



## Palbosiklib–letrozol ve ribosiklib–letrozol kombinasyonlarının metastatik HR+ / HER2- meme kanserinde birinci basamak tedavide etkinlik ve güvenlilik açısından karşılaştırılması

*Comparison of palbociclib–letrozole and ribociclib–letrozole combinations as first-line treatment in metastatic HR+ / HER2- breast cancer*

Salih Tünbekici 

Pınar Gürsoy 

Erdem Göker 

Ege University, Faculty of Medicine, Medical Oncology, İzmir Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, hormon reseptörü (HR) pozitif ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif metastatik meme kanserli hastalarda, birinci basamak tedavi olarak kullanılan palbosiklib–letrozol ve ribosiklib–letrozol kombinasyonlarını etkinlik ve güvenlilik açısından karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma retrospektif olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanseri tanısıyla palbosiklib veya ribosiklib ile birlikte letrozol tedavisi almış 98 hasta dahil edilmiştir. Medyan takip süresi 37,5 ay olup; progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım, objektif yanıt oranı ve tedaviye bağlı toksisite değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Tüm kohortta medyan progresyonsuz sağkalım 25,0 ay olarak hesaplanmıştır. Palbosiklib grubunda medyan progresyonsuz sağkalım 25,0 ay, ribosiklib grubunda ise 27,0 ay olarak bulunmuştur; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,064$ ). Beş yıllık tahmini genel sağkalım oranları palbosiklib ve ribosiklib gruplarında sırasıyla %50 ve %52 olarak hesaplanmıştır; gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ( $p = 0,764$ ). Tüm kohortta objektif yanıt oranı %70,4 olarak bulunmuştur ve tedavi kolları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta da en sık bildirilen toksisite nötropeni olup, palbosiklib grubunda daha yüksek oranda gözlenmiştir. Ribosiklib grubunda ise non-hematolojik yan etkiler, özellikle hepatotoksisite ve döküntü, daha sık izlenmiştir.

**Sonuç:** Palbosiklib ve ribosiklib kombinasyonları, HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavide benzer etkinlik ve güvenlilik profili sergilemektedir. Gerçek yaşam verilerimize göre her iki tedavi de genel olarak iyi tolere edilmekte olup, klinik kararlarda etkinlik ve yan etki profili dikkate alınarak bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımının benimsenmesi önerilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Palbosiklib, ribosiklib, gerçek yaşam verisi, metastatik HR +/ HER2- meme kanseri, birinci basamak tedavi

### ABSTRACT

**Aim:** The aim of this study was to compare the efficacy and safety of palbociclib–letrozole and ribociclib–letrozole combinations as first-line treatment in patients with hormone receptor (HR) positive and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative metastatic breast cancer.

**Materials and Methods:** This retrospective study included 98 patients with HR positive and HER2 negative metastatic breast cancer who received palbociclib or ribociclib in combination with letrozole at

Sorumlu yazar: Salih Tünbekici  
Ege University, Faculty of Medicine, Medical Oncology, İzmir Türkiye  
E-posta: slhtnbkc@yahoo.com  
Başvuru tarihi: 22.04.2025 Kabul tarihi: 13.05.2025

Ege University Faculty of Medicine between January 1, 2018, and December 31, 2024. The median follow-up duration was 37,5 months. Progression-free survival, overall survival, objective response rate, and treatment-related toxicities were evaluated.

**Results:** The median progression-free survival in the entire cohort was 25,0 months. In the palbociclib group, the median progression-free survival was 25,0 months, while it was 27,0 months in the ribociclib group; the difference between the groups was not statistically significant ( $p = 0,064$ ). The estimated 5-year overall survival rates were 50% in the palbociclib group and 52% in the ribociclib group, with no significant difference observed between the groups ( $p = 0,764$ ). The objective response rate in the overall cohort was 70,4%, with no statistically significant difference between treatment arms. The most commonly reported toxicity in both groups was neutropenia, which was observed at a higher rate in the palbociclib group. In contrast, non-hematologic adverse events, particularly hepatotoxicity and rash, were more frequently observed in the ribociclib group.

**Conclusion:** Palbociclib and ribociclib combinations demonstrate similar efficacy and safety profiles as first-line treatments in patients with HR positive / HER2 negative metastatic breast cancer. Based on our real-world data, both regimens appear to be well tolerated. A personalized treatment approach, taking into account both efficacy and toxicity profiles, is recommended to guide clinical decision-making.

**Keywords:** Palbociclib, ribociclib, real-world data, metastatic HR+ / HER2- breast cancer, first-line treatment

## GİRİŞ

Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen malignite olup, her yıl 2 milyondan fazla yeni vaka tanı almaktadır (1). Hastaların yaklaşık %5 ila %10'u tanı anında de novo metastatiktir; erken evrede tanı alan hastalarda da zamanla ileri evre veya metastatik hastalık gelişebilmektedir (2). Meme kanseri; östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ekspresyonuna göre sınıflandırılan, moleküler düzeyde heterojen bir malignitedir. Bu biyobelirteçlerin varlığı hem tedavi seçiminde hem de hastalığın seyri üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Hormon reseptörü pozitif (HR) meme kanseri, tüm olguların yaklaşık %65'ini oluşturmaktadır (3).

Bu hasta grubu, endokrin tedaviye (ET) duyarlı kabul edilmekte olup; özellikle viseral tutulumu olmayan ve tümör biyolojisi daha az agresif olan hastalarda, metastatik evrede dahi uzun sağkalım süreleri ve daha iyi prognoz ile karakterizedir (4-6). Ancak, bu olumlu yanıt profiline rağmen, neredeyse tüm hastalarda zamanla ET'ye karşı direnç gelişmektedir (7).

Siklin bağımlı kinaz 4/6 (CDK4/6) ve retinoblastoma (Rb) yollarındaki bozulmalar, HR pozitif meme kanserinde ET'ye karşı gelişen direncin temel biyolojik mekanizmalarından biridir. CDK4/6 inhibitörleri, siklin D1-CDK4/6 kompleksinin aktivitesini engelleyerek Rb tümör baskılayıcı proteininin fosforilasyonunu durdurur. Bu etki, hücre döngüsünün G1 fazından S fazına

geçişini bloke ederek tümör hücre proliferasyonunu sınırlar (8, 9). Benzer şekilde, östrojen sinyal yollarının baskılanmasının da CDK4 ve CDK6 aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu bulgular, ET'lerin CDK4/6 inhibitörleri ile kombinasyon halinde kullanılmasının biyolojik temelini desteklemektedir (10).

HR pozitif, HER2 negatif metastatik meme kanserinde birinci basamakta standart tedavi, ET ile CDK4/6 inhibitörlerinin kombinasyonudur. ET; tamoksifen, fulvestrant veya letrozol, anastrozol ya da eksemestan gibi aromataz inhibitörlerinden biriyle uygulanmaktadır (11). Bu tedavi seçeneği kapsamında ruhsatlandırılmış CDK4/6 inhibitörleri arasında palbosiklib, ribosiklib ve abemaciclib yer almaktadır.

PALOMA-2, MONALEESA-2 ve MONARCH-3 adlı faz III randomize çalışmalarda bu ajanların, progresyonsuz sağkalım (PSK) açısından benzer ve istatistiksel olarak anlamlı fayda sağladığı gösterilmiştir. Bildirilen PSK süreleri; palbosiklib ile 27,6 ay (hazard oranı [HO]: 0,563; %95 güven aralığı [GA]: 0,461-0,687) (12, 13), ribosiklib ile 25,3 ay (HO: 0,568; %95 GA: 0,457-0,704) (14, 15) ve abemaciclib ile 28,2 ay (HO: 0,540; %95 GA: 0,418-0,698) (16) olarak saptanmıştır.

Genel sağkalım (GSK) açısından değerlendirildiğinde ise yalnızca ribosiklib, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir avantaj sağlamıştır (medyan GSK: 63,9 ay; HO: 0,76; %95 GA: 0,63-0,93) (17). Abemaciclib ile medyan 66,8 ay gibi sayısal olarak daha uzun bir GSK elde edilmiş olsa da (HO: 0,804; %95 GA:

0,637–1,015), bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (18). Palbosiklib ise GSK üzerinde anlamlı bir katkı göstermemiştir (medyan GSK: 53,9 ay; HO: 0,956; %95 GA: 0,777–1,177) (19).

Her üç ajan da PSK açısından benzer sonuçlar vermiş olsa da GSK açısından yalnızca ribosiklib anlamlı bir üstünlük göstermiştir. CDK4/6 inhibitörü seçiminde hâlen hastanın genel durumu, yan etki profili, ilaç etkileşimleri ve hekimin klinik deneyimi gibi faktörler belirleyici olmaktadır. Bu ajanları doğrudan karşılaştıran randomize bir çalışma ise bulunmamaktadır. Bu çalışmada, metastatik HR pozitif / HER2 negatif meme kanserinde birinci basamak tedavide palbosiklib-letrozol ve ribosiklib-letrozol kombinasyonlarının etkinliğini ve güvenliğini karşılaştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında küratif rezeksiyon şansı olmayan veya metastatik HR pozitif / HER2 negatif meme kanseri tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız, 6 Mart 2025 tarihinde Ege Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 25-3T/14 karar numarası ile onaylandı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak tasarlandı ve yürütüldü.

Histopatolojik olarak doğrulanmış ER ve/veya PR pozitif, HER2 negatif; küratif rezeksiyon şansı olmayan veya metastatik meme kanseri tanısı almış, letrozol ile birlikte ribosiklib veya palbosiklib tedavisi almış, 18 yaşından büyük ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skoru  $\leq 2$  olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. CDK4/6 inhibitörü tedavisinden önce metastatik hastalık için kemoterapi almış olan hastalar çalışmaya dâhil edilirken; CDK4/6 inhibitörü tedavisinden önce metastatik hastalık için ET almış olan hastalar ile tedaviye bağlı yan etki verilerine ulaşılamayan hastalar çalışmada dışlanmıştır.

Hastalar, birinci basamak tedavi olarak letrozol ile birlikte palbosiklib veya ribosiklib tedavisi almıştır. Palbosiklib, 28 günlük tedavi döngüsünün ilk 21 günü boyunca günde 125 mg dozda oral yolla uygulanmış, ardından 7 gün tedaviye ara verilmiştir. Ribosiklib ise benzer şekilde, 28 günlük döngünün ilk 21 günü boyunca günde 600 mg dozda oral yolla uygulanmış ve sonrasında 7 günlük ara verilmiştir. Letrozol ise tedavi süresince

sürekli olarak, günde 2,5 mg dozda oral yolla uygulanmıştır. Premenopozal veya perimenopozal kadınlarda, endokrin tedaviye başlamadan önce güncel klinik kılavuzlara uygun olarak luteinize edici hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonisti ile over fonksiyonu baskılanmıştır.

CDK4/6 inhibitörü başlanmadan önce tüm hastalara tam kan sayımı (CBC) ve biyokimya testleri yapılmıştır; tedavi süresince her döngü öncesinde CBC testi tekrarlanmıştır, gerekli görüldüğünde biyokimya testleri de yenilenmiştir. Ribosiklib tedavisine başlanmadan önce elektrokardiyografi (EKG) çekilmiş; klinik gereklilik durumunda tedavi süresince EKG tekrarlanmıştır. Radyolojik değerlendirme, tedavi öncesinde bilgisayarlı tomografi veya pozitron emisyon tomografisi ile yapılmış; tedavi süresince ise her 3–6 döngüde bir tekrar edilmiştir.

Hastaların tedavi yanıtı, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) versiyon 1.1'e göre değerlendirilmiştir. Hastalık kontrol oranı (HKO), tam yanıt (TY), kısmi yanıt (KY) veya stabil hastalık (SH) elde edilen hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır. Objektif yanıt oranı (OYO) ise tedaviye KY veya TY ile yanıt veren hastaların oranı olarak tanımlanmıştır.

GSK, tedavi başlangıcından ölüme kadar geçen süre; PSK ise tedavi başlangıcından hastalık progresyonuna veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Takip süresi sonunda GSK ve PSK açısından olay yaşamayan hastalar sansürlenmiş olarak kabul edilmiştir.

Kategorik değişkenler, hasta sayısı ve her bir kategorideki hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır; tedavi grupları arasındaki istatistiksel farkları değerlendirmek için Ki-kare testi veya Fisher testi kullanılmıştır. PSK ve GSK eğrilerinin analizinde Kaplan-Meier yöntemi kullanılmıştır ve gruplar arasındaki sağkalım farklarını karşılaştırmak için log-rank testi uygulanmıştır.

GSK ile değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde Cox regresyon modeli kullanılmıştır. %95 GA'nda HO'ları hesaplanmıştır. Tüm testlerde p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm analizler SPSS yazılımının 25. versiyonu kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmamıza, 1 Ocak 2018 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tedavi edilen, HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanseri tanısı almış toplam 98 hasta dâhil edildi. Ocak 2018 ile Aralık 2024 tarihleri arasındaki takip süresince, medyan takip süresi 37,5 ay olarak hesaplandı (95% GA: 23,0–44,0).

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de sunulmuştur. Her iki grubun temel özellikleri benzerdir. Tüm kohortun %96'sı kadın hastalardan oluşmaktaydı; bunların %82,9'u postmenopozal, %17,1'i premenopozal veya perimenopozal idi. Medyan yaş 56 idi (dağılım: 26–82). Viseral metastazı olan hasta oranı, yalnızca kemik metastazı olan hasta oranı ve santral sinir sistemi metastazı olan hasta oranı sırasıyla %53,4, %40,8 ve %4,1 olarak saptandı.

Metastatik hastalık için birinci basamak tedavi olarak CDK4/6 inhibitörü + letrozol kombinasyonu alan hastaların oranı %91,8 iken; tedavi öncesinde kemoterapi almış olanların oranı %8,2 idi. Veri kesim tarihi itibarıyla 81 hastada (%82,6) progresyon ve 31 hastada (%31,6) ölüm kaydedildi. Tüm kohortta medyan PSK 25,0 ay olarak hesaplandı (95% GA: 23,7–26,3). Palbosiklib + letrozol grubunda medyan PSK 25,0 ay (95% GA: 22,7–27,2), ribosiklib + letrozol grubunda ise 27,0 ay (95% GA: 24,9–29,0) olarak saptandı. Gruplar arasında PSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,064$ ; Şekil-1).

Veri kesim tarihinde GSK verileri henüz olgunlaşmamıştı; palbosiklib grubunda 15 (%33,3), ribosiklib grubunda ise 16 (%30,1) ölüm kaydedildi. On iki, otuz altı ve altmış aylık tahmini sağkalım oranları sırasıyla palbosiklib grubunda %93, %67 ve %50; ribosiklib grubunda ise %94, %70 ve %52 olarak hesaplandı. Gruplar arasında GSK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p = 0,764$ ; Şekil-2).

Tüm kohortta OYO %70,4 idi. OYO, palbosiklib grubunda %71,1, ribosiklib grubunda ise %69,8 olarak bulundu. Yanıt oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p = 0,840$ ).

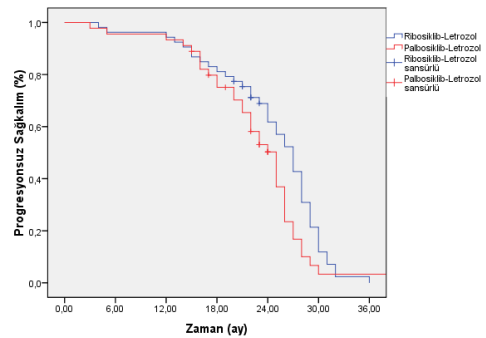
Tek değişkenli analizde, CDK4/6 inhibitörlerinin etkinliğinin her iki tedavi grubunda benzer olduğu ve GSK'nin yaş, kemik veya viseral metastaz varlığı ya da menopoz durumu ile ilişkili olmadığı görüldü. Ancak iyi performans durumuna sahip (ECOG PS 0–1) hastalarda GSK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun bulundu ( $p =$

0,018). Yapılan tek değişkenli analizlerde GSK ile anlamlı ilişki gösteren herhangi bir değişken bulunmamıştır. Bu nedenle çok değişkenli analiz yapılmamıştır.

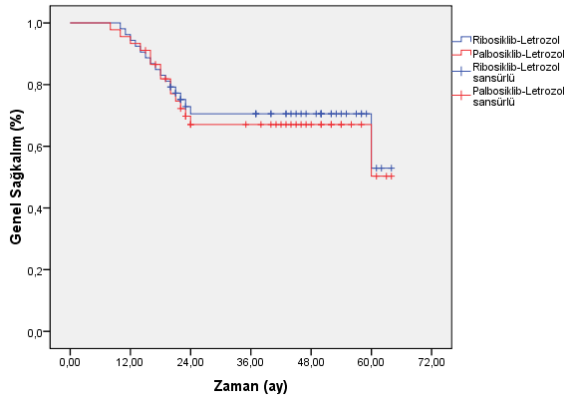
Herhangi bir yan etki 80 hastada (%81,6) gözlenmiş olup, 52 hastada (%53,1) ise derece 3 veya üzeri toksisite bildirilmiştir. Her iki tedavi kolunda da derece 3–4 toksisiteler saptanmıştır. Ribosiklib + letrozol grubunda non-hematolojik toksisiteler arasında en sık bildirilen yan etki hepatotoksisite (%9,4) olup, bunu döküntü (%7,5) ve halsizlik/yorgunluk (%5,7) izlemiştir. Aynı grupta bulantı/kusma ve stomatit olguları da sırasıyla %1,9 oranında gözlenmiştir. Palbosiklib + letrozol grubunda ise non-hematolojik toksisiteler daha düşük oranda raporlanmıştır (Tablo-2).

Hematolojik toksisiteler açısından değerlendirildiğinde, nötropeni her iki grupta da en sık karşılaşılan yan etki olmuş; ancak palbosiklib kolunda daha yüksek oranda saptanmıştır (%44,4 vs. %28,7). Anemi ve trombositopeni oranları iki grup arasında benzer düzeyde bulunmuştur. Ancak febril nötropeni olguları yalnızca palbosiklib + letrozol grubunda gözlenmiş ve daha sık raporlanmıştır (%4,4 vs. %0). Bu bulgular, palbosiklib tedavisinin hematolojik toksisite açısından daha belirgin risk taşıyabileceğini düşündürmektedir.

Tedavi sürecinde 40 hastada (%40,8) tedavi ertelenmiş, 30 hastada (%30,6) doz azaltımı yapılmış ve yalnızca 3 hastada (%3,1) tedavi kalıcı olarak kesilmiştir. Kalıcı tedavi kesilmesi, ribosiklib + letrozol kolunda iki hastada gerçekleşmiş olup; bir hasta 4. derece döküntü, diğer hasta ise tekrarlayan 3. derece hepatotoksisite nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Palbosiklib + letrozol grubunda ise bir hastada tekrarlayan nötropenik ateş nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır.



Şekil-1. Progresyonsuz Sağkalım



**Şekil-2.** Genel Sağkalım

**Tablo-1.** Hastaların bazal özellikleri

	Ribosiklib + Letrozol (n=53)	Palbosiklib + Letrozol (n=45)	p
Yaş	55 (26-78)	58 (37-82)	0,058
Menopoz durumu			0,681
Premenopozal-perimenopozal	10 (18,8)	10 (22,2)	
Postmenopozal	43 (81,2)	35 (77,8)	
Cinsiyet			0,867
Erkek	2 (3,6)	2 (4,4)	
Kadın	51 (96,4)	43 (95,6)	
ECOG PS			0,641
PS 0-1	48 (90,6)	41 (91,1)	
PS 2	5 (9,4)	4 (8,9)	
Tedavi başlangıcında hastalık durumu			0,598
Nüks	24 (45,3)	18 (40)	
De novo metastatik	29 (54,7)	27 (60)	
Metastaz bölgeleri			
Viseral	30 (56,6)	25 (55,5)	0,917
İzole kemik	22 (41,5)	20 (44,4)	0,770
Santral sinir sistemi	2 (3,6)	2 (4,4)	0,867
Metastatik hastalık için CDK4/6 inhibitörü + letrozol tedavisinden önce kemoterapi uygulandı mı			0,579
Evet	5 (9,4)	3 (6,7)	
Hayır	48 (90,6)	42 (93,3)	

\*ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group, Performans Statüsü

†CDK4/6: Siklin Bağımlı Kinaz 4/6

**Tablo-2 .** Tedavi Rejimlerine Göre Derece 3-4 Toksikite

Toksikite	Ribosiklib-Letrozol (n=53) Derece 3-4	Palbosiklib-Letrozol (n=45) Derece 3-4
Non-Hematolojik Toksikite		
Halsizlik/yorgunluk	3 (5,7%)	0 (0%)
Bulantı/kusma	1 (1,9%)	0 (0%)
Stomatit	1 (1,9%)	0 (0%)
Hepatotoksikite	5 (9,4%)	0 (0%)
Döküntü	4 (7,5%)	0 (0%)
Hematolojik Toksikite		
Anemi	2 (3,7%)	2 (4,4%)
Nötropeni	15 (28,7%)	20 (44,4%)
Trombositopeni	1 (1,9%)	1 (2,2%)
Febril nötropeni	0 (0%)	2 (4,4%)

## TARTIŞMA

CDK4/6 inhibitörleri, HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserinde ET ile birlikte birinci veya ikinci basamakta yaygın olarak kullanılan hedefe yönelik ajanlardır. Bu tedavi yaklaşımı, metastatik hastalığın yönetiminde son yıllarda önemli bir paradigma değişikliği yaratmış ve klinik sonuçlarda anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (20). Bu çalışma, ülkemizde geri ödeme kapsamında bulunan palbosiklib ve ribosiklibin gerçek yaşam koşullarındaki etkinliğini ve güvenlik profilini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir CDK4/6 inhibitörünün diğerine üstünlüğünü doğrudan karşılaştıran randomize kontrollü çalışmaların bulunmaması nedeniyle, tedavi seçiminde karar büyük ölçüde hekimlerin klinik deneyimlerine, yan etki profillerine ve hasta özelliklerine dayanmaktadır. Bu nedenle, gerçek yaşam verilerine dayanan karşılaştırmalı analizler, bu belirsizliğin giderilmesine katkı sunmakta ve randomize kontrollü çalışmaların verilerini tamamlayıcı nitelikte bilgi sağlamaktadır.

Letrozol ile palbosiklib veya letrozol ile ribosiklibin birinci basamakta kullanımını değerlendiren temel faz III çalışmalar olan PALOMA-2 ve MONALEESA-2'nin uzun süreli takip verileri (sırasıyla medyan 7,5 ve 6,6 yıl) sonucunda GSK verileri yakın zamanda yayımlanmıştır (17, 19). PALOMA-2 çalışmasında palbosiklib ve letrozol kolunda medyan GSK 53,9 ay (95% GA: 49,8–60,8), letrozol monoterapi kolunda ise 51,2 ay (95% GA: 43,7–58,9) olarak bildirilmiş, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (HO = 0,956; 95% GA: 0,777–1,177; p = 0,3378). MONALEESA-2 çalışmasında ise ribosiklib ve letrozol kolu, letrozol monoterapisine göre anlamlı GSK avantajı sağlamış ve medyan GSK sırasıyla 63,9 ay (95% GA: 52,4–71,0) ve 51,4 ay (95% GA: 47,2–59,7) olarak raporlanmıştır (HO = 0,76; 95% GA: 0,63–0,93; p = 0,008).

PALOMA-2 çalışmasında palbosiklib ve letrozol kombinasyonunun GSK'a katkısı gösterilemezken, ribosiklib ve letrozol kombinasyonu MONALEESA-2 çalışmasında belirgin GSK avantajı sağlamıştır. Uzmanlar, PALOMA-2 çalışmasındaki GSK verilerinin dikkatle yorumlanması gerektiğini, çünkü çalışmada veri kaybı ve sansürleme oranlarının yüksek ve dengesiz olduğunu (deney grubunda %13, kontrol grubunda %21) vurgulamaktadır.

Prospektif, gözlemsel ve çok merkezli bir çalışma da 623 HR pozitif /HER2 negatif metastatik meme

kanserli hasta birinci basamakta palbosiklib + ET (n=388) veya ribosiklib + ET (n=235) tedavisi almıştır. Palbosiklib kolunda hastaların %65'i ET olarak aromataz inhibitörü almıştır, ribosiklib kolunda ise hastaların %71'i ET olarak aromataz inhibitörü almıştır. Palbosiklib kolu ve ribosiklib kolu arasında PSK açısından fark saptanmamıştır (medyan PSK: 26,7 ay [23,6–30,7] vs. 27,0 ay [21,1–30,4]; HO: 1,01 [0,80–1,27]). Benzer şekilde GSK açısından da anlamlı fark bulunmamıştır (medyan GSK: 42,4 ay [38,8–50,3] vs. 49,3 ay [36,9–Medyana ulaşılammış]; HO: 0,96 [0,71–1,28]) (21).

Yakın tarihli retrospektif bir çalışmada, palbosiklib veya ribosiklib ile aromataz inhibitörü kombinasyonunun birinci basamakta uygulandığı postmenopozal HR pozitif/ HER2 negatif metastatik meme kanserli hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmaya 152 hasta dahil edilmiştir ve medyan 49,8 aylık takip verileri analiz edilmiştir; palbosiklib ve ribosiklib grupları arasında PSK (23,9 aya karşı 19,8 ay; p = 0,60) ve GSK (49,5 aya karşı 40,4 ay; p = 0,94) açısından anlamlı fark saptanmamıştır (22).

Premenopozal, HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserli hastalarda CDK4/6 inhibitörlerinin birinci basamaktaki etkinliğini değerlendiren tek faz 3 çalışma MONALEESA-7'dir (23); palbosiklibe ilişkin veriler ise halen sınırlıdır. Yıldırım ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çok merkezli, retrospektif ve gerçek yaşam verisine dayalı çalışmada, 319 premenopozal HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserli hasta değerlendirilmiştir (24). Birinci basamakta palbosiklib veya ribosiklib içeren kombinasyon tedavisi alan hastalarda medyan PSK sırasıyla 26,83 ay ve 29,86 ay olarak raporlanmıştır; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,924). Bu çalışma CDK4/6 inhibitörlerinin gerçek yaşamda da premenopozal HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserli hastalarda etkin olduğunu göstermiştir.

Öte yandan, erkeklerde meme kanseri kadınlara kıyasla oldukça nadir görüldüğünden, metastatik HR pozitif / HER2 negatif erkek meme kanserli hastalarda CDK4/6 inhibitörlerinin etkinliğine ve güvenliğine ilişkin literatürdeki veriler son derece sınırlıdır. Yıldırım ve arkadaşlarının bir diğer çok merkezli gerçek yaşam çalışmasında, CDK4/6 inhibitörleri ile tedavi edilen 25 metastatik erkek meme kanserli hasta değerlendirilmiştir (25). Bu çalışmada OYO %60 olarak bildirilmiş; medyan

PSK ise tüm kohortta 20,6 ay olarak hesaplanmıştır. Bulgular, CDK4/6 inhibitörlerinin yalnızca kadın hastalarda değil, aynı zamanda ileri evre erkek meme kanserinde de etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu, özellikle birinci basamakta kombinasyon tedavilerinin uygulanabilirliğini desteklemektedir.

Kahraman ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği gerçek yaşam verisine dayalı çalışmada, 600 HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserli hasta analize dahil edilmiştir (26). Tüm kohortun %99'unu kadın hastalar oluştururken, bunların %73,2'si postmenopozal, %26,8'i ise pre- veya perimenopozal idi. Medyan takip süresi 10,8 ay (95% GA: 9,9–11,5) olarak bildirilmiştir. Tüm kohortta medyan PSK 27,96 ay (95% GA: 19,1–36,8) olup, kadın hastalar arasında palbosiklib + letrozol grubunda medyan PSK 21,35 ay (95% GA: 9–33,7), ribosiklib + letrozol grubunda ise 27,96 ay (95% GA: 14,46–41,45) olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0,953$ ). Veri kesim tarihinde GSK verileri henüz olgunlaşmamış olmakla birlikte, tahmini sağkalım oranları palbosiklib alan hastalarda 12, 36 ve 60. aylarda sırasıyla %94, %61 ve %52; ribosiklib alan hastalarda ise %91, %74 ve %58 olarak hesaplanmıştır. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,252$ ). Tüm kohortta OYO %71,7 olup, palbosiklib + letrozol grubunda OYO %73,9, ribosiklib + letrozol grubunda ise %69,8 olarak bildirilmiştir. Herhangi bir yan etki bildirilen hasta oranı %75,8 iken, bu olguların %47,3'ünde derece 3 ve üzeri toksisite gözlenmiştir. En sık görülen derece 3 ve üzeri yan etki ise nötropeni olarak tanımlanmıştır.

Bizim çalışmamızda, medyan takip süresi 37,5 ay olarak hesaplanmıştır. Tüm kohortta medyan PSK 25,0 ay olarak bulunmuştur; palbosiklib + letrozol grubunda 25,0 ay, ribosiklib + letrozol grubunda ise 27,0 ay olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0,064$ ) ve bu değerler literatürle uyumludur. GSK verileri henüz

olgunlaşmamış olmakla birlikte, 5 yıllık tahmini sağkalım oranları palbosiklib grubunda %50, ribosiklib grubunda %52 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p = 0,764$ ). Bu veriler literatürdeki gerçek yaşam verileriyle uyumludur. Yan etki profili açısından değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızda da en sık gözlenen derece 3 ve üzeri yan etki nötropeni olup palbosiklib grubunda daha sık izlenmiştir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları, tek merkezli ve retrospektif tasarıma sahip olmasıdır. Bu durum, hasta seçimi ve tedavi kararlarında yanlılık oluşma riskini beraberinde getirmiş olabilir. Ayrıca, yan etkilerin geriye dönük olarak hasta dosyalarından elde edilmesi, bu olayların eksik bildirilmesine yol açmış olabilir.

## SONUÇ

Bu çalışmada, HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserinde birinci basamak tedavi olarak palbosiklib + letrozol ve ribosiklib + letrozol kombinasyonlarının etkinliği ve güvenliği gerçek yaşam verileri temelinde karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubunda da PSK ve GSK açısından anlamlı fark saptanmamış, tedavi etkinliği benzer bulunmuştur. OYO ve toksisite profilleri de benzer düzeyde saptanmıştır. Nötropeni, her iki grupta da en sık bildirilen derece 3 ve üzeri yan etki olup, palbosiklib grubunda daha sık izlenmiştir. Bulgularımız, palbosiklib ve ribosiklib tedavilerinin HR pozitif / HER2 negatif metastatik meme kanserli hastalarda birinci basamakta benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğunu göstermekte olup, bu sonuçlar literatürdeki faz III çalışmalar ve geniş ölçekli gerçek yaşam verileri ile uyumludur. Bu alanda CDK4/6 inhibitörlerini doğrudan karşılaştıran randomize çalışmaların bulunmaması nedeniyle, elde ettiğimiz gerçek yaşam verilerinin tedavi seçimine yönelik klinik karar süreçlerine yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar aralarında çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, Kramer JL, Newman LA, Minihan A, et al. Breast cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2022;72(6):524-41.

3. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2019;69(6):438-51.
4. Committee EG. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines: ESMO; 2023 [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer/early-breast-cancer>].
5. Bertho M, Fraisse J, Patsouris A, Cottu P, Arnedos M, Pérol D, et al. Real-life prognosis of 5041 bone-only metastatic breast cancer patients in the multicenter national observational ESME program. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2021;13:1758835920987657.
6. Lee SJ, Park S, Ahn HK, Yi JH, Cho EY, Sun JM, et al. Implications of bone-only metastases in breast cancer: favorable preference with excellent outcomes of hormone receptor positive breast cancer. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2011;43(2):89-95.
7. Nardone A, De Angelis C, Trivedi MV, Osborne CK, Schiff R. The changing role of ER in endocrine resistance. *The Breast*. 2015;24:S60-S6.
8. Ding L, Cao J, Lin W, Chen H, Xiong X, Ao H, et al. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(6):1960.
9. Kasten MM, Giordano A. pRb and the cdk's in apoptosis and the cell cycle. *Cell Death & Differentiation*. 1998;5(2):132-40.
10. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, et al. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Research*. 2009;11:1-13.
11. Reinert T, Barrios CH. Optimal management of hormone receptor positive metastatic breast cancer in 2016. *Therapeutic advances in medical oncology*. 2015;7(6):304-20.
12. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England journal of medicine*. 2016;375(20):1925-36.
13. Rugo H, Finn R, Diéras V, Ettl J, Lipatov O, Joy A, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. *Breast cancer research and treatment*. 2019;174:719-29.
14. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England journal of medicine*. 2016;375(18):1738-48.
15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(7):1541-7.
16. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im S-A, Awada A, Forrester T, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ breast cancer*. 2019;5(1):5.
17. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Hart L, et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022;386(10):942-50.
18. Goetz M, Masakazu T, Huober J, editors. MONARCH 3: final overall survival results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor as first-line therapy in patients with HR+, HER2-advanced breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2023.
19. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im S-A, Gelmon KA, et al. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+ LET) versus placebo plus letrozole (PBO+ LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2-ABC): Analyses from PALOMA-2. *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
20. Abraham J, Coleman R, Elias A, Holmes FA, Kalinsky K, Kittaneh M, et al. Use of cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitors for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative, metastatic breast cancer: a roundtable discussion by The Breast Cancer Therapy Expert Group (BCTEG). *Breast cancer research and treatment*. 2018;171:11-20.

21. Thill M, Zahn MO, Welt A, Nusch A, Zaiss M, Engelken K, et al. Head-to-head comparison of palbociclib and ribociclib in first-line treatment of HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer with real-world data from the OPAL registry. *International Journal of Cancer*. 2025;156(9):1770-82.
22. Tang H, De Souza K, Ahmad O, Shafiq T, Khan S, Anand A, et al. Palbociclib or Ribociclib with Aromatase Inhibitor in Post-menopausal Women with ER+/HER2–Advanced Breast Cancer? Real-world Overall Survival Evidence. *Clinical Oncology*. 2023;35(6):e420.
23. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *New England journal of medicine*. 2019;381(4):307-16.
24. Yildirim HC, Kapar C, Koksall B, Seyyar M, Sancı PC, Guliyev M, et al. Efficacy of first-line CDK 4-6 inhibitors in premenopausal patients with metastatic breast cancer and the effect of dose reduction due to treatment-related neutropenia on efficacy: a Turkish Oncology Group (TOG) study. *Journal of Chemotherapy*. 2025;37(1):69-75.
25. Yıldırım HÇ, Mutlu E, Chalabiyev E, Özen M, Keskinç M, Ön S, et al. Clinical outcomes of cyclin-dependent kinase 4–6 (CDK 4–6) inhibitors in patients with male breast cancer: a multicenter study. *The Breast*. 2022;66:85-8.
26. Kahraman S, Erul E, Seyyar M, Gumusay O, Bayram E, Demirel BC, et al. Treatment efficacy of ribociclib or palbociclib plus letrozole in hormone receptor-positive/HER2-negative metastatic breast cancer. *Future Oncology*. 2023;19(10):727-36.