kırdar Kongre Merkezi'nde gerçekleşen **8.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi** kapsamında ,22 Eylül günü Christie Hospital (İngiltere /Manchester) Medikal Onkoloji bölümünden **Prof.Dr. Andrew M. Wardley** "Meme Kanserinde Endokrin Terapisi" başlıklı bir sunum gerçekleştirdi.

Manchester'da, meme kanserinde endokrin tedavi yaklaşık 60 yıllık geçmişe dayanıyor. Metastatik ve adjuvan tedavilerde son yıllarda çok büyük gelişmeler kaydedildi. Adjuvan tedaviye baktığımızda tabii ki amaç nüksleri engellemek bunların başında uzak metastazlar yer almakta. Burada temel hedef hastaların meme kanseri sebebiyle hayatlarını kaybetmelerine engel olabilmek. Lokal nüksün yaşanmadığı hastaların % 75'inde uzak metastazlar meydana geliyor. Aslında bizler bir anlamda riski tedavi ediyoruz. Ve tabii ki riski tedavi ederken de başka problemler yaratmak istemiyoruz diye söze başlayan Prof.Dr. Wardley sunumunda şunları kaydetti:

"Tamoksifen meme kanserinin tedavisinde şimdiye kadar önemli bir rol oynadı. Ancak biliyoruz ki tamoksifenin sadece antagonistik değil agonist özellikleri de var ki bu özellikler, tamoksifen tedavisinde karşılaştığımız endometriyum problemleri gibi bir çok yan etkiye sebep oluyor. Direnç meme kanserinin tamoksifenle tedavisinde karşımıza çıkan bir başka sorun.

Bütün bunlara rağmen, tamoksifen meme kanserinde hedefe yönelik tedavilerin öncülerinden bir tanesi. Metaanalizler şunu gösterdi ki 5 yıllık adjuvan tamoksifen tedavisi meme kanseri nüksünü yarı yarıya azaltıyor. Meme kanserinden ölüm oranı ise yaklaşık üçte bir azalıyor.

Meme kanserinin tedavisinde son yıllarda etkin bir şekilde karşımıza çıkan ajanlardan bir diğeri de Aromataz İnhibitörleri.

Aromataz inhibitörleri ile yapılan tamoksifenle kıyaslamalı ilk çalışmalar, metastatik dönemde bu ajanların etkinliğini kanıtladı ve erken evre meme kanserinde de tamoksifenle karşılaştırmalı çalışmalar için umut verici oldu.

Mevcut ve devam eden çalışmalar, aromataz inhibitörlerini erken evre meme kanserinde tamoksifen ile kıyaslıyor ve farklı stratejileri araştırıyor.

Bizim de merkez olarak katıldığımız MA 17 çalışması bu çalışmalardan biri. Bir diğeri de "International Breast Cancer Study Group (IBSCG)" tarafından koordine edilen, aromataz inhibitörleri ile tamoksifeni kıyaslayan en büyük çalışma olan "Breast International Group 1-98 (BIG 1-98)" çalışmasıdır. Metastatik hastalıkta ve neoadjuvan tedavide tamoksifene göre daha üstün olduğunu bildiğimiz letrozol'un ilk defa adjuvan



tedavide tamoksifenle karşılaştırılmasının yapıldığı bu önemli çalışmaya Türkiye'nin de içinde olduğu bir çok merkezden toplam 8028 hasta katılmıştır. Çalışma, iki kollu bir çalışma olarak 1990'ların ortasında başladı. Bu çalışma 5 yıllık letrozolle 5 yıllık tamoksifeni içeriyordu. Çeçtiğimiz milenyumun sonunda çalışma 4 kollu bir çalışma haline geldi. 5 yıllık tamoksifen ve 5 yıllık letrozol kollarına, 2 yıl tamoksifen sonrasında 3 yıl letrozol ve 2 yıl letrozol sonrasında 3 yıl tamoksifen kolları da eklendi.

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan hastaliksız sağkalıma baktığımızda eğriler 3.yılda letrozol lehine ayrılmaya başlıyor. 5 yıla geldiğimizde %2.6 lık bir letrozol avantajı söz konusu. 25.8 aylık takip sonucunda letrozol tamoksifen koluna göre hastaliksız sağkalımda %19'luk anlamlı risk redüksiyonu gerçekleştirmiştir.

Özellikle uzak metastazlar letrozolle engellenmiş. Bu çok önemli. Çünkü uzun vadede hastaların meme kanserinden ölümünü engelliyor. Uzak metastazlara kadar geçen zamanda letrozol ile %27'lik anlamlı avantaj sağlanmıştır. Yine sistemik başarısızlıklarda engelleme söz konusu. Meme kanseri nüksüne baktığımızda 5 yıllık süre içinde letrozol lehine %3.4'lük bir fark var.

Bu çalışmayı diğer çalışmalarla kıyasladığımızda ne görüyoruz? Direkt olarak bir kıyaslama yapmak çok zor. Ancak, indirekt olsa da aromataz inhibitörlerini tamoksifenle kıyaslayan bir başka çalışma olan ATAC çalışması ile BIG 1-98 çalışmasını kıyaslamak, özellikle alt grup analizlerini karşılaştırmak bize il-

ginç insight'lar veriyor. Letrozolle genel sağkalımda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi, %14' lük bir iyileşme görüyoruz ki bu ATAC çalışmasında takip süresi daha uzun olmasına rağmen rastlamadığımız bir avantaj. Hastalısız sağkalım tanımını iki çalışmada eşitlediğinde, yani ikincil primer tümörler tanım dışında tutulduğunda nükse ve uzak metastaza kadar geçen süre gibi sonlanma noktalarında ATAC çalışmasına göre daha başarılı sonuçlar elde edilmiş.

Başka bir nokta da hazar oranları ele alındığında ATAC çalışmasında alt gruplar arasında bir fark var mı? Öncesinde kemo-terapi almış hastalarda ve nod pozitif hastalarda, yani yüksek riskli grupta Letrozol tamoksifene karşı, ATAC çalışmasında anastrozolün yakalayamadığı bir üstünlük sergiledi. Ancak, nod negatif hastalar daha geç nüks ettikleri için nod negatif hastalarda ek bir fayda gösterilemedi.

Tamoksifen tedavisi ile başlayıp, ardışık olarak bir aromataz inhibitörü ile devam etmek de farklı tedavi stratejileri arasında yer almakta. IES ve ABCSG 8/ARNO çalışmaları böyle bir stratejiyi denemek üzere tasarlanmış çalışmalar. IES çalışmasında hazar değerleri, AI ile ardışık tedavinin, 5 yıl standart tamoksifen tedavisine kıyasla hastalısız sağkalımda %27'ye kadar bir iyileşme sağladığını gösteriyor. Kontralateral meme kanseri riskinde %50'ye varan bir azalma söz konusu.

Bu sonuçların hepsi, meme kanserinin hormonoterapisine bir aromataz inhibitörü eklemenin tedavinin etkinliği açısından avantajlı olduğunu bize gösteriyor. Peki güvenlik konusunda ne diyeceğiz? Genellikle, yaşı 60'ın üzerinde olan ve birçok medikal problemi olan kişileri ele alıyoruz. Bunların bir kısmında kardiyovasküler hastalık var. AI ile tamoksifene kıyasla tedavide daha az tromboembolik olay, vajinal kanama ve endometrial sorunlarla karşılaşılıyor. Ancak, tamoksifene kıyasla östrojeni daha fazla baskıladıkları için daha sık kemik ve eklem problemleri ortaya çıkıyor.

Son günlerde çok tartışılan bir aromataz inhibitörü konusuna değinmek istiyorum. Bu da kardiyak olaylar. AI'ler ile yapılan çalışmalarda kardiyak olaylarda ve hiperlipidemi oranlarında artış görülüyor. Ancak bu değerleri daha sağlıklı değerlendirebilmemiz için tamoksifenin agonist etkilerini de göz önünde bulundurmamız gerekiyor. Özellikle tamoksifen kardiyovasküler açıdan bir avantaj sunuyor. Tamoksifenin lipid profili üzerine avantajları ve kardiyovasküler olayların potansiyelini azalttığı gösteriliyor. Review ve metaanalizler tamoksifenin lipid düşürücü etkisini ortaya koyuyor. Bir çalışmada, LDL kolesterol düzeyinde %12.5'lik belirgin bir düşme gösterilirken, diğer bir metaanaliz tamoksifen kullanan hastalarda miyokard infarktüste %26'lık bir azalma gösteriyor. Yine ölümcül miyokard infarktüste de de azalma söz konusu. 5 yıllık bir sürede te-

davi edilmiş 15 bin kadında kardiyak ölüm tamoksifen grubunda çok daha az.

BIG 1-98 çalışmasında 6 ayda bir bakılan kolesterol değerleri de bu veriler destekliyor. 6. aydan başlayarak ortalama kolesterol düzeyinde tamoksifende %12.1 lik bir azalma var ancak letrozolde bazal olarak kolesterol düzeylerinde bir değişiklik meydana gelmiyor. Tamoksifen grubunda serum kolesterol düzeylerinde 26 aylık takip süresi sonunda ortalama %15 civarında bir azalma var. Letrozol kolunda bir değişiklik yok.

Bu verileri destekleyen bir diğer çalışma da MA17 çalışmasının tolerabilite sonuçları. Letrozol'ün plasebo ile kıyaslandığı bu çalışmada hiperkolesterolemi ve iskemik kalp hastalıklarında iki kol arasında bir fark gözlenmemiş.

Rekürrenslerin çoğunun 5-15 yılda olduğunu görüyoruz. Verilere baktığımız zaman risk hormon reseptör pozitif hastalarda 5 yıllık standart tamoksifen tedavisi sonrasında da hem nod negatif hem de nod pozitif hastalarda devam ediyor. Şunu biliyoruz ki meme kanseri uzun vadeli tedavi edilmesi gereken bir hastalık.

Peki uzun vadede tedavi için kullanabileceğimiz stratejiler var mı? Yani 5 yıllık tamoksifenden sonra başka olasılıklar var mı? Çalışmalar 5 yıldan sonra tamoksifene devam etmenin faydadan çok zararı olduğunu gösteriyor. Kanada Çalışma Grubu'nun gerçekleştirdiği Paul Goss tarafından yürütülen MA17 çalışması bu sorunun yanıtını bulmak için tasarlanmış bir çalışma. Yaklaşık 5 yıl adjuvan tamoksifen alan hastalar, bir kolda letrozolle devam etmek, diğer kolda da plasebo almak üzere randomize ediliyor. Bu çalışma 4 yıllık süre içinde %2.5'lik mutlak bir farkı tespit edecek şekilde tasarlanmıştı ancak ilk interim analizde 4 yıllık projeksiyonda yaklaşık %4.9'lük bir fark tespit edildi ve plasebo kolundaki hastaları tedavisiz bırakmak etik olmayacağı için çalışmada körleme kaldırıldı.

MA17 çalışmasında, hastaların nod durumundan bağımsız olarak rekürrens riski, letrozol ile %42 oranında azaldı. Letrozol ile uzak metastazlar plasebo ile kıyasla %40 oranında azaldı. Nod pozitif hastalarda Letrozol ile %39'a varan istatistiksel olarak anlamlı bir genel sürvi avantajı elde edildi ki bu aromataz inhibitörleri ile şu ana kadar gösterilen ilk genel sürvi avantajıdır.

Peki bu çalışmaların kliniğe yansımaları nasıl olacak? Aromataz inhibitörleri, gerek ASCO gerekse St. Gallen kılavuzlarında erken evre meme kanserinin tedavisinde yerlerini aldılar. MA 17 verilerine dayanarak her iki kılavuz da 5 yıl standart tamoksifen tedavisi sonrasında uzatılmış adjuvan tedavi olarak Letrozol'ü önermektedirler. FDA, BIG 1-98 çalışmasının verilerine dayanarak, Letrozol'ün erken evre meme kanserinde kullanımı için onay sürecini hızlandırma kararı aldı." □