Araştırma Makalesi / *Research Article*

Ege Tıp Dergisi /*Ege Journal of Medicine* 2026; 65 (1): 162-176

HR+/HER2− metastatik meme kanserinde CDK4/6 inhibitörü alan hastalarda hematolojik ve biyokimyasal parametreler, tedaviye bağlı toksisite ve sağkalım ilişkisi: Retrospektif tek merkezli analiz

Association of hematological and biochemical parameters with treatment-related toxicity and survival in patients with HR+/HER2− metastatic breast cancer receiving CDK4/6 inhibitors: A retrospective single-center analysis

Pınar Peker Seher Selvi Berna Bozkurt Duman Timuçin Çil
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana/Türkiye

ÖZ

Amaç: CDK4/6 inhibitörleri, hormon reseptörü pozitif/HER2 negatif (HR+/HER2−) metastatik meme kanseri tedavisinde endokrin tedavi ile birlikte standart yaklaşım haline gelmiştir ve özellikle ribosiklib içeren çalışmalarda genel sağkalım avantajı net olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte hematolojik ve biyokimyasal toksisiteler gerçek yaşam pratiğinde doz modifikasyonlarına yol açabilmektedir. Bu çalışmada, CDK4/6 inhibitörü alan hastalarda laboratuvar parametrelerinin toksisite ve sağkalım ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Analizler SPSS 26.0 programı kullanılarak %95 güven düzeyinde gerçekleştirilmiştir. Toksisite durumlarına göre kesme değerleri ROC analizi ile belirlenmiş; genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) Kaplan–Meier ve Cox regresyon analizleri ile değerlendirilmiştir. Laboratuvar parametrelerinin zamana bağlı değişimleri tekrarlı ölçümler ANOVA testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular: Tedavi sırasında gelişen **n**ötropeni ve anemi açısından değerlendirilen başlangıç NLR, MCV, AST ve ALT parametrelerinde anlamlı ROC kesme değeri saptanmamıştır (p>0,05). Tedavi sırasında gelişen trombositopeni için AST (AUC 0,703; p=0,001) ve ALT (AUC 0,633; p=0,031) ayırt edici bulunmuştur. Yan etki nedeniyle doz azaltımı açısından AST sınırlı düzeyde anlamlıdır (AUC 0,615; p=0,029). Çok değişkenli Cox analizinde karaciğer metastazı varlığı OS için bağımsız kötü prognostik faktör olarak belirlenmiştir (HR 2,51; %95 GA: 1,14–5,53; p=0,022). Doz azaltımının OS ve PFS üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir.

Sonuç: Laboratuvar parametreleri bazı toksisiteleri öngörmede yararlı olabilirken, sağkalım açısından en güçlü belirleyiciler tümör biyolojisi ve metastatik yayılımı yansıtan klinik faktörlerdir. Doz azaltımının sağkalımı olumsuz etkilememesi, mevcut literatürle uyumludur.

Anahtar Sözcükler: CDK4/6 inhibitörü, metastatik meme kanseri, toksisite, sağkalım

ABSTRACT

Aim: *Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy have become the standard of care for patients with hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative (HR+/HER2−) metastatic breast cancer, with a clear overall survival benefit, particularly demonstrated in ribociclib-based trials. However, hematological and biochemical toxicities observed in real-world practice may lead to dose modifications. This study aimed to evaluate the relationship between laboratory parameters, treatment-related toxicity, and survival outcomes in patients receiving CDK4/6 inhibitors.*

Sorumlu yazar: Pınar Peker
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana/Türkiye
E-posta: *pnnarrrr@gmail.com*
Başvuru tarihi: 07.01.2026 Kabul tarihi: 28.01.2026

***Materials and Methods**: Statistical analyses were performed using SPSS version 26.0 with a 95% confidence level. Cut-off values for laboratory parameters, based on toxicity status, were determined using receiver operating characteristic (ROC) analysis. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were analyzed using Kaplan–Meier and Cox proportional hazards regression models. Time-dependent changes in laboratory parameters were assessed using repeated-measures ANOVA.*

***Results:** No significant ROC cut-off values were identified for baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), mean corpuscular volume (MCV), aspartate aminotransferase (AST), or alanine aminotransferase (ALT) in predicting treatment-related neutropenia or anemia ($p > 0.05$). In contrast, AST (AUC 0.703, $p = 0.001$) and ALT (AUC 0.633, $p = 0.031$) were predictive of the development of thrombocytopenia during treatment. AST showed limited significance in predicting dose reduction due to adverse events (AUC 0.615; $p = 0.029$). In multivariate Cox analysis, the presence of liver metastases was identified as an independent poor prognostic factor for OS (HR 2.51; 95% CI: 1.14–5.53; $p = 0.022$). Dose reduction had no significant impact on OS or PFS.*

***Conclusion:** While certain laboratory parameters may be useful in predicting specific treatment-related toxicities, survival outcomes are primarily determined by clinical factors reflecting tumor biology and metastatic burden. The lack of a negative impact of dose reduction on survival is consistent with the existing literature.*

***Keywords:** CDK4/6 inhibitor, metastatic breast cancer, toxicity, survival*

GİRİŞ

Hormon reseptörü pozitif ve HER2 negatif (HR+/HER2−) metastatik meme kanseri, meme kanserinin en sık görülen biyolojik alt tiplerinden biri olup heterojen klinik seyir göstermektedir (1). Endokrin tedavi uzun yıllar bu hasta grubunun temel tedavi yaklaşımı olmuştur; ancak zaman içinde gelişen endokrin direnç, daha etkili kombine stratejilere olan ihtiyacı artırmıştır (2). Hücre döngüsünün G1–S faz geçişinde kritik rol oynayan siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 (CDK4/6) inhibitörlerinin endokrin tedaviye eklenmesi, bu hasta grubunda tedavi paradigmasını köklü biçimde değiştirmiştir (3). Palbosiklib, ribosiklib ve abemasiklib ile yürütülen PALOMA, MONALEESA ve MONARCH faz III randomize çalışmalarında, CDK4/6 inhibitörlerinin progresyonsuz sağkalımı anlamlı düzeyde uzattığı gösterilmiştir (4–6).

Özellikle ribosiklib içeren MONALEESA-2, MONALEESA-3 ve MONALEESA-7 çalışmalarında genel sağkalım avantajının net olarak ortaya konması, bu ajanı HR+/HER2− metastatik meme kanserinde güçlü bir standart haline getirmiştir (7–9). Buna karşılık, palbosiklib ile yürütülen PALOMA-2 çalışmasının güncellenmiş analizlerinde progresyonsuz sağkalım faydası korunmakla birlikte genel sağkalım kazanımı sınırlı kalmıştır (10,11). Abemasiklib ile MONARCH-2 ve MONARCH-3 çalışmalarında ise hem endokrin dirençli hem de ilk basamak hastalarda anlamlı klinik fayda bildirilmiştir (6,12).

CDK4/6 inhibitörlerinin etkinliği kadar güvenlilik profili de klinik pratiği şekillendirmektedir. Bu ajanların en sık bildirilen yan etkileri hematolojik toksisiteler olup, özellikle nötropeni en yaygın advers olaydır (13). Ayrıca anemi, trombositopeni ve biyokimyasal parametrelerde değişiklikler de tedavi sürecinde sıklıkla izlenmektedir (14). Randomize klinik çalışmalarda toksisiteler sık görülmesine rağmen, uygun doz modifikasyonları ile tedavi sürekliliğinin sağlanabildiği bildirilmiştir (4,7).

Gerçek yaşam verileri, klinik çalışmalara kıyasla daha heterojen hasta popülasyonlarında CDK4/6 inhibitörlerinin benzer etkinlik ve güvenlilik profiline sahip olduğunu göstermektedir (15). Bu çalışmalarda, yan etki nedeniyle doz azaltımı ve geçici tedavi kesintilerinin yaygın olduğu, ancak bu durumun progresyonsuz veya genel sağkalımı anlamlı ölçüde olumsuz etkilemediği rapor edilmiştir (16). Bununla birlikte, hangi hastalarda toksisite gelişeceğini öngörebilecek basit ve kolay erişilebilir biyobelirteçler halen net olarak tanımlanamamıştır.

Rutin klinik pratikte sık kullanılan hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin, CDK4/6 inhibitörü tedavisi sırasında toksisite ve sağkalım ile ilişkisi konusunda mevcut veriler sınırlı ve çelişkilidir (17). Bu nedenle, gerçek yaşam verilerine dayalı analizler klinik karar süreçlerine önemli katkı sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı, CDK4/6 inhibitörü ile tedavi edilen HR+/HER2− metastatik meme kanserli

hastalarda hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tedaviye bağlı toksisiteler, doz azaltımı ve sağkalım (OS ve PFS) ile ilişkisini değerlendirmek ve elde edilen bulguları güncel literatür ışığında tartışmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif, tek merkezli ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01 Mayıs 2019 ile 01 Ağustos 2025 tarihleri arasında çeşitli nedenlerle başvurmuş, metastatik meme kanseri tanısı almış ve tedavi sürecinde CDK4/6 inhibitörü kullanmış toplam 154 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların anamnez, fizik muayene bulguları ve daha önce yapılmış tetkikleri incelenmiş; çalışmaya katılımlarına engel teşkil edecek klinik ya da tanısal bir durum saptanmayan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Tanısı kesin olmayan, yeterli klinik veya laboratuvar verisi bulunmayan ya da CDK4/6 inhibitörü tedavisi almamış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir. Bu kapsamda hastaların yaş, cinsiyet, menopoz durumu, eşlik eden komorbiditeleri, tanı bilgileri, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik ve klinik özellikleri kaydedilmiştir. Laboratuvar değerlendirmelerinde rutin klinik takip sırasında elde edilen üre, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), albümin, total protein, sodyum, potasyum, glukoz, C-reaktif protein (CRP), tümör belirteci olarak CA 15-3 ve tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, hematokrit, lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit ve ortalama eritrosit hacmi [MCV]) incelenmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR) başta olmak üzere hematolojik indeksler standart formüller kullanılarak hesaplanmıştır. Laboratuvar parametreleri tedavi başlangıcında ve takip sürecindeki belirlenen zaman noktalarında değerlendirilmiştir.

Tüm hastaların patoloji raporları detaylı olarak incelenmiş; histolojik alt tip, tümör derecesi, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), HER2 durumu ve Ki-67 proliferasyon indeksi kayıt altına alınmıştır. Mevcut radyolojik görüntüleme raporları değerlendirilerek metastaz bölgeleri (kemik, karaciğer, akciğer ve kranyal metastazlar) belirlenmiştir. Tedavi sürecinde gelişen hematolojik ve biyokimyasal toksisiteler, yan etkilere bağlı doz azaltımı gereksinimi ve tedavi modifikasyonları hasta kayıtlarından elde edilmiştir.

İstatistiksel analizler SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiş ve %95 güven düzeyinde değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile analiz edilmiş; tanımlayıcı istatistikler normal dağılım gösteren veriler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur. Klinik ve laboratuvar parametreleri için kesme değerlerinin belirlenmesinde ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi kullanılmıştır. Genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapılmış, gruplar arası karşılaştırmalar log-rank testi ile değerlendirilmiştir. Sağkalımı etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizleri uygulanmıştır. Takip süresince ölçülen laboratuvar parametrelerinin zamana bağlı değişimi tekrarlı ölçümlerde ANOVA testi ile analiz edilmiştir. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, ilgili yerel etik kuruldan onay alınmıştır. Retrospektif çalışma tasarımı nedeniyle hastalardan ayrıca yazılı bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

BULGULAR

Bu çalışmaya, CDK4/6 inhibitörü ile tedavi edilen toplam 154 kayıt dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 57,2 ± 13,2 yıl olup, olguların %72,1'i postmenopozal, %27,9'u premenopozal idi Hormon reseptör durumu değerlendirildiğinde, hastaların %99,4'ünde östrojen reseptörü (ER) pozitifliği, %85,1'inde progesteron reseptörü (PR) pozitifliği saptanmıştır. HER-2 durumu incelendiğinde, olguların %72,7'si HER-2 negatif, %20,1'i şüpheli pozitif/HER2-low, %7,1'i HER-2 pozitif olarak sınıflandırılmıştır (Tablo-1). Tümör proliferasyon indeksi olan Ki-67 için medyan değer %20 (IQR: %10–38,8) olarak hesaplanmıştır. Histopatolojik değerlendirmede, hastaların %2,6'sı Grade 1, %64,9'u Grade 2 ve %32,5'i Grade 3 tümöre sahipti. Metastatik tutulum açısından değerlendirildiğinde, kemik metastazı %64,9, karaciğer metastazı %17,5, akciğer metastazı %23,4 ve kranyal metastaz %4,5 oranında saptanmıştır. Hastaların %25,3'ünde iki

veya daha fazla metastatik bölge mevcuttu.

Tedavi dağılımı incelendiğinde, olguların %31,2'si palbosiklib, %68,8'i ribosiklib içeren CDK4/6 inhibitörü rejimleri ile tedavi edilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve tümör özellikleri Tablo-1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo-1. Hastaların Demografik, Klinik ve Tümör Özellikleri

Değişken	Toplam (n = 154)
Yaş, yıl (ortalama ± SS)	57,2 ± 13,2
Menopoz durumu	
Postmenopozal	111 (72,1)
Premenopozal	43 (27,9)
ER pozitif	153 (99,4)
PR pozitif	131 (85,1)
HER-2 durumu	
Negatif (skor 0)	112 (72,7)
Şüpheli pozitif / HER2-low (skor 1)	31 (20,1)
Pozitif (skor 2)	11 (7,1)
Ki-67 (%), medyan (IQR)	20,0 (10,0–38,8)
Histolojik grade	
Grade 1	4 (2,6)
Grade 2	100 (64,9)
Grade 3	50 (32,5)
Metastatik tutulum (1=var, 0=yok)	
Kemik metastazı	100 (64,9)
Karaciğer metastazı	27 (17,5)
Akciğer metastazı	36 (23,4)
Kranyal metastaz	7 (4,5)
≥2 metastatik bölge	39 (25,3)
CDK4/6 inhibitörü	
Palbosiklib	48 (31,2)
Ribosiklib	106 (68,8)

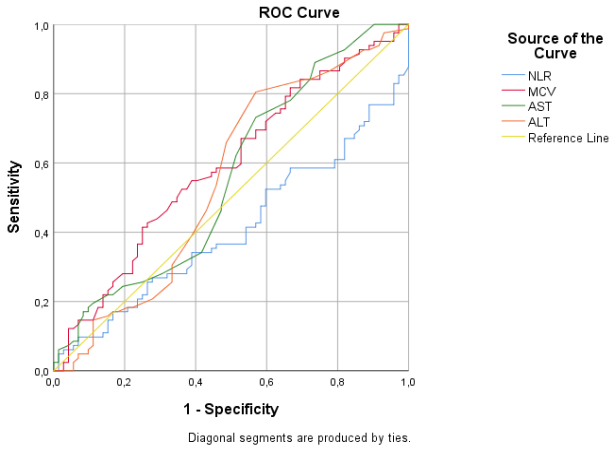
Veriler ortalama ± standart sapma, medyan (interquartile range) veya sayı (%) olarak sunulmuştur. ER: Östrojen reseptörü; PR: Progesteron reseptörü; HER-2: Human epidermal growth factor receptor-2; CDK: Siklin bağımlı kinaz

Çalışmada CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan hastalarda hematolojik ve biyokimyasal toksisiteler, sağkalım sonuçları ve zamanla değişen laboratuvar parametreleri ayrıntılı olarak analiz edilmiştir. Nötropeni ve anemi gelişimini öngörmede NLR, MCV, AST ve ALT parametrelerinin ayırt edici gücü ROC analizi ile değerlendirilmiş olup, her iki toksisite için de bu parametrelerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bir kesme değerine sahip bulunmamıştır (tümü için p>0,05). İlgili ROC analiz sonuçları Tablo-2'de, parametrelere ait ROC eğrileri ise Şekil-1'de sunulmuştur.

Tablo-2. CDK4/6 İnhibitörü Tedavisi Alan Hastalarda Nötropeni Gelişimine Göre Başlangıç NLR, MCV, AST ve ALT Parametrelerinin ROC Analizi Sonuçları

Nötropeni	AUC	se	p	Asymptotic 95% CI	
				Alt	Üst
NLR	0,409	0,046	0,051	0,319	0,498
MCV	0,591	0,046	0,052	0,501	0,681
AST	0,560	0,047	0,202	0,467	0,652
ALT	0,554	0,048	0,246	0,460	0,648

ROC testi
Nötropeni durumuna göre; NLR, MCV, AST ve ALT için kesme değeri anlamlı değildir (p>0,05).

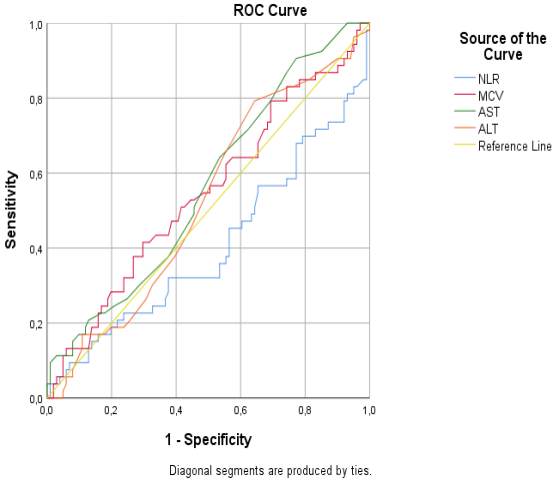


Şekil-1. CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan hastalarda nötropeni gelişimine göre başlangıç NLR, MCV, AST ve ALT parametrelerinin ROC eğrileri

Anemi gelişimine ilişkin ROC analiz sonuçları Tablo-3'te**,** eğriler ise Şekil-2'de sunulmuştur.

Tablo-3. CDK4/6 İnhibitörü Tedavisi Alan Hastalarda Anemi Gelişimine Göre Başlangıç NLR, MCV, AST ve ALT Parametrelerinin ROC Analizi Sonuçları

Anemi	AUC	se	p	Asymptotic 95% CI	
				Alt	Üst
NLR	0,404	0,050	0,052	0,306	0,503
MCV	0,546	0,050	0,347	0,449	0,643
AST	0,564	0,048	0,191	0,471	0,658
ALT	0,527	0,048	0,579	0,433	0,622



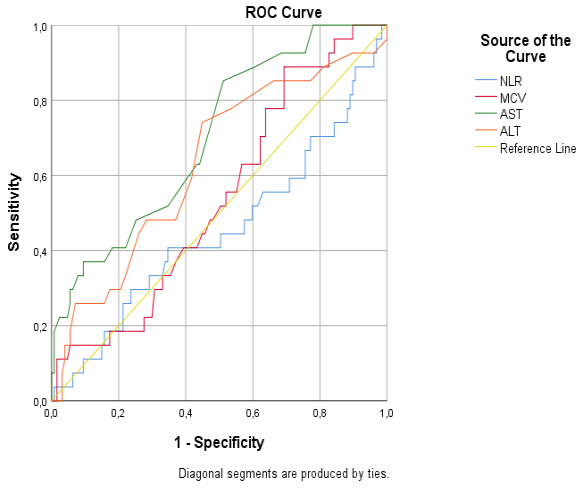
Şekil-2. CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan hastalarda anemi gelişimine göre başlangıç NLR, MCV, AST ve ALT parametrelerinin ROC eğrileri.

Buna karşılık trombositopeni gelişimi açısından AST ve ALT anlamlı ayırt edici güce sahip parametreler olarak saptanmıştır. AST için eğri altında kalan alan (AUC) 0,703±0,053 olup %95 güven aralığı 0,600–0,806'dır ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). AST'nin trombositopeniyi ayırt etmede optimal kesme değeri 17,50 olarak belirlenmiş; bu değerde duyarlılık %85, özgüllük %49 ve Youden indeksi 0,34 olarak hesaplanmıştır. ALT için AUC değeri 0,633±0,060 olup %95 güven aralığı 0,515–0,751'dir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,031). ALT'nin trombositopeni açısından kesme değeri 13,50 olarak saptanmış, bu noktada duyarlılık %74 ve özgüllük %55 olarak hesaplanmıştır. Trombositopeni gelişimine ilişkin ROC analizi ve belirlenen kesme değerleri Tablo-4'te, ROC eğrileri ise Şekil-3'te gösterilmiştir.

Tablo-4. CDK4/6 İnhibitörü Tedavisi Alan Hastalarda Trombositopeni Gelişimine Göre Başlangıç NLR, MCV, AST ve ALT Parametrelerinin ROC Analizi ve Kesme Değerleri

Trombositopeni	AUC	se	p	Asymptotic 95% CI		Kesme değeri	Sensitivity	Specificity	Youden
				Alt	Üst				
NLR	0,455	0,066	0,459	0,325	0,584				
MCV	0,540	0,057	0,518	0,428	0,651				
AST	0,703	0,053	0,001	0,600	0,806	17,50	0,85	0,49	0,34
ALT	0,633	0,060	0,031	0,515	0,751	13,50	0,74	0,55	0,19

ROC testi



Şekil-3. CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan hastalarda trombositopeni gelişimine göre başlangıç AST ve ALT düzeylerinin ROC eğrileri.

Genel sağkalımı etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, univaryant analizde ER yüzdesi, Ki-67 yüzdesi, NLR, karaciğer metastazı ve kranyal metastaz varlığı OS ile ilişkili bulunmuştur. Multivaryant analizde ise yalnızca karaciğer metastazı varlığı OS üzerinde bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermiştir (p=0,022). Karaciğer metastazı bulunan hastalarda ölüm riski, karaciğer metastazı olmayan hastalara kıyasla 2,51 kat daha yüksek bulunmuştur (HR=2,510; %95 GA: 1,140–5,525). ER yüzdesi, Ki-67, kranyal metastaz varlığı ve NLR değişkenlerinin OS üzerine etkileri multivaryant analizde anlamlılığını kaybetmiştir. Genel sağkalımı etkileyen faktörlere ilişkin univaryant ve multivaryant cox regresyon analiz sonuçları Tablo-5'te sunulmuştur.

Tablo-5. CDK4/6 İnhibitörü Tedavisi Alan Hastalarda Genel Sağkalımı (OS) Etkileyen Faktörlerin Univaryant ve Multivaryant Cox Regresyon Analizi

	Univarite				Multivarite			
	p	HR	95,0% CI		p	HR	95,0% CI	
			Alt	Üst			Alt	Üst
Yaş	0,859	1,002	0,977	1,029				
Menopoz durumu premenopozal	0,430	1,363	0,632	2,940				
CDK 4/6 İnh. Ribosiklib	0,724	1,135	0,563	2,286				
ER (yüzde olarak)	0,025	1,043	1,005	1,082	0,138	1,031	0,990	1,073
PR (yüzde olarak)	0,730	0,998	0,989	1,008				
HER-2 Skor (şüpheli pozitif)	0,931	0,961	0,392	2,357				
HER-2 Skor (pozitif)	0,504	0,652	0,186	2,285				
Ki-67 (yüzde olarak)	0,004	1,020	1,007	1,034	0,152	1,012	0,995	1,030
Histolojik Grade(2)	0,409	0,423	0,055	3,263				
Histolojik Grade(3)	0,744	1,399	0,187	10,488				
Histolojik Alt Tip (İnvaziv lobuler karsinom)	0,443	1,457	0,557	3,807				
Histolojik Alt Tip (Diğer)	0,633	1,633	0,218	12,218				
Kemik metastazı var	0,699	1,195	0,485	2,941				

Karaciğer metastazı var	0,015	2,542	1,196	5,406	0,022	2,510	1,140	5,525
Akciğer metastazı var	0,466	0,733	0,318	1,690				
Kranyal metastaz var	0,031	3,245	1,111	9,479	0,245	2,176	0,587	8,061
MCV	0,054	1,054	0,999	1,112				
NLR	0,015	1,084	1,016	1,157	0,635	1,025	0,926	1,135
Nötropeni var	0,607	1,219	0,573	2,591				
Anemi var	0,579	1,208	0,620	2,352				
Trombositopeni var	0,982	1,009	0,462	2,203				
KCFT yüksekliği var	0,280	1,789	0,623	5,136				
Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapıldı	0,931	0,969	0,474	1,978				

Cox regresyon test

Hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler incelendiğinde, multivaryant Cox regresyon analizinde HER-2 durumu, Ki-67 yüzdesi, karaciğer metastazı varlığı ve MCV bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. HER-2 şüpheli pozitif hastalarda progresyon riski, HER-2 negatif hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (HR=0,379; %95 GA: 0,148–0,974; p=0,044). Buna karşılık HER-2 pozitif hastalarda progresyon riski anlamlı şekilde daha yüksektir (HR=2,918; %95 GA: 1,181–7,209; p=0,020). Ki-67 yüzdesindeki her bir birimlik artış progresyon riskini %2,3 oranında artırmaktadır (HR=1,023; %95 GA: 1,009–1,037; p=0,001). Karaciğer metastazı bulunan hastalarda progresyon riski 2,92 kat artmıştır (HR=2,920; %95 GA: 1,470–5,799; p=0,002). Ayrıca MCV değerindeki her bir birimlik artış progresyon riskinde %5,1'lik bir artış ile ilişkili bulunmuştur (HR=1,051; %95 GA: 1,005–1,100; p=0,031). Progresyonsuz sağkalımı etkileyen faktörlere ilişkin analiz sonuçları Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6. CDK4/6 İnhibitörü Tedavisi Alan Hastalarda Progresyonsuz Sağkalımı (PFS) Etkileyen Faktörlerin Univaryant ve Multivaryant Cox Regresyon Analizi

	Univarite				**Multivarite**			
	p	**HR**	**95,0% CI**		**p**	**HR**	**95,0% CI**	
			Alt	**Üst**			**Alt**	**Üst**
Yaş	0,106	0,983	0,963	1,004				
Menopoz durumu premenopozal	0,625	1,151	0,656	2,019				
CDK 4/6 İnh. Ribosiklib	0,585	1,171	0,665	2,060				
ER (yüzde olarak)	0,275	0,990	0,973	1,008				
PR (yüzde olarak)	0,043	0,993	0,986	1,000	0,306	0,996	0,988	1,004
HER-2 Skor (şüpheli pozitif)	0,179	0,596	0,280	1,267	0,044	0,379	0,148	0,974
HER-2 Skor (pozitif)	0,008	2,682	1,301	5,532	0,020	2,918	1,181	7,209
Ki-67 (yüzde olarak)	0,008	1,017	1,004	1,029	0,001	1,023	1,009	1,037
Histolojik Alt Tip (İnvaziv lobuler karsinom)	0,410	0,717	0,325	1,582				
Histolojik Alt Tip (Diğer)	0,673	0,653	0,090	4,733				
Histolojik Grade(2)	0,893	7,416	0,000	0,000				
Histolojik Grade(3)	0,887	12,594	0,000	0,000				
Kemik metastazı var	0,771	1,101	0,577	2,101				
Karaciğer metastazı var	0,005	2,539	1,327	4,860	0,002	2,920	1,470	5,799
Akciğer metastazı var	0,827	1,070	0,585	1,954				
Kranyal metastaz var	0,732	1,226	0,381	3,945				
MCV	0,045	1,044	1,001	1,089	0,031	1,051	1,005	1,100
NLR	0,500	0,968	0,880	1,065				
Nötropeni var	0,680	0,899	0,541	1,493				
Anemi var	0,166	1,430	0,862	2,373				
Trombositopeni var	0,588	1,191	0,633	2,240				
KCFT yüksekliği var	0,209	1,918	0,694	5,297				
Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapıldı	0,909	0,967	0,546	1,712				

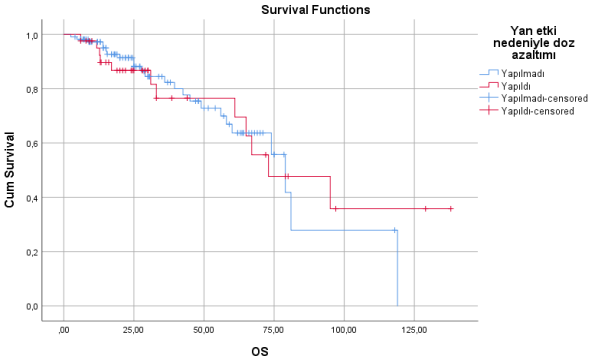
Cox regresyon testi

Kaplan–Meier analizlerinde yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılıp yapılmamasının OS ve PFS üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 74,55±7,23 ay (%95 GA: 60,39–88,71), doz azaltımı yapılan hastalarda ise 84,83±10,65 ay (%95 GA: 63,94–105,71) olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında genel sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,931). Yan etki nedeniyle doz azaltımının genel sağkalım üzerindeki etkisine ait Kaplan Meier analiz sonuçları Tablo-7'de, sağkalım eğrileri ise Şekil-4'te sunulmuştur.

Tablo-7. Yan Etki Nedeniyle Doz Azaltımı Yapılmasına Göre Genel Sağkalım (OS) İçin Kaplan–Meier Analizi Sonuçları

Yan etki nedeniyle doz azaltımı	Estimate	se	95% Confidence Interval		p
			Alt	Üst	
Yapılmadı	74,55	7,23	60,39	88,71	0,931
Yapıldı	84,83	10,65	63,94	105,71	

Kaplan meier



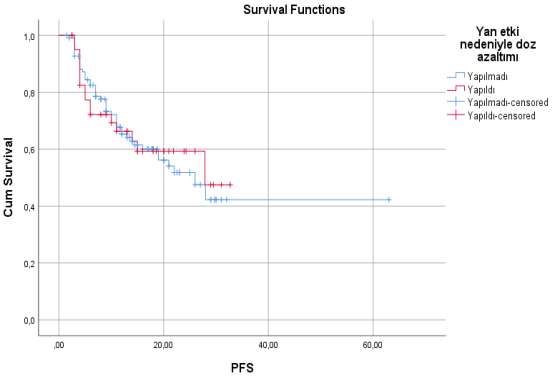
Şekil-4. Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılan ve yapılmayan hastalarda genel sağkalımın (OS) Kaplan–Meier eğrileri.

Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılıp yapılmamasının hastalıksız sağkalım (PFS) üzerindeki etkisi Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılmayan hastalarda ortalama PFS süresi 33,96±3,42 ay (%95 GA: 27,26–40,66), doz azaltımı yapılan hastalarda ise 21,67±2,11 ay (%95 GA: 17,54–25,80) olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında PFS açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,908). Doz azaltımının progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkisine ilişkin Kaplan–Meier analiz sonuçları Tablo-8'de, sağkalım eğrileri ise Şekil-5'te gösterilmiştir.

Tablo-8. Yan Etki Nedeniyle Doz Azaltımı Yapılmasına Göre Progresyonsuz Sağkalım (PFS) İçin Kaplan–Meier Analizi Sonuçları

Yan etki nedeniyle doz azaltımı	Estimate	se	95% Confidence Interval		p
			Alt	Üst	
Yapılmadı	33,96	3,42	27,26	40,66	0,908
Yapıldı	21,67	2,11	17,54	25,80	

Kaplan meier



Şekil-5. Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılan ve yapılmayan hastalarda progresyonsuz sağkalımın (PFS) Kaplan–Meier eğrileri.

KCFT yüksekliği durumuna göre MCV değerlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir zamana bağlı değişim olduğu saptanmıştır (p=0,037). KCFT yüksekliği olmayan grupta MCV ortalamasının tedavi başlangıcında 86,76±6,57 iken 6. ayda 97,03±7,25'e yükseldiği, son kontrolde ise 95,51±8,09 olduğu görülmüştür. KCFT yüksekliği olan grupta ise MCV ortalamasının başlangıçta 90,72±6,43 olduğu, 1. ayda 94±6,21'e yükseldiği ve takip eden aylarda 95,82±8,78 ile 95,47±9,76 arasında seyrettiği görülmüştür.

Tüm hasta grubunda (toplam) MCV değerlerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir zamana bağlı değişim saptanmıştır (p<0,001). Toplam grupta MCV ortalamasının CDK4-6 inhibitörü başlandığı sırada 86,92±6,59 olduğu, 3. ayda 94±6,75'e yükseldiği, 6. ayda 96,98±7,28 ile en yüksek seviyeye ulaştığı ve son kontrolde 95,51±8,12 olarak seyrettiği görülmüştür.

Tüm hasta grubunda (toplam) Hgb değerlerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,022). Toplam grupta Hgb ortalamasının CDK4-6 inhibitörü başlandığı sırada 12,11±1,43 olduğu, 1. ayda 11,69±2,07'ye düştüğü, 3. ayda 11,45±1,38 olarak devam ettiği, 6. ayda 11,64±1,28'e yükseldiği, 12. ayda 11,45±1,36 olduğu ve son kontrolde 11,97±6,76 olarak ölçüldüğü görülmüştür.

Tüm hasta grubunda (toplam) Neut değerlerinin zamana bağlı değişimi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,025). Toplam grupta Neut ortalamasının CDK4-6 inhibitörü başlandığı sırada 4,06±2,11 olduğu, 1. ayda 1,97±1,18'e düştüğü, 3. ayda 2,18±1,35'e yükseldiği, 6. ayda 2,48±1,67 olduğu, 12. ayda 2,59±1,77 olarak seyrettiği ve son kontrolde 3,24±3,46 olarak ölçüldüğü görülmüştür.

Tüm hasta grubunda (toplam) trombosit değerlerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,024). Toplam grupta trombosit ortalamasının CDK4-6 inhibitörü başlandığı sırada 261,75±87,65 olduğu, 1. ayda 219,87±89,95'e düştüğü, 3. ayda 223,58±79,86 olduğu, 6. ayda 220,03±80,87 olarak seyrettiği, 12. ayda 211,82±68,89'a gerilediği ve son kontrolde 205,99±98,75 olarak ölçüldüğü görülmüştür.

Trombositopeni durumuna göre Alb değerlerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,044). Trombositopenisi olmayan hastalarda Alb ortalamasının tedavi başlangıcında 28,45±19,08 olduğu, 1. ayda 28,55±19,26 ile benzer seyrettiği, 3. ayda 27,90±19,45'e düştüğü, 6. ayda 27,28±19,81 olduğu, 12. ayda 27,07±19,61 olarak devam ettiği ve son kontrolde 27,35±19,07 olarak ölçüldüğü görülmüştür. Trombositopenisi olan grupta ise Alb ortalamasının başlangıçta 26,93±19,41 olduğu, 1. ayda 26,22±18,82'ye düştüğü, 3. ayda 25,51±19,80 olduğu, 6. ayda 24,42±19,96'ya gerilediği, 12. ayda 24,65±20,73 olduğu ve son kontrolde 24,23±17,95 olarak ölçüldüğü saptanmıştır.

KCFT yüksekliği durumuna göre Alb değerlerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). KCFT yüksekliği olmayan grupta Alb ortalamasının tedavi başlangıcında 27,94±19,23 olduğu, 1. ayda 27,90±19,30 olduğu, 3. ayda 27,35±19,58'e düştüğü, 6. ayda 26,50±19,90 olduğu, 12. ayda 26,42±19,94 olarak seyrettiği ve son kontrolde 26,93±19,06 olarak ölçüldüğü görülmüştür. KCFT yüksekliği olan grupta ise Alb ortalamasının başlangıçta 34,13±14,79 olduğu, 1. ayda 34,02±14,90 olduğu, 3. ayda 31,52±17,27'ye düştüğü, 6. ayda 34,14±16,72 olduğu, 12. ayda 30,42±16,76'ya gerilediği ve son kontrolde 24,18±14,25 olarak ölçüldüğü belirlenmiştir.

Tüm hasta grubunda (toplam) Alb değerlerinin zamana bağlı değişimi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Toplam grupta Alb ortalamasının CDK4-6 inhibitörü başlandığı sırada 28,19±19,08 olduğu, 1. ayda 28,14±19,14 olduğu, 3. ayda 27,49±19,47'ye düştüğü, 6. ayda 26,79±19,79 olduğu, 12. ayda 26,62±19,74 olarak seyrettiği ve son kontrolde 26,82±18,86 olarak ölçüldüğü görülmüştür.

Tüm hasta grubunda (toplam) AST değerlerinin zamana bağlı değişimi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Toplam grupta AST ortalamasının CDK4-6 inhibitörü başlandığı sırada 21,13±11,77 olduğu, 1. ayda 18,45±9,43'e düştüğü, 3. ayda 22,40±17,89'a yükseldiği, 6. ayda 23,55±27,96 olduğu, 12. ayda 25,30±53,96 olarak seyrettiği ve son kontrolde 63,42±143,16'ya yükseldiği görülmüştür.

Yan etki nedeniyle doz azaltımı durumuna göre ALT değerlerinin zamana bağlı değişimi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,010). Doz azaltımı yapılmayan hastalarda ALT ortalamasının tedavi başlangıcında 17,26±12,84 olduğu, 1. ayda 15,49±12,04 olduğu, 3. ayda 20,09±24,64'e yükseldiği ve son kontrolde

23,61±27,09 olarak ölçüldüğü görülmüştür. Doz azaltımı yapılan hastalarda ise ALT ortalamasının başlangıçta 16,90±8,75 olduğu, 3. ayda 21,85±31,53'e yükseldiği ve son kontrolde 115,07±380,24 olarak arttığı saptanmıştır.

Tüm hasta grubunda (toplam) ALT değerlerinin zamana bağlı değişimi de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Toplam grupta ALT ortalamasının CDK4-6 inhibitörü başlandığı sırada 17,16±11,84 olduğu, 1. ayda 15,12±10,62 olduğu, 3. ayda 20,57±26,61'e yükseldiği, 6. ayda 22,87±38,90 olduğu, 12. ayda 18,27±15,46 olarak seyrettiği ve son kontrolde 48,12±200,59'a yükseldiği görülmüştür. Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin zamana bağlı değişimi ve toksisite durumlarına göre dağılımları Tablo-9'da ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo-9. CDK4/6 İnhibitörü Tedavisi Sırasında Hematolojik ve Biyokimyasal Parametrelerin Toksisite Durumlarına ve Doz Azaltımına Göre Zamana Bağlı Değişimi (Tekrarlı Ölçümlerde ANOVA Analizi)

Zaman		Nötropeni		Anemi		Trombositopeni		KCFT yüksekliği		Yan etki nedeniyle doz azaltımı		Toplam
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yapılmadı	Yapıldı	
		Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss
CDK 4-6 inhibitörü başlandığı sırada	MCV	85,83±6,97	87,87±6,11	86,57±6,65	87,58±6,47	86,66±6,79	88,11±5,45	86,76±6,57	90,72±6,43	86,59±6,53	87,77±6,73	86,92±6,59
1.ay		86,16±9,83	89,75±5,99	86,91±8,96	90,28±5,95	87,68±8,45	89,93±6,64	87,83±8,19	94±6,21	87,63±8,6	89,24±6,92	88,07±8,19
3.ay		91,87±7,13	95,84±5,83	92,59±6,9	96,71±5,56	93,61±6,77	95,91±6,39	93,94±6,81	95,7±4,85	93,57±6,88	95,17±6,31	94±6,75
6.ay		95,23±7,87	98,53±6,37	96,39±7,78	98,13±6,1	96,73±7,53	98,21±5,87	97,03±7,25	95,82±8,78	97,31±7,57	96,11±6,42	96,98±7,28
12.ay		94,88±7,77	98,85±7,01	96,2±7,97	98,62±6,68	96,55±7,88	99,54±5,52	97,16±7,59	95,24±8,23	96,89±7,97	97,54±6,59	97,07±7,59
Son kontrol		94,24±8,53	96,64±7,62	95,33±8,21	95,86±8,02	95,34±8,18	96,33±7,92	95,51±8,09	95,47±9,76	95,4±8,53	95,81±6,97	95,51±8,12
p		0,652		0,072		0,854		0,037		0,167		0,000
CDK 4-6 inhibitörü başlandığı sırada	Hgb	12,26±1,47	11,99±1,4	12,23±1,38	11,89±1,52	12,19±1,45	11,76±1,31	12,11±1,44	12,25±1,22	12,21±1,49	11,85±1,24	12,11±1,43
1.ay		11,82±1,41	11,58±2,5	11,75±1,42	11,58±2,94	11,65±1,41	11,9±3,91	11,7±2,09	11,55±1,36	11,9±2,26	11,14±1,31	11,69±2,07
3.ay		11,71±1,31	11,22±1,4	11,67±1,28	11,03±1,46	11,5±1,37	11,2±1,39	11,43±1,37	11,88±1,72	11,58±1,38	11,1±1,33	11,45±1,38
6.ay		11,78±1,27	11,52±1,28	11,73±1,3	11,49±1,23	11,65±1,3	11,62±1,19	11,61±1,28	12,56±1,02	11,67±1,3	11,58±1,23	11,64±1,28
12.ay		11,76±1,18	11,2±1,46	11,62±1,14	11,18±1,65	11,54±1,28	11,08±1,66	11,44±1,34	11,84±1,85	11,66±1,21	10,97±1,59	11,45±1,36
Son kontrol		11,85±3,35	12,08±8,77	11,67±2,93	12,56±10,91	11,52±2,72	14,19±15,32	11,46±2,58	24,37±31,68	11,61±2,84	12,96±12,25	11,97±6,76
p		0,971		0,917		0,370		0,920		0,617		0,022
CDK 4-6 inhibitörü başlandığı sırad	Neut	4,51±1,84	3,66±2,27	4,2±1,78	3,78±2,63	4,04±1,9	4,15±2,97	4,08±2,13	3,45±1,76	4,12±1,7	3,89±2,96	4,06±2,11

a												
1.ay		2,39±1,22	1,61±1,02	2,22±1,26	1,51±0,83	1,99±1,16	1,92±1,25	1,97±1,19	1,96±0,88	2,08±1,12	1,69±1,28	1,97±1,18
3.ay		2,76±1,6	1,67±0,81	2,47±1,5	1,63±0,77	2,26±1,42	1,76±0,86	2,16±1,36	2,74±1,08	2,3±1,23	1,85±1,6	2,18±1,35
6.ay		2,89±1,78	2,12±1,49	2,57±1,45	2,32±2,03	2,6±1,77	1,9±0,86	2,47±1,7	2,8±0,63	2,49±1,48	2,46±2,1	2,48±1,67
12.ay		3,3±2,11	1,99±1,13	2,91±1,95	2,06±1,27	2,68±1,77	2,21±1,77	2,54±1,74	3,57±2,34	2,77±1,81	2,17±1,64	2,59±1,77
Son kontrol		3,22±1,93	3,25±4,41	3,16±3,39	3,4±3,63	3,31±3,69	2,9±2,01	3,21±3,5	3,89±2,44	3,45±3,7	2,66±2,66	3,24±3,46
p		0,098		0,736		0,749		0,574		0,038		0,025
CDK 4-6 inhibitörü başlandığı sırada	Plt	266,64±89,79	257,45±86,05	255,75±79,48	273,17±101,27	261,42±85,37	263,3±99,42	262,69±86,47	238,5±120,79	261,52±89,76	262,36±82,8	261,75±87,65
1.ay		234,72±101,88	207,01±76,51	228,58±94,07	203,43±79,89	227,84±89,07	182,67±86,12	221,46±90,27	181±78,32	224,94±93,4	206,48±79,63	219,87±89,95
3.ay		238,71±88,73	210,38±69,14	224,62±79,06	221,63±82,09	231,51±75,79	185,16±89,2	223,81±80,64	217±59,38	226,9±80,09	214,78±79,57	223,58±79,86
6.ay		234,12±95,53	207,54±63,33	217,84±82,72	224,11±78,01	222,01±84,71	210,61±60,03	219,66±81,35	229,2±75	220,74±87,65	218,19±61,1	220,03±80,87
12.ay		221,57±66,35	203,49±70,52	207,97±66,26	218,32±73,55	220,57±66,08	173,63±69,59	212,95±68,93	190±71,89	220,1±67,85	191,97±68,41	211,82±68,89
Son kontrol		230,04±111,98	184,6±80,11	210,66±99,48	196,9±97,63	212,84±101,26	172,5±78,82	208,24±97,58	150,83±120,83	217,84±102,45	173,61±80,41	205,99±98,75
p		0,217		0,109		0,464		0,836		0,485		0,024
CDK 4-6 inhibitörü başlandığı sırada	Alb	24,99±19,77	30,99±18,11	28,56±19,06	27,47±19,29	28,45±19,08	26,93±19,41	27,94±19,23	34,13±14,79	29,29±18,89	25,23±19,51	28,19±19,08
1.ay		25,14±20,18	30,74±17,92	28,59±19,25	27,29±19,09	28,55±19,26	26,22±18,82	27,9±19,3	34,02±14,9	29,28±19	25,13±19,42	28,14±19,14
3.ay		24,4±20,4	30,19±18,33	27,97±19,64	26,61±19,3	27,9±19,45	25,51±19,8	27,35±19,58	31,52±17,27	28,64±19,38	24,46±19,62	27,49±19,47
6.ay		23,81±20,29	29,42±19,1	27,67±19,98	25,13±19,54	27,28±19,81	24,42±19,96	26,5±19,9	34,14±16,72	28,19±19,76	23,18±19,68	26,79±19,79
12.ay		25,71±20,34	27,39±19,38	28,65±19,73	23,18±19,54	27,07±19,61	24,65±20,73	26,42±19,94	30,42±16,76	28,53±19,58	22,01±19,69	26,62±19,74
Son kontrol		24,97±19,96	28,46±17,8	28,21±19,37	24,12±17,72	27,35±19,07	24,23±17,95	26,93±19,06	24,18±14,25	28,37±18,96	22,59±18,16	26,82±18,86
p		0,301		0,564		0,044		0,000		0,822		0,000
CDK 4-6 inhibitörü başlandığı sırada	AST	19,53±8,94	22,54±13,68	19,82±8,76	23,62±15,82	19,22±7,93	30,1±20,22	20,68±11,33	32,33±17,43	19,52±8,62	25,42±17,01	21,13±11,77
1.ay		17,75±8,8	19,05±9,96	17,96±8,89	19,36±10,39	17,59±7,64	22,43±14,81	18,08±8,97	27,33±15,93	17,79±8,52	20,18±11,42	18,45±9,43
3.ay		23,02±19,81	21,85±16,15	22,16±17,82	22,83±18,2	21,39±16,33	27,25±23,9	21,91±17,67	36,2±20,78	20,95±13,68	26,23±25,8	22,4±17,89
6.ay		19,2±8,04	27,4±37,34	19,41±7,89	31,28±45,43	23,98±30,6	21,5±7,25	23,5±28,47	24,6±7,5	23,06±25,11	24,8±34,58	23,55±27,96
12.ay		20,45±10,5	29,45±72,89	19,44±9,41	35,18±87,39	19,82±9,41	49,26±123,24	25,31±55,3	25,2±11,34	19,71±9,69	38,73±98,21	25,3±53,96
Son kontrol		29,42±31,5	93,64±189,98	38,76±86,28	111,32±207,23	47,56±106,34	140,87±245,14	49,35±99,66	408,17±429,64	40,27±80,86	126,65±232,68	63,42±143,16
p		0,206		0,848		0,406		0,000		0,454		0,000
CDK 4-6 inhibitörü başlandığı sırad	ALT	17,79±14,58	16,62±8,81	17,45±13,08	16,62±9,1	16,45±11,64	20,52±12,39	16,55±11,24	32,33±16,97	17,26±12,84	16,9±8,75	17,16±11,84

a										
1.ay	15,9±12,88	14,45±8,21	15,53±12,26	14,36±6,55	14,98±10,53	15,81±11,21	14,66±10	26,5±18,65	15,49±12,04	14,17±5,32	15,12±10,62
3.ay	23,48±34,19	18,04±17,38	21,38±29,83	19,08±19,39	20,8±28,45	19,48±15,12	19,59±25,53	48,2±43,12	20,09±24,64	21,85±31,53	20,57±26,61
6.ay	19,5±18,29	25,85±50,58	19,36±16,51	29,43±61,83	23,84±42,51	18,26±10,69	22,84±39,62	23,6±10,57	25,17±45,2	16,97±11,12	22,87±38,9
12.ay	20,19±18,59	16,62±12,11	18,67±16,64	17,58±13,42	18,28±16,24	18,21±11,8	18,07±15,42	22±17,58	18,1±16,54	18,66±12,74	18,27±15,46
Son kontrol	21,15±18,49	72,09±273,7	44,5±232,24	55,13±118,69	41,63±207,94	79,81±159,51	26,44±33,24	579,33±915,67	23,61±27,09	115,07±380,24	48,12±200,59
p	0,023		0,008		0,002		0,000		0,010		0,000

Tekrarlı ANOVA test

TARTIŞMA

Bu çalışmada CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan hormon reseptör pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanseri hastalarında hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tedavi ilişkili toksisiteler ile sağkalım üzerindeki prognostik ve prediktif rolleri kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Bulgularımız, özellikle AST ve ALT düzeylerinin trombositopeni gibi klinik açıdan anlamlı toksisitelerle ilişkili olduğunu; buna karşılık NLR ve MCV gibi parametrelerin belirli toksisitelerde sınırlı öngörü gücüne sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

CDK4/6 inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda hematolojik toksisiteler, özellikle nötropeni ve trombositopeni, literatürde en sık bildirilen yan etkiler arasında yer almaktadır. MONALEESA, PALOMA ve MONARCH çalışmaları, nötropeninin yaygın olmakla birlikte çoğunlukla yönetilebilir ve geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir (18). Ancak gerçek yaşam verilerinde toksisite profili daha heterojen olup, laboratuvar parametrelerinin toksisite öngörüsündeki rolü giderek daha fazla ilgi çekmektedir (19). Bizim çalışmamızda NLR ve MCV'nin nötropeni ve anemi açısından anlamlı kesme değerleri göstermemesi, bu parametrelerin CDK4/6 inhibitörü ilişkili erken hematolojik toksisiteleri öngörmede sınırlı bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Buna karşılık trombositopeni açısından AST ve ALT'nin anlamlı ayırt edici güce sahip olması dikkat çekicidir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile trombositopeni arasındaki ilişki, portal hipertansiyon, sitokin aracılı kemik iliği baskılanması ve ilaç metabolizmasındaki değişiklikler üzerinden açıklanmaktadır (20,21). Özellikle ribosiklib gibi hepatotoksisite potansiyeli daha belirgin olan CDK4/6 inhibitörlerinde transaminaz yüksekliği ile eş zamanlı trombosit düşüşlerinin bildirilmiş olması, bulgularımızı destekler niteliktedir (22). Bu bağlamda AST ve ALT'nin yalnızca hepatik toksisiteyi değil, aynı zamanda hematolojik toksisite riskini de yansıtan biyobelirteçler olabileceği düşünülmektedir. CDK4/6 inhibitörlerine bağlı hepatotoksisite genellikle transaminaz artışı şeklinde ortaya çıkmakta ve çoğu zaman doz kesintisi veya azaltımı gerektirmektedir (23). Bizim çalışmamızda ALT'nin trombositopeni ile ilişkili bulunması, ALT'nin klinik pratikte daha yakından izlenmesi gereken bir parametre olduğunu göstermektedir.

Genel sağkalım analizlerinde karaciğer metastazı varlığının bağımsız ve güçlü bir prognostik faktör olarak öne çıkması, önceki çalışmalarla tutarlıdır. Karaciğer metastazı, HR+/HER2− metastatik meme kanserinde agresif biyoloji, yüksek tümör yükü ve tedavi direnci ile ilişkilidir (24,25). Multivaryant analizde ER yüzdesi, Ki-67 ve NLR gibi biyolojik parametrelerin anlamlılığını kaybetmesi, metastatik yükün OS üzerindeki baskın etkisini düşündürmektedir (26).

Hastalıksız sağkalım açısından HER2 durumu, Ki-67, MCV ve karaciğer metastazı bağımsız prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Özellikle HER2 şüpheli pozitif hastalarda progresyon riskinin daha düşük bulunması, literatürde tanımlanan biyolojik heterojenite ile uyumludur. HER2 düşük veya şüpheli pozitif tümörlerin, klasik HER2 negatif gruba kıyasla farklı biyolojik davranış sergileyebileceği son yıllarda giderek daha fazla tartışılmaktadır (27,28). Ki-67'nin PFS üzerindeki olumsuz etkisi ise proliferasyon hızının tedavi direnci ve erken progresyon ile ilişkisini desteklemektedir (29).

MCV'nin PFS üzerinde bağımsız prognostik değer göstermesi, çalışmamızın dikkat çekici ve özgün bulgularından biridir. MCV artışı; kemoterapiye bağlı kemik iliği etkilenmesi, vitamin eksiklikleri ve kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (30). Son yıllarda MCV'nin çeşitli solid tümörlerde sağkalım ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar, bulgularımızı destekler niteliktedir (31). CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan hastalarda MCV'nin zaman

içinde anlamlı artış göstermesi ve progresyon riski ile ilişkili bulunması, bu parametrenin potansiyel bir kolay erişilebilir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Kaplan–Meier analizlerinde doz azaltımının OS ve PFS üzerinde olumsuz bir etki göstermemesi, literatürle uyumlu bir bulgudur. Önceki çalışmalarda, uygun doz modifikasyonlarının tedavi etkinliğini belirgin şekilde azaltmadan toksisite yönetimine olanak sağladığı gösterilmiştir (32,33). Bu durum, gerçek yaşam pratiğinde doz azaltımının güvenli bir strateji olduğunu desteklemektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak, retrospektif ve tek merkezli tasarım, seçim yanlılığı ve veri eksikliği riskini beraberinde getirmektedir. İkinci olarak, hasta sayısının sınırlı olması özellikle alt grup analizlerinin gücünü azaltmış olabilir. Üçüncü olarak, çalışmada yalnızca başlangıç ve takip laboratuvar parametreleri değerlendirilmiş olup, eşlik eden nutrisyonel durum, vitamin düzeyleri ve inflamatuvar sitokinler gibi potansiyel etkileyici faktörler analiz edilememiştir. Son olarak, CDK4/6 inhibitörleri arasında toksisite profili farklılıkları olmasına rağmen, tedavi alt gruplarına göre ayrıntılı analiz yapılamamıştır. Bu kısıtlılıklara rağmen, çalışmamız gerçek yaşam verilerine dayanan yapısı ve ayrıntılı zamansal analizleri ile literatüre önemli katkılar sunmaktadır.

SONUÇ

Bu çalışma, HR+/HER2− metastatik meme kanserinde CDK4/6 inhibitörü alan hastalarda bazı rutin hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin tedaviye bağlı toksisiteleri öngörmede sınırlı ancak seçici bir rolü olabileceğini göstermektedir. Özellikle AST ve ALT'nin trombositopeni ve doz modifikasyonu ile ilişkisi, bu parametrelerin klinik pratikte yakından izlenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (34).

Sağkalım açısından en güçlü belirleyicinin karaciğer metastazı varlığı olması, metastatik yükün ve tümör biyolojisinin laboratuvar parametrelerinden daha baskın bir prognostik etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir. Doz azaltımının OS ve PFS üzerinde olumsuz etki göstermemesi ise, uygun toksisite yönetimi ile tedavi etkinliğinin korunabileceğini destekle mektedir (35).

Sonuç olarak, CDK4/6 inhibitörü tedavisi alan HR+/HER2− metastatik meme kanserli hastalarda rutin laboratuvar parametreleri, toksisite takibi ve tedavi yönetiminde tamamlayıcı araçlar olarak değerlendirilebilir; ancak sağkalım öngörüsünde klinik ve biyolojik faktörler ön planda yer almaktadır. Daha geniş hasta popülasyonlarını içeren, prospektif ve çok merkezli çalışmalar, bu bulguların doğrulanması ve klinik uygulamaya entegrasyonu açısından gereklidir (36).

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüş olup, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 21 sayılı toplantısında alınan 995 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hastalardan ayrıca yazılı bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

Finansal Destek: Bu çalışma için herhangi bir kurum, kuruluş ya da kişiden özel bir finansal destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249. doi:10.3322/caac.21660. PMID: 33538338.
2. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. Annu Rev Med. 2011;62:233–247. doi:10.1146/annurev-med-070909-182917. PMID: 20887199.
3. O'Leary B, Finn RS, Turner NC. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(7):417–430. doi:10.1038/nrclinonc.2016.26. PMID: 27030077.
4. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 27959613.
5. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med. 2016;375(18):1738–1748. doi:10.1056/NEJMoa1609709. PMID: 27717303.

6. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3: Abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(32):3638–3646. doi:10.1200/JCO.2017.75.6155. PMID: 28968163.
7. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer (MONALEESA-2). N Engl J Med. 2022;386(10):942–950. doi:10.1056/NEJMoa2114663. PMID: 35263501.
8. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer (MONALEESA-3). N Engl J Med. 2020;382(6):514–524. doi:10.1056/NEJMoa1911149. PMID: 32053212.
9. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with HR-positive advanced breast cancer (MONALEESA-7). N Engl J Med. 2018;379(7):587–598. doi:10.1056/NEJMoa1808083. PMID: 30044998.
10. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hu C, Chia S, et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer (PALOMA-2). J Clin Oncol. 2024;42(5):417–428. doi:10.1200/JCO.23.00494. PMID: 38329938.
11. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2017;35(25):2875–2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585. PMID: 28580882.
12. Turner NC, Ro J, André F, Loi S, Verma S, Iwata H, et al. Palbociclib in hormone-receptor–positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2015;373(3):209–219. PMID: 26030518.
13. Low JL, Lim E, Bharwani L, Wong A, Wong K, Ow S, et al. Real-world outcomes from use of CDK4/6 inhibitors in the management of advanced/metastatic breast cancer. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221139678. doi:10.1177/17588359221139678. PMID: 36570409.
14. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, 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). N Engl J Med. 2016;375(20):1925–1936. doi:10.1056/NEJMoa1607303. PMID: 2795961
15. Queiroz MM, Sacardo KP, Ribeiro MF, Gadotti LL, Saddi R, de Carvalho Oliveira LJ, et al. Real-world treatment outcomes in HR+/HER2− metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors. Cancer Treat Res Commun. 2023;35:100683. doi:10.1016/j.ctarc.2023.100683. PMID: 36716534.
16. Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported outcomes in advanced breast cancer: Results from real-world clinical practice. Breast Cancer Res Treat. 2019;174(3):719–729.doi:10.1007/s10549-018-05048-9 PMID: 30649504
17. Spring LM, Wander SA, Zangardi ML, Bardia A. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: current controversies and future directions. Curr Oncol Rep. 2019;21(3):25. doi:10.1007/s11912-019-0770-5.PMID: 30854643
18. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2875–2884. doi:10.1200/JCO.2017.73.7585
19. Onesti CE, Jerusalem G. CDK4/6 inhibitors in breast cancer: differences in toxicity profiles and impact on agent choice. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2021;21(4):283–298. doi:10.1080/14737140.2021.1852934
20. Giannini EG, Borro P, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict portal hypertension. *Gut*. 2003;52(8):1200–1205. doi:10.1136/gut.52.8.1200
21. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(6):778–793. doi:10.1111/liv.13317
22. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with HR-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7). *Lancet Oncol*. 2018;19(7):904–915. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4

23. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical management of potential toxicities of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Oncologist*. 2017;22(9):1039–1048. doi:10.1634/theoncologist.2017-0142
24. Lobbezoo DJA, van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, van den Berkmortel FWPJ, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with liver metastases and other metastatic sites? *Br J Cancer*. 2015;112(5):897–903. doi:10.1038/bjc.2015.31
25. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271–3277. doi:10.1200/JCO.2009.25.9820
26. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO–ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 4). Ann Oncol. 2018;29(8):1634–1657. doi:10.1093/annonc/mdy192. PMID: 29878017.
27. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951–1962. doi:10.1200/JCO.19.02488
28. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9–20. doi:10.1056/NEJMoa2203690. PMID: 35704336.
29. Inwald EC, Klinkhammer-Schalke M, Hofstädter F, Zeman F, Koller M, Gerstenhauer M, et al. Ki-67 is a prognostic parameter in breast cancer patients: results of a large population-based cohort. *BMC Cancer*. 2013;13:297. doi:10.1186/1471-2407-13-297
30. Savage DG, Ogundipe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Etiology and diagnostic evaluation of macrocytosis. *Am J Med Sci*. 2000;319(6):343-352. PMID: 10875288
31. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009;79(3):203-208. PMID: 19202968
32. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, Masuda N, Sohn J, Andre V, et al. Management of abemaciclib-associated adverse events in MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2021;26(1):e53–e65. doi:10.1002/onco.13563
33. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, DeMichele A, Loi S, Ro J, et al. Palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER+/HER2− advanced breast cancer: detailed safety analysis. *Oncologist*. 2016;21(10):1165–1175. doi:10.1634/theoncologist.2016-0097
34. European Medicines Agency. Kisqali (ribociclib) summary of product characteristics. EMA. Updated safety section. PMID: Not applicable (regulatory reference).
35. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hu C, Chia S, et al. Overall survival with palbociclib plus letrozole in advanced breast cancer (PALOMA-2). J Clin Oncol. 2024;42(5):417–428. doi:10.1200/JCO.23.00494. PMID: 38329938.
36. Spring LM, Bardia A, Modi S. Targeting the cyclin D–CDK4/6 pathway in breast cancer: clinical implications and future directions. Oncologist. 2020;25(2):e194–e206. doi:10.1634/theoncologist.2019-0425. PMID: 31694968.