

To cite this article: Çağlayan D. Antrasiklin ve taksan rezistant metastatik meme kanseri tedavisinde eribulin mesilat etkinlik ve tolerabilitesi. Tek merkez deneyimi. Ortadoğu Tıp Derg 2019; 1: 10-14.

■ Orjinal Makale

Antrasiklin ve taksan rezistant metastatik meme kanseri tedavisinde eribulin mesilat etkinlik ve tolerabilitesi. Tek merkez deneyimi

Efficacy and tolerability of eribulin mesylate in the treatment of anthracycline and taksan resistance to metastatic breast cancer. Single central experience

Çağlayan Geredeli* 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul/ Türkiye

ÖZ

Amaç: Mikrotübül inhibitörü olan eribulin mesilat antrasiklin ve taksana rezistant metastatik meme kanserli hastalarda kullanımı kabul edilmiştir. Amaç eribulin mesilatın etkinliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif çalışmada İstanbul Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi tıbbi onkoloji kliniğinde metastatik meme kanseri nedeniyle tedavi görmekte olan ve öncesinde antrasiklin ve taksan dahil olmak üzere en az 2 seri kemoterapi almış olan hastalar alındı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 25 hasta alındı. Median yaş 54,9 (range 36-73) idi. median takip süresi 11.6 aydı. Hastaların %68 ER pozitif, %68 Pr pozitif, %8,3 HER2 pozitif ve %6,2 triple negatifti. Hastalardan %78 inde karaciğer, %64 ünde kemik, %36sında akciğer metastazı mevcuttu. Eribuli seri sayısı 4,4 (min3-max6) idi. Eribulin kür sayısı 6,6 (min 1-max 33) idi. Median PFS 6,6 (0-26) ay olup median OS 17 (0-30) aydı. %8 inde tam yanıt (2 hasta), %12 (3hasta) sinde parsiyel yanıt, %52 (13 hasta) stabil yanıt ve %28 (7 hasta) progresif hastalık mevcuttu. Hastaların hormon reseptör durumu ve HER2 durumuna göre sağ kalımda farklılık yoktu (P=0,187). Hastalardaki metastaz bölgelerine göre de sağ kalım da farklılık tespit edilmedi (P=0,875). %12 (3 hasta) hastada grade 3-4 hematolojik toksisite ve %4 (1 hasta) hastada grade 3-4 nöropati görülmüşken %40 (10 hasta) hastada grade 1-2 hematolojik toksisite, %24 (6hasta) hastada grade 1-2 nöropati görülmüştür.

Sonuç: Eribulin mesilat antrasiklin ve taksan rezistans önceden çoklu seri kemoterapi almış metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde 3. Seri ve daha sonraki serilerde etkin ve tolerabl bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: metastatik meme kanseri; kemoterapi; eribulin mesilat.

Sorumlu Yazar*: Çağlayan Geredeli, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, İstanbul/ Türkiye

E-posta: caglayange@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-2345-6789

Gönderim: 26.03.2018 Kabul: 18.06.2018

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.409706



ABSTRACT

Aim: The microtubule inhibitor eribulin mesylate anthracycline and taxane resistance have been accepted for use in patients with metastatic breast cancer. The goal is to investigate the efficacy of eribulin mesylate.

Material and Methods: Retrospective study was carried out in Istanbul Okmeydanı educational and research hospital medical oncology clinic patients who were treated for metastatic breast cancer and who had received at least 2 serial chemotherapy including anthracycline and taksan.

Results: A total of 25 patients were included in the study. Median age was 54.9 (range 36-73). Median follow-up time is 11.6 months. 68% of the patients were ER positive, 68% were Pr positive, 8.3% were HER2 positive and 6.2% were triple negative. 78% of the patients had liver, 64% had bone, and 36% had lung metastases. The treatment line number was 4.4 (min3-max6). The number of cycles of Eribulin was 6.6 (min 1-max 33). Median PFS is 6.6 (0-26) months and median OS is 17 (0-30). There were 8% complete response (2 patients), 12% (3 patients) partial response, 52% (13 patients) stable response and 28% (7 patients) progressive disease. there was no difference in survival according to patients' hormone receptor status and HER2 status (P = 0.187). There was no difference in survival according to the metastatic sites in the patients (P = 0.875). Grade 3 to 4 hematologic toxicity in 12% (3 patients) and grade 3-4 neuropathy in 4% (1 patient) in the patient, 40% (10 patients) grade 1-2 hematologic toxicity in the patient, grade 1-2 neuropathies were seen

Conclusion: Eribulin mesylate have been found to be effective and tolerable in line 3 and more than subsequent line in the treatment of patients with metastatic breast cancer who anthracycline and taksan resistance and previously received multiple line chemotherapy.

Keywords: metastatic breast cancer; chemotherapy; eribulin mesylate

Giriş

Meme kanseri dünyada kadınlarda görülen en sık kanserdir ve kanserden ölümlerde kadınlarda ilk sırada yer almaktadır[1]. Meme kanseri teşhisi konulan hastaların yaklaşık %6 sını da metastatik evrede tanı konulmaktadır.[2] Metastatik meme kanserli hastaların 5 yıllık genel sağ kalımı yaklaşık %25 dir. [3]meme kanseri metastatik evrede tanı konulmuş yada sonradan metastatik hale gelmişse tedavi ile kür elde etmek imkansızdır.[4] Metastatik meme kanserinde tedavinin amacı hastaların olabildiğince uzun yaşaması ve yaşam kalitesinin yüksek olmasıdır.[2] son yıllarda meme kanserine yönelik geliştirilen trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab emtansin, lapatinib, evarolimuz, pablosiklib, ribosiklib gibi çok sayıda kanser ilaçları sayesinde metastatik meme kanserli hastaların sağ kalımında da artış olmuştur.[5-13]. Bu son yıllarda geliştirilen kemoterapötik ilaçlardan biriside eribulin mesilatıdır. ERİBULİN, mikrotübül dinamiklerini inhibe eden denizde doğal olarak üretilen halojen halichondrin B'nin sentetik bir analogudur. Onun etki mekanizması, taksan ve vinka alkaloidleri gibi diğer mikrotübül inhibitörlerinden farklıdır.[14] Eribulin mesilat depolimerizasyonu etkilemeksizin mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek G2-M fazında geri dönüşümsüz bir mitotik blok meydana getiri ve böylece

kanser hücresi apoptozu oluşur.[15]. Eribulin mesilat ile yapılan faz 3 çalışmada antrasiklin ve taksana rezistans metastatik meme kanserli hastalarda onkologun seçtiği ilaca karşı eribulin mesilat kullanımı karşılaştırılmış, eribulin kolunda PFS ve OS de sağ kalım sürelerinde uzama olmuştur.[16] Randomize kontrollü açık uçlu çalışma olan EMBARCE çalışmasında metastatik meme kanserinde önceden 2-5 veya daha fazla kemoterapi (önceden alınan tedavi %99 taksan, %99 antrasiklin, %73 capecitabin) alan hastaların tedavisinde tek ajan eribulin hekimin seçimi olan kemoterapi ajanıyla karşılaştırılmış EMBARCE çalışmasında eribulin kolunda objektif cevap oranı %12, PFS 3,6 ay ve OS 13,1((95% CI 11,8-14,3) ay a karşı hekimin tercih ettiği kemoterapi kolunda objektif cevap oranı %5, PFS 2,2 ay ve OS 10,6 (%95 CI 9,3-12,5) ay olmuştur.[12, 16] Eribulin kullanan diğer bir faz3 çalışmada tüm hastalarda 3 seri de eribulin kullanımı ile kapesitabin kullanımı karşılaştırılmış ve benzer etkinlikte bulunmuştur.[17] Bu çalışmada triple negatif hastaların OS si eribulin kullanan hastalarda 14,4 ay iken kapesitabin kullanan hastalarda 9,4 ay olup eribulin lehinde bulunmuştur(P=0,01). Metastatik meme kanserinde antrasiklin ve taksan rezistant vakalarda 3. Seri ve daha sonraki serilerde genellikle kapesitabin, gemitabin ve vinka alkaloidlerinden vinorelbin kullanılmaktadır (Tablo 1)[18-24].

Tablo 1. Metastatik meme kanserinde antrasiklin ve taksan kullanımı sonrası kullanılan kemoterapötik ajanlarla yapılmış ve yayımlanan çalışmalar

Referans	Kemoterapi	Hasta sayısı	Cevap oranı	PFS (ay)	OS (ay)
18	Kapesitabin	162	%20	3 ay	12.6 ay
19	Kapesitabin	135	%15	3.3 ay	10.4 ay
20	Kapesitabin	126	%28	4.6 ay	15.2 ay
21	Vinorelbin	40	%25	3 ay	7.6 ay
22	Vinorelbin	30	%25	3 ay	6 ay
23	Gemsitabin - Sisplatin	28	%39	NA	NA
24	Gemsitabin - Vinorelbin	29	%48	NA	NA

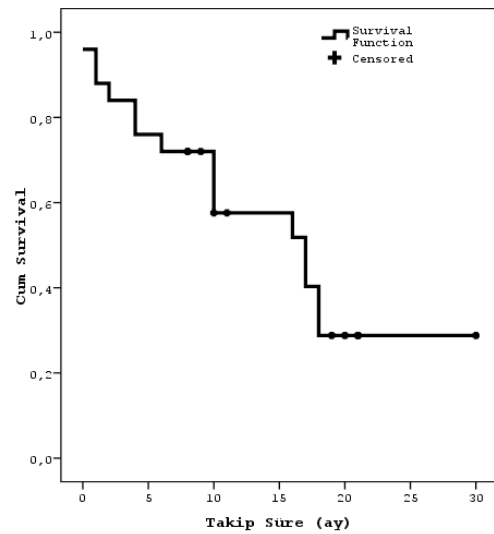
Gereç ve Yöntemler

Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiştir. 2014-2017 yılları arasında İstanbul Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi tıbbi onkoloji kliniğinde tedavi görmüş hastaların tıbbi onkoloji kliniği arşiv dosyalarından hasta verileri elde edilmiştir. Hastaları arşiv dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tümör histolojisi, ER durumu, PR durumu, HER2 durumu, metastaz bölgelerinin yeri, önceden almış oldukları tedaviler ve tedavilerin başlama ve bitiş tarihleri, tedavi esnasında karşılaştıkları toksisite durumları ve son görülme tarihleri kaydedilmiştir. Hastalara eribulin mesilat 1,23 mg/m² dozuna her 21 günde 1. ve 8. günlerde uygulanmıştır. Tedaviye hastalık progresse olana veya toksisite gelişene kadar devam edilmiştir. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sağ kalım Analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi

Sonuç

Çalışmaya toplam 25 hasta alındı. Median yaş 54,9 (min36-max73) idi. Median takip süresi 11,6 aydı. Hastaların %68 ER pozitif, %68 PR pozitif, %8,3 HER2 pozitif ve %6,2 triple negatif. Hastalardan %78'inde karaciğer, %64'ünde kemik, %36 'sın da akciğer metastazı mevcuttu (Tablo 2). Eribulin seri sayısı 4,4 olup en az 3. seride ve en çokta 6.seride kullanılmıştı. Önceden kullanılan kemoterapi ajanlarına bakıldığında antrasiklin kullanım oranı %100, taksan %100, gemsitabin %80,

Kapesitabin %64 ve vinorelbin %52 olmuştur (Tablo 2). Eribulin kür sayısı 6,6 (min 1-max 33) idi. Median PFS 6,6 (0-26) ay olup, median OS 17 (%95 Cİ 8,2-25,8) ay olup 12 aylık OS %57,6, 24 aylık OS %28,8 olmuştur(Tablo 3)(Şekil 1). Hastaların %8'inde tam yanıt (2 hasta), %12'sinde (3hasta) parsiyel yanıt, %52'sinde (13 hasta) stabil yanıt ve %28'sidede (7 hasta) progresif hastalık mevcuttu (Tablo 2). Hastaların hormon reseptör durumu göre sağ kalımlara bakıldığında ER negatif hastalarda median OS 10 (%95 Cİ 3,3-16,7) ay olurken ER pozitif hastalarda median OS 18 (%95 Cİ 16-20) olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(P=0,187). PR negatif hastalarda median OS 17 (%95 Cİ 0-34,7) olmuşken PR pozitif hastalarda median OS 16 (%95 Cİ 6,3-25,7) olup istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (P=0,684). HER2 negatif hastalarda median OS 16 (%95 Cİ 9,1-22,9) olmuşken HER2 pozitif hastalarda median OS 18 (%95 Cİ 0-39) olup istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (P=0,530). Triple negatif hastalarda median OS 17 (10,6-23,4) olmuşken hormon reseptörü pozitif hastalarda median OS 10 (%95 Cİ 1,6-18,3) olup istatistiksel farklılık tespit edilmemiştir (P=0,741). Metastaz bölgelerine göre sağkalımlara bakıldığında kemik metastazı olanlarda median OS 16 ay, karaciğer metastazı olanlarda median OS 16 ay ve akciğer metastazı olanlarda median OS 10 ay bulunmuş olup istatistiksel anlamlılık gözlemlenmemiştir (P=0,875). Toksikite oranlarına bakıldığında %12 (3 hasta) hastada grade 3-4 hematolojik toksisite ve %4 (1 hasta) hastada grade 3-4 nöropati görülmüşken, %40 (10 hasta) hastada grade 1-2 hematolojik toksisite, %24 (6 hasta) hastada grade 1-2 nöropati görülmüştür.



Şekil 1. Eribulin kullanan hastaların genel sağkalım grafiği

Tablo 2. Hastaların karakteristik özellikleri.

		n	%
Histolojik tip	İnvaziv ductal karsinom	25	100
ER	Negatif	8	32,0
	Pozitif	17	68,0
PR	Negatif	8	32,0
	Pozitif	17	68,0
Cerbb2	Negatif	20	83,3
	2+	2	8,3
	3+	2	8,3
Triple	Negatif	6	24,0
Kemik	1	16	64,0
Karaciğer	1	18	72,0
Akciğer	1	9	36,0
Tedaviye yanıt	Tam yanıt	2	8,0
	Parsiyel yanıt	3	12,0
	Stabil	13	52,0
	Progrese	7	28,0
Önceden kullanılan Kemoterapi ajanı	Antrasiklin	25	100
	Taksan	25	100
	Gemsitabin	20	80
	Kapesitabin	16	64
	Vinorelbin	13	52
Son durum	Ex	15	60,0
	Yaşiyor	10	40,0

Tablo 3. Eribulin yaş, basamak, kür sayısı ve sağkalım verileri

	Ort.±SD	Min-Maks (Median)
Yaş	54,9±9,3	36-73 (56)
Eribulin Kaçınıcı Basamak	4,4±1,1	2-6 (4)
Eribulin Kür Sayısı	6,6±6,8	1-33 (6)
Eribulin median takip süresi (ay)	11,6±7,8	0-30 (10)
PFS süre (ay)	6,6±5,6	0-26 (6)
OS süre (%95 CI)	17 (8,2-25,8)	

Tartışma

Randomize kontrollü açık uçlu çalışma olan EMBARCE çalışmasında metastatik meme kanserinde önceden 2-5 veya daha fazla kemoterapi (önceden alınan tedavi %99 taksan, %99 antrasiklin, %73 kapesitabin) alan hastaların tedavisinde tek ajan eribulin hekimin seçimi olan kemoterapi ajanıyla karşılaştırılmış EMBARCE çalışmasında eribulin kolunda objektif cevap oranı %12, PFS 3,6 ay ve OS 13,1(95% CI 11,8-14,3) ay a karşı hekimin tercih ettiği kemoterapi kolunda objektif cevap oranı %5, PFS 2,2 ay ve OS 10,6 (%95 CI 9,3-12,5) ay olmuştur.[17] Eribulin mesilat için referans olan bu çalışmada

çoklu seri kemoterapi alan hastalarda eribulin hekimin tercih etmiş olduğu kemoterapi ajanından daha etkili bulunmuştur. Diğer bir randomize faz 3 çalışmada Kaufman ve arkadaşları önceden antrasiklin ve taksan kullanmış hastalarda eribulini kapesitabin ile karşılaştırılmış objektif yanıt oranını % 11, median PFS eribulin kolunda 4,1 ay iken kapesitabin kolunda 4,2 ay olmuş ve median OS eribulin kolunda 15,9 ay olurken Kapesitabin kolunda 14,5 ay bulunmuştur[18]. Bizim tek kollu retrospektif çalışmamızda objektif yanıt oranı %20, PFS 6,6 ay ve OS 17 (%95 CI 8,2-25,8) ay bulunmuştur. Metastatik meme kanserinde antrasiklin ve taksan rezistant vakalarda 3. seri ve daha sonraki serilerde genellikle kapesitabin, gemsitabin ve vinka alkaloidlerinden vinorelbin kullanılmaktadır. Bu kemoterapötik ajanların kullanıldığı önceki çalışmalarda cevap oranları %15-48 arasında değişmekte, PFS 3-4,6 ay ve OS de 6-15,2 ay arasında değişmektedir[19-25]. Bizim çalışmamızda bulduğumuz 6,6 aylık PFS ve 17 aylık OS'lik sonuçlar Kapesitabin, gemsitabin ve vinorelbin ile elde edilen sonuçlardan biraz daha iyi görünmektedir.

Yan etki açısından bakıldığında EMBARCE çalışmasında ciddi yan etki %25 oranında görülürken ilaca devam etmeme oranı %15 olmuştur. Yine Kaufman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ciddi yan etki oranı %17,5 iken ilaca devam etmeme oranı %7,9 olmuştur. Bizim çalışmamızda da ciddi yan etki oranı %16 olurken toksisite nedeniyle ilacı bırakan hastamız olmamıştır.

Sonuç

Antrasiklin ve taksan rezistant metastatik meme kanserli hastalarda 3 ve daha sonraki serilerde tek ajan eribulin mesilat kullanımını %20 lik yanıt oranı, 6.6 aylık PFS ve 17 aylık OS oranlarıyla türk popülasyonunda da etkili ve tolerabl olarak bulunmuştur.

Çıkar çatışması / finansal destek beyanı

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65: 87-108
2. Globocan 2012 istatistikleri. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer Version 1.2014. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2014.

4. Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 3rd ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 3). *Ann Oncol* 2017; 28: 3111
5. Baselga J, Cortés J, Kim S-B et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 109–19.
6. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733–43.
7. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783–92.
8. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783–91.
9. Baselga J, Campone M, Piccart M et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 520–29.
10. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 425–39.
11. Finn RS, Crown JP, Lang I et al. 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 Onco.* 2015; 16 :25–35.
12. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1738–48.
13. Twelves C, Jove M, Gombos A, Awada A. Cytotoxic chemotherapy: Still the mainstay of clinical practice for all subtypes metastatic breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 74–87.
14. Jimeno A. Eribulin: rediscovering tubulin as an anticancer target. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3903–5.
15. McBride A, Butler SK. Eribulin mesylate: a novel halichondrin B analogue for the treatment of metastatic breast cancer. *Am J Health-Syst Pharm* 2012; 69: 745–55.
16. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011; 377: 914–23.
17. Kaufman PA, Awada A, Twelves C et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015; 33: 594–601.
18. Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485–93.
19. Reichardt P, von Minckwitz G, Luck HJ et al. Capecitabine: the new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline- and taxane-containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial. *Eur J Cancer* 2001; 37: 191.
20. Fumoleau P, Lartigand R, Trillet-Lenoir V et al. Capecitabine (Xeloda) in patients with advanced breast cancer (ABC), previously treated with anthracyclines and taxanes: a large phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 62.
21. Livingston RB, Ellis GK, Gralow JR et al. Dose-intensive vinorelbine with concurrent granulocyte colony-stimulating factor support in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1395–400.
22. Zelek L, Barthier S, Delford JP et al. Weekly vinorelbine is an effective palliative regimen after failure with anthracyclines and taxanes in metastatic breast cancer carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2267–72.
23. Chaudhry S, Abdel-Rahman HA, Patil R et al. Prospective phase II study of weekly cisplatin-gemcitabine in refractory metastatic breast cancer (RM-BC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 111.
24. Valenza R, Leonardi V, Gebbia V, Agostara B. Gemcitabine and vinorelbine in pretreated advanced breast cancer: a pilot study. *Ann Oncol* 2000; 11: 495–96.