

Razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih ribociklibom i palbociklibom uz inhibitore aromataze ili fulvestranta

Ivandić, Vinko

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:594692>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-01**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Vinko Ivandić

**RAZLIKA U VREMENU DO
PROGRESIJE BOLESTI KOD
BOLESNICA S METASTATSKIM
HORMONSKI OVISNIM RAKOM
DOJKE LIJEČENIH RIBOCIKLIBOM I
PALBOCIKLIBOM UZ INHIBITORE
AROMATAZE ILI FULVESTRANT**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA

Vinko Ivandić

**RAZLIKA U VREMENU DO
PROGRESIJE BOLESTI KOD
BOLESNICA S METASTATSKIM
HORMONSKI OVISNIM RAKOM
DOJKE LIJEČENIH RIBOCIKLIBOM I
PALBOCIKLIBOM UZ INHIBITORE
AROMATAZE ILI FULVESTRANT**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.

Rad ima 35 stranica, 16 tablica i 3 slike.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Anatomija dojke..... | 1 |
| 1.1.1. Venska odvodnja i limfna drenaža dojke..... | 1 |
| 1.2. Epidemiologija raka dojke | 2 |
| 1.2.1. Program probira | 2 |
| 1.3. Etiologija raka dojke..... | 3 |
| 1.4. Patologija | 3 |
| 1.5. Dijagnostika..... | 4 |
| 1.6. Liječenje | 5 |
| 1.6.1. Liječenje lokalne bolesti | 5 |
| 1.6.2. Liječenje hormonski ovisne metastatske bolesti..... | 6 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA..... | 8 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 9 |
| 3.1. Ustroj studije..... | 9 |
| 3.2. Ispitanici | 9 |
| 3.3. Metode | 9 |
| 3.4. Statističke metode..... | 10 |
| 4. REZULTATI..... | 11 |
| 4.1. Opća obilježja bolesnica | 11 |
| 4.2. Prva linija liječenja metastatske bolesti | 17 |
| 4.2.1. Vrijeme do progresije | 17 |
| 4.2.2. Nuspojave | 22 |
| 5. RASPRAVA..... | 23 |
| 6. ZAKLJUČAK | 28 |
| 7. SAŽETAK..... | 29 |
| 8. SUMMARY | 30 |
| 9. LITERATURA..... | 31 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 35 |

POPIS KRATICA

AC – doksorubicin, ciklofosamid

ATM – od engl. *ataxia telangiectasia mutated*, mutiran u teleangiektatičnoj ataksiji

BRCA – od engl. *breast cancer gene*, gen raka dojke

CDK4/6 – od engl. *cyclin-dependent kinases*, ciklin-ovisne kinaze 4 i 6

CMF – ciklofosamid, metotreksat, 5-fluorouracil

CT – od engl. *computed tomography*, kompjutorizirana tomografija

EC – epirubicin, ciklofosamid

EKG – elektrokardiogram

FAC – 5-fluorouracil, doksorubicin, ciklofosamid

FEC – 5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosamid

HER2 – od engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, receptor za humani epidermalni faktor rasta 2

LHRH – od engl. *luteinizing hormone-releasing hormone*, hormon koji stimulira luteinizacijski hormon

NST – od engl. *no-special type*, nespecificirani tip

PET – od engl. *positron emission tomography*, pozitronska emisijska tomografija

PIK3CA – engl. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha*

PTEN – engl. *phosphatase and tensin homolog*

Rb – retinoblastomski protein

TP53 – tumorski protein 53

1. UVOD

1.1. Anatomija dojke

Dojka je parni organ koji se sastoji od mliječne žlijezde, vezivne strome i masnog tkiva. Omeđena je parasternalnom linijom medijalno i srednjom aksilarnom linijom lateralno, a po visini se prostire između drugog i šestog rebra (1). Mišićnu podlogu čine joj najvećim dijelom veliki te mali pektoralni mišić. Mliječna žlijezda modificirana je žlijezda znojnica, dijeli se na žljezdane režnjeve, lobuse, kojih broji od 15 do 25. Susjedni režnjevi odvojeni su režnjevima masnog tkiva. Svaki režanj ima vlastiti izvodni kanal, *ductus lactiferus*, a pojedini kanali konvergiraju iz režnjeva prema bradavici gdje se otvaraju, a neposredno prije proširuju se čineći zatone, *sinus lactiferi* (2).

1.1.1. Venska odvodnja i limfna drenaža dojke

Venska odvodnja dojke dijeli se na skupinu površinskih vena, koje se najvećim dijelom ulijevaju u unutarnje torakalne vene, i dubokih vena koje slijede tijek arterija. Površinske vene obilno anastomoziraju ispod areole tvoreći *plexus venosus areolaris* (1).

Limfa dojke otječe iz dubine dojke interlobularnim limfnim žilama prema areoli gdje tvori subareolarni limfni splet iz kojeg limfa otječe u pektoralnu skupinu aksilarnih limfnih čvorova. Limfa medijalnih dijelova otječe u parasternalne, infraklavikularne i supraklavikularne limfne čvorove, a moguće su i anastomoze s limfnim vodovima kontralateralne dojke. Limfa iz lateralnih dijelova dojke, kao i iz medijalnih dijelova, otječe u infraklavikularne i supraklavikularne limfne čvorove, te u interpektoralne i aksilarne limfne čvorove (1, 2).

Limfna drenaža i venska odvodnja dojke najvažniji su putevi diseminacije raka dojke. Aksilarni limfni čvorovi primaju oko 75 % limfne drenaže dojke. U masnom tkivu aksile, ispod aksilarne fascije, smješteno je od 20 do 30 aksilarnih limfnih čvorova. Najčešće su mjesto regionalnih metastaza raka dojke. Zbog povezanosti infraklavikularnih i supraklavikularnih limfnih čvorova, kao i povezanosti limfnih čvorova aksile i vrata, presadnice se mogu razviti u supraklavikularnim limfnim čvorovima, kontralateralnoj dojci i u trbušnoj šupljini (2).

1.2. Epidemiologija raka dojke

Najčešća maligna bolest u žena je rak dojke. Jedna od sedam žena srednje dobi nalazi se u riziku od razvoja raka dojke tijekom života. Bolest se češće pojavljuje u zemljama Zapada, a znatno rjeđe na Dalekom istoku, osobito u Japanu. Japanski migranti u Sjedinjenim Američkim Državama s vremenom dostižu rizik jednak domicilnom stanovništvu, što upućuje na postojanje nepoznatog okolišnog čimbenika (3).

Rak dojke najčešće je dijagnosticirani rak 2020. godine s ukupnim brojem od 2,3 milijuna (11,7 %) novih slučajeva širom svijeta. U ženskoj populaciji to čini udio od 24,5 % svih malignih bolesti te vodeći uzrok smrti s približno 685 000 (15,5 %) smrti od raka (4). Procjenjuje se da će do 2040. godine, kao rezultat povećanja populacije i starenja stanovništva, broj novih slučajeva godišnje narasti na tri milijuna, a broj umrlih na milijun (5).

U Hrvatskoj je 2020. godine u žena zabilježeno 2869 (26 %) novih slučajeva raka dojke što čini stopu incidencije od 137,9/100 000. Približno 80 % bolesnica bilo je starije od 50 godina. Umrle su 722 bolesnice, stopa mortaliteta 34,7/100 000, što je rak dojke smjestilo na drugo mjesto po smrtnosti od malignih bolesti. Prvi po uzroku smrti u žena 2020. godine u Hrvatskoj bio je rak pluća i traheje s 901 umrlom bolesnicom. Na prostoru Osječko-baranjske županije registrirano je 178 (27%) novodijagnosticiranih slučajeva raka dojke u žena što je incidencija od 127,8/100 000 (6).

1.2.1. Program probira

Metoda izbora sekundarne prevencije je mamografija. Svrha mamografskog probira je otkrivanje raka dojke u najranijem stadiju, kada je liječenje najuspješnije (7). Za osiguranje kvalitete programa potrebno je postići odaziv ciljne populacije veći od 70 % (8). Pokazalo se da se stopa smrtnosti smanjuje za oko 25 % u skupini žena koje su podvrgnute probiru (9).

Mamografski probir u Hrvatskoj, a u sklopu Nacionalnog programa ranog otkrivanja raka dojke, započeo je 2006. godine. Ciklus traje dvije godine, a ciljna populacija žene su u dobi od 50 do 69 godina. Od uvođenja programa probira do 2016. godine provedena su četiri ciklusa, prosječni odaziv bio je 60 %, a probirom je otkriveno 5583 slučajeva raka dojke. Dobno-standardizirana stopa mortaliteta se do 2020. godine smanjila za 23 % (10).

1.3. Etiologija raka dojke

Iako je etiologija same bolesti složena, postoje brojni čimbenici, povezani uz životni stil, reproduktivno ponašanje, hormonski i genetički čimbenici, koji utječu na obolijevanje (7).

Uz ženski spol, starija dob jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za rak dojke (11). Za bolest je svojstvena rijetka pojavnost prije 25. godine života, a preko 80 % slučajeva raka dojke dijagnosticira se nakon 50. godine. Žene obolijevaju sto puta češće nego muškarci. Moderan način života, smanjena tjelesna aktivnost, konzumiranje alkohola, visokokalorična prehrana i prehrana bogata mastima povećavaju rizik od nastanka raka (3, 7, 11).

Reproduktivni čimbenici u vidu rane menarhe, kasne menopauze, kasne dobi prve trudnoće te niski paritet povećavaju rizik (11). Suprotno tome, prva trudnoća prije 30. godine, povećan paritet i dojenje zaštitni su čimbenici (3). Navedeni reproduktivni čimbenici povezani su s izloženosti djelovanju estrogena kroz život, što je izloženost dulja, rizik je veći. Uzimanje oralne kontracepcije prije 25. godine povezano je s povećanim rizikom (12).

Debljina povećava rizik nastanka raka dojke u postmenopauzalnih žena. Naime, masno tkivo posjeduje visoku razinu enzima aromataze, stoga pretila postmenopauzalne žene imaju visoku razinu estrogena u krvi (12). Međutim, istraživanja su pokazala da pretila predmenopauzalne žene imaju manji rizik nego one mršave (13). Primjena hormonskog nadomjesnog liječenja u postmenopauzi povećava rizik za rak dojke u mršavih žena, dok u pretilih to nije slučaj (7, 14).

Pozitivna obiteljska anamneza povećava rizik za nastanak raka, ali nasljedni slučajevi raka dojke čine tek oko 10 % oboljelih (7). Mutacije tumor-supresorskih gena *BRCA1* i *BRCA2* čine trećinu nasljednih slučajeva, a neki od drugih tumor-supresorskih gena povezanih s rakom dojke su *TP53*, *PTEN*, *ATM* i onkogen *PIK3CA* (15, 16)

1.4. Patologija

Rak dojke nastaje iz stanica epitela terminalnih duktulo-lobularnih jedinica žljezdanog parenhima dojke. Osnovna podjela raka dojke je na neinvazivne i invazivne karcinome. Neinvazivni karcinomi dojke, za razliku od invazivnih karcinoma, nemaju stromalnu invaziju kroz bazalnu membranu, a nazivaju se još karcinomima *in situ*. Obično se dijele na

intraduktalne i intralobularne karcinome ovisno o tome gdje su tumorske stanice ograničene. Invazivni karcinomi dojke heterogena su skupina bolesti, a zajednička karakteristika im je da tumor probija bazalnu membranu. Većina (70 – 80 %) se invazivnih karcinoma dojke ne može na temelju histološkog izgleda svrstati u neki specifičan tip te se nazivaju invazivni karcinomi dojke nespecificiranog tipa. Preostali tumori dojke svrstavaju se u posebne histološke tipove na temelju njihovog histološkog izgleda, a među njima najzastupljeniji su invazivni lobularni karcinomi (10 – 15 %). Ostali tumori jesu tubularni (2 %), mucinozni (2 %), i drugi, znatno rjeđi tipovi (17).

Biološka agresivnost tumora definirana je molekularnom klasifikacijom koja danas čini osnovu za donošenje odluke o načinu liječenja raka dojke. Invazivni karcinomi dojke se na temelju rezultata imunohistokemijske reakcije estrogenskih i progesteronskih receptora, aktivnosti HER2 te na temelju proliferacijskog indeksa mjenog Ki-67 protutijelom svrstavaju u pet podtipova: luminalni A, luminalni B HER2 negativni, luminalni B HER2 pozitivni, HER2 pozitivni i trostruko negativni tumori (7, 17).

Luminalni A tumori imaju pozitivne estrogenske receptore i visoku razinu progesteronskih receptora, proliferacijski indeks niži od 20 % i HER2 negativni su. Luminalni B tumori mogu biti HER2 negativni ili HER2 pozitivni, imaju pozitivne estrogenske receptore, dok im je razina progesteronskih receptora niža od 20 % i/ili imaju proliferacijski indeks viši od 20 % (12). Luminalni tumori su molekularno karakterizirani prekomjernom ekspresijom gena reguliranih estrogenom. To su hormonski ovisni tumori, koji dobro odgovaraju na hormonsku terapiju i imaju bolju prognozu od drugih molekularnih podtipova (17). HER2 pozitivni tumori ne pokazuju pozitivnost ni estrogenskih ni progesteronskih receptora. Trostruko negativni tumori nastaju mehanizmom neovisnim o hormonima te nisu povezani s amplifikacijom HER2 gena, stoga imaju najlošiju prognozu (7, 17).

Kosti su najčešće sijelo udaljenih metastaza. Ostala česta sijela metastaza uključuju pluća, jetru, mozak i kožu (3).

1.5. Dijagnostika

U dijagnostici tumora dojke primjenjuju se ultrazvuk, mamografija, magnetna rezonancija, citološka aspiracija tankom iglom (engl. *fine needle aspiration*) i biopsija širokom iglom (engl. *core biopsy*) (3, 7).

Mamografija je osnovna slikovna metoda za otkrivanje raka dojke u žena iznad 40. godine života, a metoda izbora u mlađih žena je ultrazvuk (7, 12). Ultrazvuk dojki omogućuje razlikovanje cističnih od solidnih promjena koje su suspektnije za malignu alteraciju (3). Magnetna rezonancija najosjetljivija je metoda, provodi se u mlađih žena s visokom gustoćom dojki, a služi i za isključivanje multicentričnog i multifokalnog tumora te za određivanje opsega proširenosti tumora (3, 7).

Citološkom aspiracijom tankom iglom može se utvrditi radi li se o zloćudnoj promjeni, ali citologija nije metoda izbora te se prednost daje biopsiji širokom iglom (7, 18). U uzorku dobivenom biopsijom širokom iglom očuvana je arhitektura tkiva, što omogućuje razlikovanje invazivnih od neinvazivnih tumora (7). Dodatno je moguće imunohistokemijskom analizom odrediti imunofenotip tumora koji predstavlja kliničko-patološku modifikaciju molekularne klasifikacije (7, 17, 18). U slučaju malih, nepalpabilnih lezija uzorkovanje se može izvesti pod kontrolom ultrazvuka, mamografije ili magnetne rezonancije (3, 19).

Pri postojanju sumnje na diseminaciju bolesti, potrebno je učiniti dodatne dijagnostičke postupke kako bi se isključila metastatska bolest. Najčešće se rade CT toraksa, abdomena i zdjelice, scintigrafija skeleta, a u određenim okolnostima i PET/CT (3, 20)

1.6. Liječenje

Svrha liječenja određena je stupnjem proširenosti bolesti. Izlječenje je cilj u slučaju lokalnog raka dojke, dok je kod proširenog, metastatskog raka svrha osiguravanje maksimalno dugog preživljenja vodeći brigu o kvaliteti života bolesnice (12).

1.6.1. Liječenje lokalne bolesti

U slučaju lokalnog raka inicijalni terapijski pristup kirurški je zahvat, koji za cilj ima uklanjanje primarnog tumora i mogućih presadnica u aksilarnim limfnim čvorovima, te koji omogućuje njihov patohistološki pregled (12). Kvadrantektomija je poštudni kirurški zahvat pri kojem se uklanjanja čitavi kvadrant dojke u kojem je smješten maligni tumor, uz pripadajuću kožu i pektoralnu fasciju. Mastektomija je radikalni kirurški zahvat kojim se uklanjanja cijela dojka do velikog pektoralnog mišića (7). Neoadjuvantna terapija, najčešće kemoterapija,

primjenjuje se u slučaju primarno inoperabilnog tumora radi smanjivanja tumorske mase i omogućavanja kirurškog zahvata (21).

Adjuvantna terapija ordinira se nakon kirurškog zahvata kako bi se uništile moguće zaostale mikrometastaze. Prva u nizu ordinira se kemoterapija (12). Indicirana je kod bolesnica s pozitivnim aksilarnim limfnim čvorovima ili visokim rizikom od recidiva bolesti. Najčešći kemoterapijski protokoli su CMF protokol, antraciklinski protokoli (AC, FAC, EC, FEC) i taksani (paklitaksel, docetaksel) (7). Kod HER2 pozitivnog tumora većeg od 1 cm primjenjuje se adjuvantna imunoterapija trastuzumabom tijekom godinu dana, nakon antraciklinskih protokola ili istodobno s taksanima (22). Adjuvantna radioterapija indicirana je nakon pošteđenih kirurških zahvata i kod bolesnica sa zahvaćenim aksilarnim limfnim čvorovima, a provodi se nakon kemoterapije (12).

Adjuvantna hormonska terapija indicirana je u liječenju tumora koji imaju izražene estrogenske i progesteronske receptore neovisno o razini izraženosti. Terapijski odabir ovisi, osim o riziku od relapsa bolesti, i o menopauzalnom statusu bolesnice koji je potrebno definirati prije početka liječenja (18). U premenopauzalnih bolesnica indiciran je tamoksifen tijekom pet do deset godina (23). Tamoksifen je selektivni modulator estrogenskog receptora koji se kompetitivno veže za estrogenski receptor i tako blokira učinak estrogena na dojku. Dok je ekscitacijski učinak tamoksifena na kosti povoljan, ekscitacijski učinak na endometriju povećava rizik za nastanak njegovog karcinoma (12). U postmenopauzalnih bolesnica preporučuje se primjena inhibitora aromataze tijekom pet do deset godina (24). Učinak inhibitora aromataze zasnovan je na kompetitivnoj inhibiciji s androstendionom za enzim aromatazu (12). Na taj način inhibira se konverzija androgena u estrogene u perifernom masnom tkivu, koje je važno mjesto sinteze estrogena u postmenopauzalnih žena, te se smanjuje razina estrogena u krvi (7). Anastrozol i letrozol, koji se za aromatazu vežu nekovalentnom, reverzibilnom vezom, najvažniji su nesteroidni inhibitori aromataze. Predstavnik steroidnih inhibitora aromataze je egzemestan koji se za aromatazu veže kovalentnom, ireverzibilnom vezom (12). Unatoč razlikama, sva tri inhibitora pokazala su podjednaku kliničku učinkovitost (25).

1.6.2. Liječenje hormonski ovisne metastatske bolesti

Primarna hormonska rezistencija definira se kao povrat bolesti unutar dvije godine od početka primjene adjuvantne hormonske terapije ili progresija bolesti tijekom prvih šest mjeseci

prve linije liječenja metastatske bolesti hormonskom terapijom. Sekundarna rezistencija definira se kao povrat bolesti nakon dvije godine primjene adjuvantne hormonske terapije i unutar prve godine od završetka adjuvantne hormonske terapije. Kod metastatskog raka, sekundarna rezistencija definira se kao progresija nakon šest mjeseci hormonske terapije za metastatsku bolest (26).

Nadilaženje hormonske rezistencije predstavlja veliki izazov u liječenju hormonski ovisnog raka dojke (26). Jedan od važnih razloga izostanka odgovora ili smanjene učinkovitosti hormonskog liječenja je kontinuirana aktivacija CDK4/6 (27). Protein Rb je tumor-supresor koji sprječava stanicu da prođe kroz stanični ciklus iz G1 u S-fazu (28). Fosforilacija proteina Rb kompleksom ciklin D1-CDK4/6 dovodi do njegove inaktivacije i omogućuje stanici napredovanje kroz stanični ciklus (26). CDK4/6 inhibitori blokiraju aktivnost kompleksa ciklin D1-CDK4/6 i posljedičnu fosforilaciju proteina Rb, što dovodi do zaustavljanja staničnog ciklusa u G1 fazi (29). Trenutno su tri strukturno slična selektivna CDK4/6 inhibitora odobrena za liječenje metastatskog hormonski ovisnog raka dojke: palbociklib, ribociklib i abemaciclib (30). Svi ovi lijekovi pokazali su sličnu kliničku učinkovitost i dobro se podnose (26). Najčešća nuspojava je neutropenija koja je rezultat antiproliferativnog djelovanja na prekursorske stanice koštane srži (31). Međutim, febrilna neutropenija je rijetka u usporedbi s onom izazvanom kemoterapijom (26). Ostale česte nuspojave su leukopenija, trombocitopenija, anemija, porast transaminaza, mučnina i proljev (32). Produljenje QTc intervala svojstveno je ribociklibu, te je nužno tijekom liječenja redovito snimanje EKG-a (33). Budući da je rizik od neutropenije manji kod abemacicliba, jedini je CDK4/6 inhibitor koji se primjenjuje kontinuirano, dok se palbociklib i ribociklib koriste tri tjedna, nakon kojih slijedi tjedan dana pauze (26).

Premenopauzalne bolesnice liječe se kao i postmenopauzalne, a ako nisu u menopauzi preporuka je učiniti ablativnu terapiju, odnosno ovarijsku supresiju LHRH agonistima ili ovariektomiju. CDK4/6 inhibitor uz hormonsku terapiju, bilo uz inhibitore aromataze ili fulvestrant, predstavlja standardnu prvu liniju liječenja metastatske bolesti za većinu hormonski ovisnih tumora (18). Fulvestrant je lijek s antagonističkim učinkom na estrogene receptore, a djeluje tako da smanjuje izražajnost estrogenskih receptora u stanici i potiče njihovu degradaciju (12). U drugoj liniji liječenja indicirana je hormonska terapija koja nije primijenjena u prvoj liniji, sama ili uz CDK4/6 inhibitor ukoliko nije primijenjen u prvoj liniji liječenja. Postmenopauzalne bolesnice koje imaju dokazanu *PIK3CA* mutaciju, a progredirale su na CDK4/6 inhibitor, liječe se alpelisibom uz fulvestrant. Nakon progresije na alpelisib, treba razmotriti ostale opcije hormonske terapije i primjenu everolimusa (18).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati vrijeme do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih ribociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant
2. Ispitati vrijeme do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih palbociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant
3. Ispitati postoji li značajna razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih ribociklibom i palbociklibom uz inhibitore aromataze ili fulvestrant

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje s povijesnim podacima (34).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na bolesnicama s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od rujna 2018. do 28. veljače 2023. U istraživanje su uključene bolesnice koje su u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti liječene ribociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant te bolesnice koje su u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti liječene palbociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant. Dobiven je uzorak od 66 ispitanica. Muškarci su isključeni iz istraživanja.

3.3. Metode

Podatci o bolesnicama prikupljeni su obradom dostupne medicinske dokumentacije Zavoda za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Pregledane su povijesti bolesti, ambulantni listovi te otpusna pisma. Zabilježeni su dob bolesnice, datum postavljanja inicijalne dijagnoze, datum i vrsta operacije, broj izoliranih i pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova. Pozitivni aksilarni limfni čvorovi, odnosno pronalazak tumorskog tkiva unutar aksilarnog limfnog čvora, nije smatrana metastatskom bolešću. Od karakteristika tumora zabilježeni su veličina tumora (najveći promjer), histološki tip tumora i imunofenotip tumora. Prikupljeni su podatci o adjuvantnoj terapiji, kada je i koja terapija primana. Nadalje, prikupljeni su podatci o metastatskoj bolesti: datum dijagnoze, sjelo metastaza, terapija metastatske bolesti i nuspojave koje su imale posljedice za daljnji tijek liječenja (nuspojave stupnja 3 ili 4). Zabilježen je datum početka primanja ribocikliba uz inhibitor aromataze ili fulvestrant i datum progresije bolesti ili prestanka primanja terapije. Također, zabilježen je datum početka primanja palbocikliba uz inhibitor aromataze ili fulvestrant i datum progresije bolesti ili prestanka primanja terapije. Razlika tih datuma korištena je za računanje vremena do progresije bolesti.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije skupine koristio se Mann-Whitneyjev U test, a između triju i više nezavisnih skupina Kruskal-Wallisov test (post hoc Conover). Kaplan-Meierove krivulje preživljenja uspoređene su log-rank testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišteni su statistički programi MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i IBM SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.).

4. REZULTATI

4.1. Opća obilježja bolesnica

Istraživanje je provedeno na 66 bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke. Medijan dobi bolesnica pri postavljanju inicijalne dijagnoze je 58 godina, u rasponu od 32 do 75 godina, a dobi pri metastatskoj bolesti 62 godine, u rasponu od najmanje 35 do najviše 76 godina. Dob pri metastatskoj bolesti ujedno je dob pri početku primanja prve linije liječenja za metastatsku bolest. Nema značajnih razlika u dobi pri inicijalnoj dijagnozi ili dobi pri metastatskoj bolesti s obzirom na promatrane skupine (Tablica 1).

Tablica 1. Dob bolesnica pri inicijalnoj dijagnozi i pri metastatskoj bolesti s obzirom na promatrane skupine

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika (95 % raspon pouzdanosti) | <i>P</i> * |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------|---|------------|
| | Ribociklib | Palbociklib | | |
| Dob pri inicijalnoj dijagnozi | 60 (48 – 63) | 55 (46 – 64) | -2 (-8 do 3) | 0,44 |
| Dob pri metastatskoj bolesti | 63 (53 – 69) | 61 (52 – 67) | -1 (-7 do 4) | 0,61 |

*Mann-Whitneyjev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Operaciju je imalo 47 (71 %) bolesnica, od kojih su 33 (70 %) imale mastektomiju (Tablica 2).

Tablica 2. Podjela bolesnica prema tome jesu li imale operaciju i prema vrsti operacije

| | Broj (%) bolesnica | | | <i>P</i> * |
|--------------------|--------------------|-------------|---------|------------|
| | Ribociklib | Palbociklib | Ukupno | |
| Imale su operaciju | 25 (71) | 22 (71) | 47 (71) | 0,97 |
| Vrsta operacije | | | | |
| Mastektomija | 15 (60) | 18 (82) | 33 (70) | 0,10 |
| Kvadrantektomija | 10 (40) | 4 (18) | 14 (30) | |

* χ^2 test

Kod većine bolesnica, njih 56 (85 %), radilo se o invazivnom karcinomu dojke nespecificiranog tipa, a prema imunohistokemijskim obilježjima 54 (82 %) ih je bilo luminalni B HER2 negativni. Karakteristike tumora, s obzirom na promatrane skupine, nisu se razlikovale značajno (Tablica 3).

Tablica 3. Karakteristike tumora

| | Broj (%) bolesnica | | | <i>P</i> * |
|------------------------------|--------------------|-------------|---------|------------|
| | Ribociklib | Palbociklib | Ukupno | |
| Histološki tip tumora | | | | |
| Invazivni lobularni karcinom | 7 (20) | 3 (10) | 10 (15) | 0,31 |
| Invazivni karcinom NST | 28 (80) | 28 (90) | 56 (85) | |
| Imunofenotip tumora | | | | |
| Luminalni A | 6 (17) | 6 (19) | 12 (18) | > 0,99 |
| Luminalni B HER2 negativni | 29 (83) | 25 (81) | 54 (82) | |

*Fisherov egzaktni test

Raspon veličine tumora bio je od 0,3 cm do 9 cm, medijana 2,9 cm, a razlika u veličini između promatranih skupina nije bila značajna (Tablica 4).

Tablica 4. Razlika u veličini tumora s obzirom na promatrane skupine

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika (95 % raspon pouzdanosti) | <i>P</i> * |
|----------------------|---------------------------------|-----------------|---|------------|
| | Ribociklib | Palbociklib | | |
| Veličina tumora (cm) | 2,7 (1,7 – 4,0) | 3,0 (2,0 – 4,0) | 0,3 (-0,5 do 1,1) | 0,41 |

*Mann-Whitneyjev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Aksilarni limfni čvorovi izolirani su u rasponu od jednog do 30, od kojih je medijan pozitivnih dva, u rasponu od niti jednog do 22 pozitivna aksilarna limfna čvora. Izolirano je značajno više aksilarnih limfnih čvorova kod bolesnica koje su primale palbociklib (Mann-Whitneyjev U test, $P = 0,006$) (Tablica 5).

Tablica 5. Status aksilarnih limfnih čvorova

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika (95 % raspon pouzdanosti) | P* |
|-----------|---------------------------------|-------------------------|---|--------------|
| | Ribociklib (n = 23) | Palbociklib (n = 20) | | |
| Izolirano | 10 (5 – 12) | 15 (10 – 20) | 5 (2 do 9) | 0,006 |
| Pozitivno | 2 (0 – 6) | 2 (1 – 5) | 0 (-2 do 2) | 0,96 |

*Mann-Whitneyjev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Adjuvantnu terapiju primale su 44 (67 %) bolesnice, od kojih 30 (68 %) kemoterapiju i hormonsku terapiju. Od kemoterapije kod 20 (61 %) bolesnica primijenjeni su antraciklini, a najčešći odabir hormonske terapije bili su inhibitori aromataze kod 31 (76 %) bolesnice. Anastrozol, kao inhibitor aromataze, primijenio se u 30 (86 %) bolesnica (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela bolesnica prema adjuvantnoj terapiji

| | Broj (%) bolesnica | | | P* |
|------------------------------------|--------------------|-------------|---------|--------|
| | Ribociklib | Palbociklib | Ukupno | |
| Vrsta adjuvantne terapije (n = 44) | | | | |
| Kemoterapija | 1 (4) | 2 (9) | 3 (7) | 0,60 |
| Hormonska terapija | 7 (32) | 4 (18) | 11 (25) | |
| Kemoterapija i hormonska terapija | 14 (64) | 16 (73) | 30 (68) | |
| Kemoterapija (n = 33) | | | | |
| Antraciklini | 9 (60) | 11 (61) | 20 (61) | > 0,99 |
| Antraciklini i taksani | 5 (33) | 5 (28) | 10 (30) | |
| CMF protokol | 1 (7) | 2 (11) | 3 (9) | |
| Hormonska terapija (n = 41) | | | | |
| Inhibitor aromataze | 17 (81) | 14 (70) | 31 (76) | 0,59 |
| Tamoksifen | 3 (14) | 3 (15) | 6 (14) | |
| Tamoksifen i inhibitor aromataze | 1 (5) | 3 (15) | 4 (10) | |
| Inhibitor aromataze (n = 35) | | | | |
| Anastrozol | 14 (78) | 16 (94) | 30 (86) | 0,10 |
| Letrozol | 4 (22) | 0 | 4 (11) | |
| Egzemestan | 0 | 1 (6) | 1 (3) | |

*Fisherov egzaktini test

Metastatska bolest kao inicijalna dijagnoza, odnosno *de novo* metastatska bolest, bilježi se kod 22 bolesnice, dok su se kod 44 bolesnice metastaze javile kasnije. Medijan vremena od inicijalne dijagnoze do dijagnoze metastatske bolesti je 68 mjeseci, u rasponu od 4 do 161 mjeseca.

Značajno je kraće vrijeme od inicijalne dijagnoze do dijagnoze metastatske bolesti kod bolesnica na kemoterapiji, medijana 5 mjeseci, u odnosu na bolesnice na hormonskoj terapiji ili s obzirom na one koje su i na kemoterapiji i na hormonskoj terapiji (Kruskal-Wallisov test, $P = 0,02$).

Nema značajne razlike u proteklom vremenu od završetka adjuvantne terapije do pojave metastaza s obzirom na vrstu terapije (Tablica 7).

Tablica 7. Razlike u vremenu od inicijalne dijagnoze i od završetka adjuvantne terapije do pojave metastatske bolesti (mjeseci)

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | | <i>P</i> |
|---|---------------------------------|--------------------------------|--|-------------------|
| | Kemoterapija (n = 3) | Hormonska terapija (n = 11) | Kemoterapija i hormonska terapija (n = 30) | |
| Vrijeme od inicijalne dijagnoze do metastatske bolesti | 5 (4 – 7) | 60 (23 – 116) | 74 (47 – 96) | 0,02* |
| Vrijeme od završetka adjuvantne terapije do pojave metastaza (n = 5:18) | - | 44 (10 – 81) | 29 (17 – 46) | 0,65 [†] |

*Kruskal-Wallisov test (post hoc Conover); [†]Mann-Whitneyjev U test

Metastatska bolest pojavila se tijekom adjuvantne terapije kod 21 (48 %) bolesnice, a kod 23 (52 %) nakon provedene terapije. Kod 18 (86 %) bolesnica metastaze su se pojavile tijekom adjuvantne hormonske terapije, neovisno o tome jesu li prethodno primale adjuvantnu kemoterapiju, a kod 3 (14 %) bolesnice tijekom adjuvantne kemoterapije. Nema značajne razlike u vremenu trajanja adjuvantne hormonske terapije do pojave metastaza s obzirom na promatrane skupine (Tablica 8).

Tablica 8. Vrijeme trajanja adjuvantne hormonske terapije do pojave metastaza u odnosu na promatrane skupine (mjeseci)

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika (95 % raspon pouzdanosti) | <i>P</i> * |
|--|---------------------------------|------------------------|---|------------|
| | Ribociklib (n = 10) | Palbociklib (n = 8) | | |
| Vrijeme trajanja adjuvantne terapije do pojave metastaza | 25,5 (18 – 49) | 24 (19 – 38) | 0,5 (-24 do 18) | 0,96 |

*Mann-Whitneyjev U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Kod ukupno 22 (33 %) bolesnice razvila se hormonska rezistencija kao odgovor na adjuvantnu hormonsku terapiju, sekundarna kod 13 (59 %) bolesnica, a primarna kod njih 9 (41 %). Razvoj hormonske rezistencije ne razlikuje se značajno između promatranih skupina. (Tablica 9).

Tablica 9. Podjela bolesnica prema hormonskoj rezistenciji u odnosu na promatrane skupine

| | Broj (%) bolesnica | | | <i>P</i> * |
|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|------------|
| | Ribociklib (n = 12) | Palbociklib (n = 10) | Ukupno (n = 22) | |
| Hormonska rezistencija | | | | |
| Primarna | 5 / 12 | 4 / 10 | 9 (41) | |
| Sekundarna | 7 / 12 | 6 / 10 | 13 (59) | > 0,99 |
| Ukupno | 12 / 12 | 10 / 10 | 22 (100) | |

*Fisherov egzakti test

U skupini bolesnica liječenih ribociklibom nema značajnih razlika u raspodjeli bolesnica s obzirom na hormonsku rezistenciju u odnosu na vrstu hormonske terapije u liječenju metastatske bolesti. U skupini koja je liječena palbociklibom, hormonska rezistencija se značajnije više bilježi kod bolesnica koje su za hormonsku terapiju primale fulvestrant (Fisherov egzakti test, $P = 0,02$) (Tablica 10).

Tablica 10. Podjela bolesnica prema razvijenoj hormonskoj rezistenciji u odnosu na hormonsku terapiju metastatske bolesti

| | Broj (%) bolesnica | | | <i>P</i> * |
|------------------------|---------------------|-------------|----------|-------------|
| | Inhibitor aromataze | Fulvestrant | Ukupno | |
| Ribociklib | | | | |
| Hormonska rezistencija | | | | |
| Ne | 15 (79) | 8 (50) | 23 (66) | 0,09 |
| Da | 4 (21) | 8 (50) | 12 (34) | |
| Ukupno | 19 (100) | 16 (100) | 35 (100) | |
| Palbociklib | | | | |
| Hormonska rezistencija | | | | |
| Ne | 15 (88) | 6 (43) | 21 (68) | 0,02 |
| Da | 2 (12) | 8 (57) | 10 (32) | |
| Ukupno | 17 (100) | 14 (100) | 31 (100) | |

*Fisherov egzaktni test

Visceralne metastaze imale su 34 (52 %) bolesnice, a kod preostalih bolesnica visceralne metastaze nisu bile prisutne. Najčešće sjelo metastaza je na kostima kod 42 (64 %) bolesnice, kod 19 (29 %) bolesnica sjelo je na plućima, a na jetri kod 16 (24 %) bolesnica, dok su ostala sjela zabilježena u manjem broju. Kostu su značajno češće sjelo metastaza kod bolesnica koje su primale palbociklib (χ^2 test, $P = 0,03$) (Tablica 11).

Tablica 11. Podjela bolesnica prema metastazama

| | Broj (%) bolesnica | | | <i>P</i> * |
|------------------------|--------------------|-------------|---------|-------------|
| | Ribociklib | Palbociklib | Ukupno | |
| Visceralne | 20 (57) | 12 (39) | 34 (52) | 0,14 |
| Ne-visceralne | 15 (43) | 19 (61) | 32 (48) | |
| Sjelo metastaza | | | | |
| Kosti | 18 (51) | 24 (77) | 42 (64) | 0,03 |
| Pluća | 13 (37) | 6 (19) | 19 (29) | 0,11 |
| Jetra | 10 (29) | 6 (19) | 16 (24) | 0,38 |
| Limfni čvorovi | 5 (14) | 3 (10) | 8 (12) | 0,71 |
| Mozak | 1 (3) | 0 | 1 (2) | > 0,99 |
| Koža | 1 (3) | 1 (3) | 2 (3) | > 0,99 |

* χ^2 test

4.2. Prva linija liječenja metastatske bolesti

4.2.1. Vrijeme do progresije

U prvoj liniji liječenja metastatske bolesti kod 35 (53 %) bolesnica kao CDK4/6 inhibitor primijenjen je ribociklib, a kod 31 (47 %) palbociklib. Od hormonske terapije nešto više pacijentica uzimalo je inhibitore aromataze, njih 36 (55 %), od kojih je najučestaliji, u 33 (91 %) slučaja, letrozol (Tablica 12).

Tablica 12. Hormonska terapija u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti

| | Broj (%) bolesnica | | | <i>P</i> |
|------------------------------|--------------------|-------------|---------|-------------------|
| | Ribociklib | Palbociklib | Ukupno | |
| Vrsta hormonske terapije | | | | |
| Inhibitor aromataze | 19 (54) | 17 (55) | 36 (55) | 0,96* |
| Fulvestrant | 16 (46) | 14 (45) | 30 (45) | |
| Inhibitor aromataze (n = 36) | | | | |
| Letrozol | 18 (95) | 15 (88) | 33 (91) | 0,73 [†] |
| Anastrazol | 1 (5) | 1 (6) | 2 (6) | |
| Egzemestan | 0 | 1 (6) | 1 (3) | |

* χ^2 test, [†]Fisherov egzaktni test

Do progresije bolesti došlo je kod 45 (68 %) bolesnica. Vrijeme do progresije bolesti je medijana 11 mjeseci (95 % raspon pouzdanosti od 9 do 20 mjeseci), u rasponu od pola mjeseca do najviše 42 mjeseca.

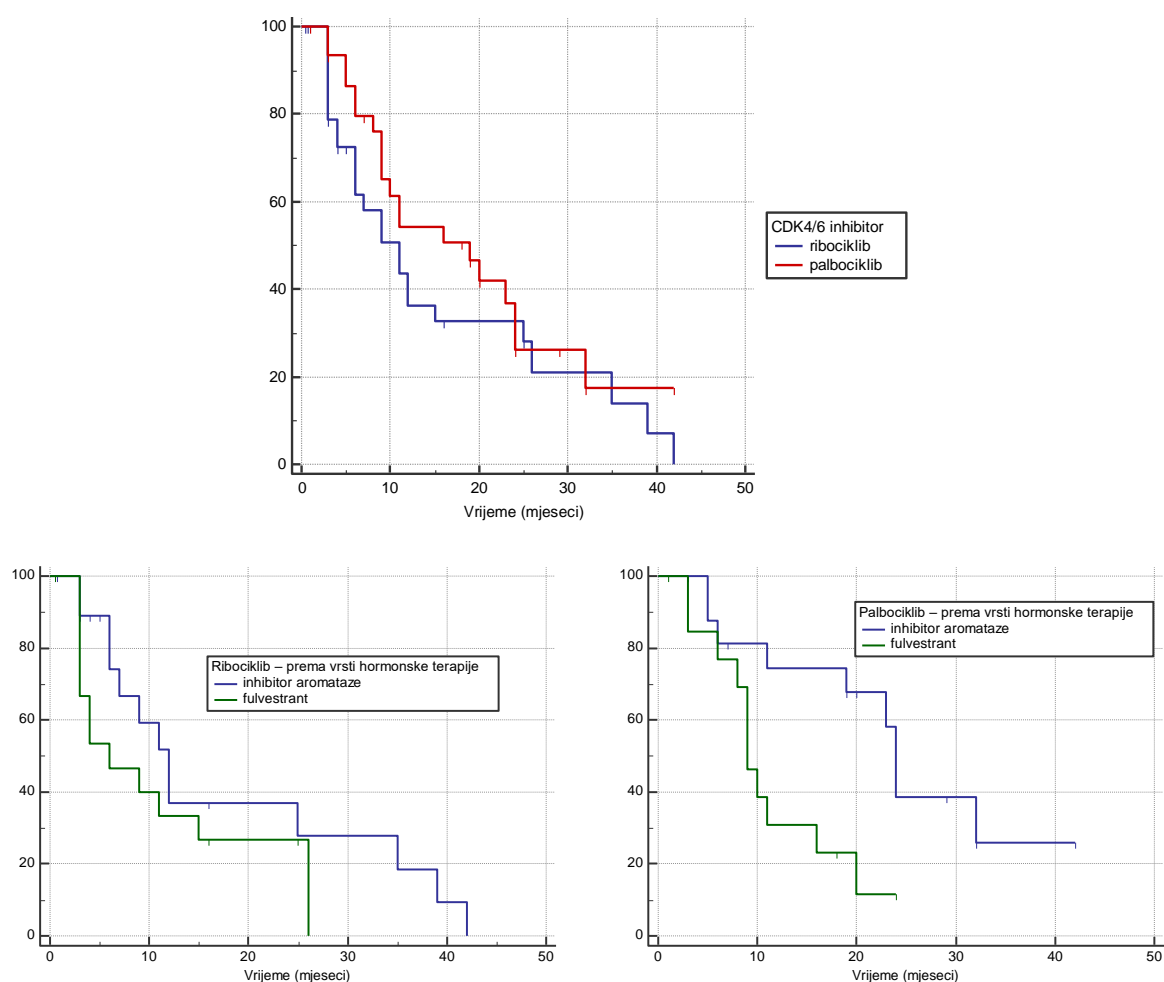
Kaplan-Meierovim krivuljama prikazano je vrijeme do progresije s obzirom na vrstu terapije. Nije uočena značajna razlika u vremenu do progresije ovisno o tome jesu li bolesnice za prvu liniju liječenja metastatske bolesti liječene ribociklibom ili palbociklibom.

U skupini bolesnica koje su liječene ribociklibom razlika u vremenu do progresije s obzirom na vrstu hormonske terapije nije značajna. Međutim, kod bolesnica koje su liječene palbociklibom, značajno je kraće vrijeme do progresije bolesti ukoliko primaju fulvestrant (log-rank test, $P = 0,01$) (Tablica 13 i Slika 1).

Tablica 13. Razlike u vremenu do progresije s obzirom na terapiju

| | Progresija | Bez progresije | Ukupno bolesnica | Medijan mjeseci (95 % CI) | <i>P</i> (log-rank test) |
|---|------------|----------------|------------------|---------------------------|--------------------------|
| CDK4/6 inhibitor | | | | | |
| Ribociklib | 25 | 10 | 35 | 11 (6 – 15) | 0,27 |
| Palbociklib | 20 | 11 | 31 | 19 (9 – 24) | |
| Ribociklib – prema vrsti hormonske terapije | | | | | |
| Inhibitor aromataze | 13 | 6 | 19 | 12 (7 – 35) | 0,22 |
| Fulvestrant | 12 | 4 | 16 | 6 (3 – 15) | |
| Palbociklib – prema vrsti hormonske terapije | | | | | |
| Inhibitor aromataze | 9 | 8 | 17 | 24 (19 – 32) | 0,01 |
| Fulvestrant | 11 | 3 | 14 | 9 (8 – 16) | |

CI – raspon pouzdanosti

**Slika 1.** Kaplan-Meierove krivulje vremena do progresije bolesti s obzirom na vrstu terapije

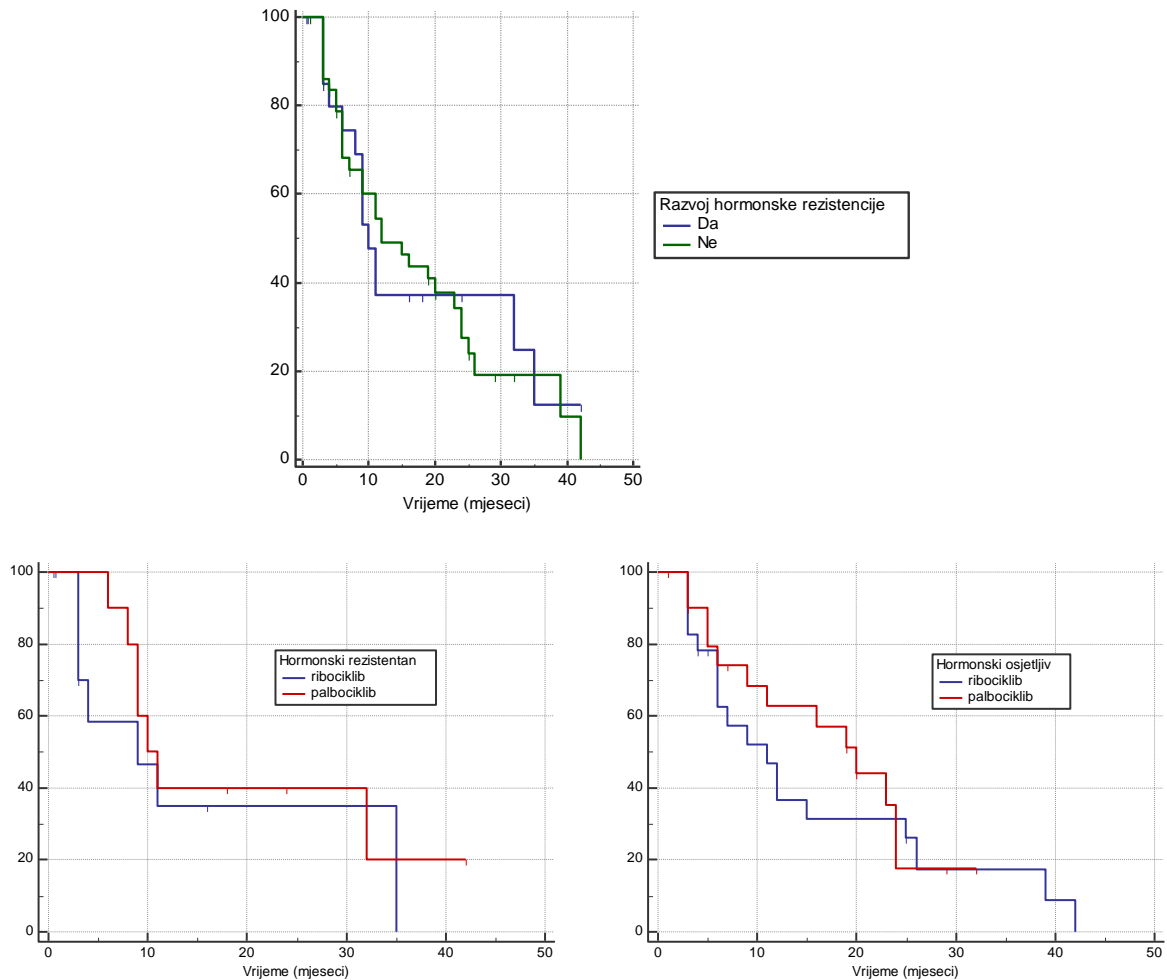
Kaplan-Meierovim krivuljama prikazano je vrijeme do progresije s obzirom na razvoj hormonske rezistencije. Nije uočena značajna razlika u vremenu do progresije ovisno o tome jesu li bolesnice razvile hormonsku rezistenciju ili ne.

U skupini bolesnica koje su bile hormonski rezistentne razlika u vremenu do progresije s obzirom na primijenjeni CDK4/6 inhibitor nije značajna. Također, značajne razlike u vremenu do progresije s obzirom na CDK4/6 inhibitor nema ni kod bolesnica koje su hormonski osjetljive (Tablica 14 i Slika 2).

Tablica 14. Razlike u vremenu do progresije s obzirom na razvoj hormonske rezistencije

| | Progresija | Bez progresije | Ukupno bolesnica | Medijan mjeseci (95 % CI) | <i>P</i> (log-rank test) |
|--------------------------------------|------------|----------------|------------------|---------------------------|--------------------------|
| Razvoj hormonske rezistencije | | | | | |
| Da | 14 | 8 | 22 | 10 (8 – 32) | 0,85 |
| Ne | 31 | 13 | 44 | 12 (9 – 23) | |
| Hormonski rezistentan | | | | | |
| Ribociklib | 7 | 5 | 12 | 9 (3 – 35) | 0,51 |
| Palbociklib | 7 | 3 | 10 | 10 (9 – 32) | |
| Hormonski osjetljiv | | | | | |
| Ribociklib | 18 | 5 | 23 | 11 (6 – 25) | 0,58 |
| Palbociklib | 13 | 8 | 21 | 20 (9 – 24) | |

CI – raspon pouzdanosti



Slika 2. Kaplan-Meierove krivulje vremena do progresije bolesti s obzirom na razvoj hormonske rezistencije

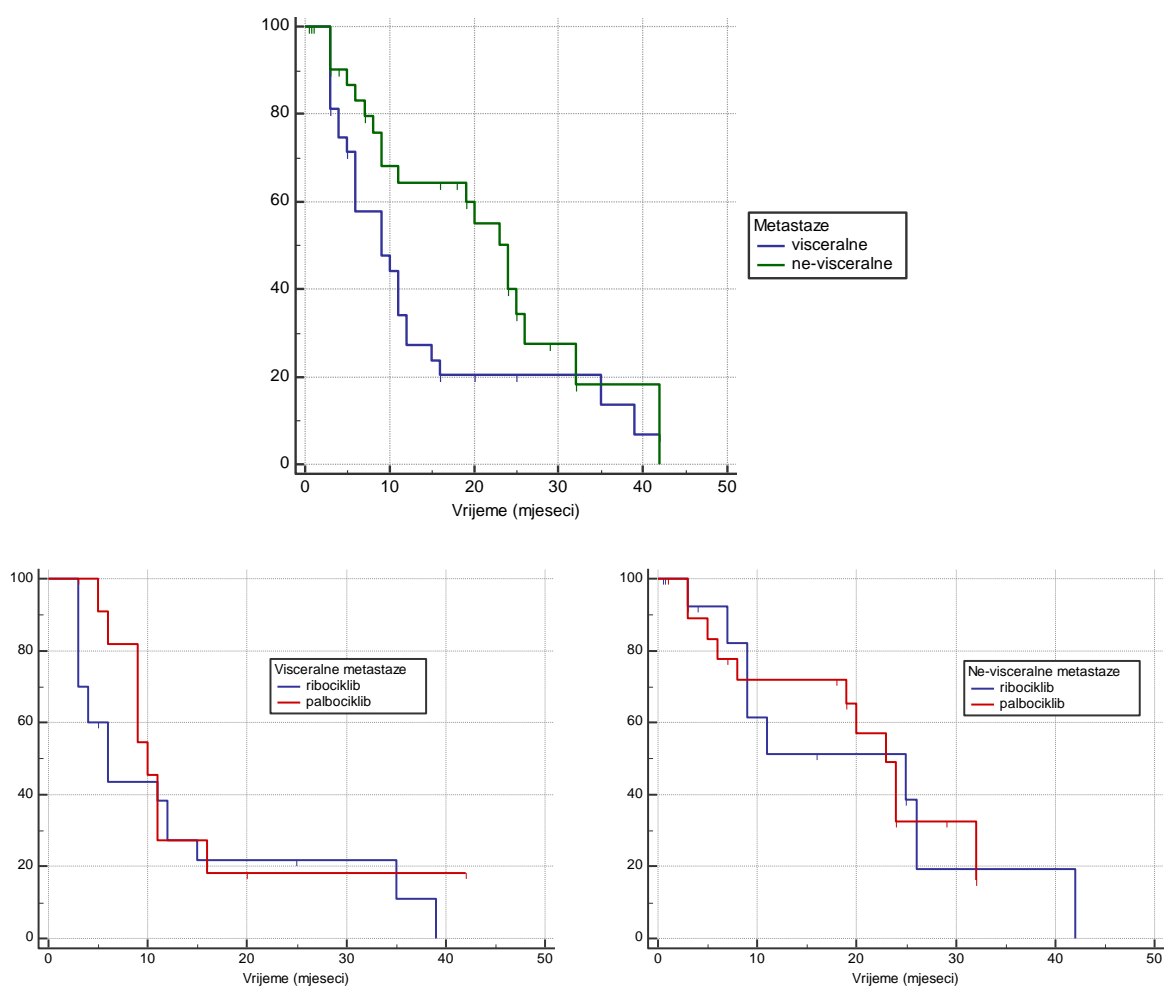
Kaplan-Meierovim krivuljama prikazano je vrijeme do progresije s obzirom na visceralne ili ne-visceralne metastaze. Nije uočena značajna razlika u vremenu do progresije s obzirom jesu li bolesnice imale visceralne metastaze ili ne.

U skupini bolesnica koje su imale visceralne metastaze razlika u vremenu do progresije s obzirom na primijenjeni CDK4/6 inhibitor nije značajna. Također, značajne razlike u vremenu do progresije bolesti s obzirom na CDK4/6 inhibitor nema ni kod bolesnica kod kojih visceralne metastaze nisu bile prisutne (Tablica 15 i Slika 3).

Tablica 15. Razlike u vremenu do progresije s obzirom na metastaze

| | Progresija | Bez progresije | Ukupno bolesnica | Medijan mjeseci (95 % CI) | <i>P</i> (log-rank test) |
|--------------------------------|------------|----------------|------------------|---------------------------|--------------------------|
| Metastaze | | | | | |
| Visceralne | 26 | 6 | 32 | 9 (6 – 12) | 0,06 |
| Ne-visceralne | 19 | 15 | 34 | 24 (11 – 26) | |
| Visceralne metastaze | | | | | |
| Ribociklib | 17 | 3 | 20 | 6 (3 – 12) | 0,42 |
| Palbociklib | 9 | 3 | 12 | 10 (9 – 16) | |
| Ne-visceralne metastaze | | | | | |
| Ribociklib | 8 | 7 | 15 | 25 (9 – 42) | 0,99 |
| Palbociklib | 11 | 8 | 19 | 23 (19 – 32) | |

CI – raspon pouzdanosti

**Slika 3.** Kaplan-Meierove krivulje vremena do progresije bolesti u odnosu na metastaze

4.2.2. Nuspojave

Kod osam (12 %) bolesnica došlo je do nuspojava stupnja 3 ili 4 vezanih uz terapiju ribociklibom ili palbociklibom. Vrijeme od početka primjene lijeka do nuspojava je medijana 6 tjedana (interkvartilnog raspona 2 – 21 tjedan), u rasponu od najmanje dva do najviše 71 tjedan.

Najčešća nuspojava bila je neutropenija kod šest (9 %) bolesnica. S obzirom na izraženost nuspojava, kod dvije bolesnice došlo je do prekida liječenja, a kod četiri do smanjenja doze lijeka (Tablica 16).

Tablica 16. Raspodjela bolesnica s obzirom na nuspojave stupnja 3 ili 4 i posljedice nuspojava

| | Broj (%) bolesnica | | | <i>P</i> * |
|--|--------------------|-------------|--------|------------|
| | Ribociklib | Palbociklib | Ukupno | |
| Nuspojava | | | | |
| Neutropenija | 4 (11) | 2 (7) | 6 (9) | 0,68 |
| Leukopenija | 0 | 2 (7) | 2 (3) | 0,22 |
| Trombocitopenija | 0 | 2 (7) | 2 (3) | 0,22 |
| Anemija | 1 (3) | 0 | 1 (2) | > 0,99 |
| Porast transaminaza | 1 (3) | 0 | 1 (2) | > 0,99 |
| Posljedice nuspojava | | | | |
| Pauza terapije tjedan dana, nastavak u istoj dozi | 2 / 6 | 0 / 2 | 2 / 8 | 0,43 |
| Smanjenje doze lijeka | 2 / 6 | 2 / 2 | 4 / 8 | |
| Prekid liječenja | 2 / 6 | 0 / 2 | 2 / 8 | |

*Fisherov egzaktni test

5. RASPRAVA

Istraživanje je provedeno na 66 bolesnica koje su za prvu liniju liječenja metastatskog hormonski ovisnog raka dojke liječene CDK4/6 inhibitorom uz hormonsku terapiju. Kao hormonska terapija korišteni su inhibitori aromataze ili fulvestrant. Bolesnice su podijeljene na dvije skupine, ovisno o tome koji su CDK4/6 inhibitor uzimale, ribociklib ili palbociklib. Treći odobreni CDK4/6 inhibitor, abemaciclib, nije uključen u istraživanje zbog kasnijeg dolaska na tržište, te malog uzorka. Letrozol je bio najčešće ordinirani inhibitor aromataze u liječenju metastatske bolesti, vjerojatno zbog toga što je u kliničkim studijama, na temelju kojih su CDK4/6 inhibitori dobili odobrenje, korišten upravo letrozol. Bolesnice su uzimale ribociklib ili palbociklib u ciklusima. Ciklus je trajao 28 dana, 21 dan bolesnice su uzimale lijek, a zatim je slijedila pauza od sedam dana. Nakon tri provedena ciklusa provjeravao se odgovor na terapiju, odnosno isključivala se progresija bolesti, najčešće PET/CT-om ili nekom drugom slikovnom metodom.

Inicijalna dijagnoza bolesti potvrđena je biopsijom širokom iglom ili patološkim pregledom postoperativno dobivenog tkiva dojke. Metastatska bolest dijagnosticirana je uglavnom nekom od slikovnih metoda. Medijan dobi bolesnica pri inicijalnoj dijagnozi iznosio je 58 godina, a medijan dobi pri metastatskoj bolesti, odnosno pri početku liječenja ribociklibom ili palbociklibom, bio je 62 godine. Rezultati potvrđuju stariju životnu dob kao čimbenik rizika te ne odstupaju od epidemioloških istraživanja koja su pokazala da se većina slučajeva raka dojke dijagnosticira nakon 50. godine života (4, 6, 11).

Operirano je 47 bolesnica, 25 bolesnica u skupini liječenih ribociklibom i 22 bolesnice u skupini liječenih palbociklibom. Mastektomija je bila češća operacija u obje skupine. Kvadrantektomija je bila nešto rjeđa u skupini liječenih palbociklibom, ali bez statističke značajnosti. Iako je izolirano statistički značajno više aksilarnih limfnih čvorova u skupini liječenih palbociklibom, rezultat nije klinički značajan. Klinički je važniji broj pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova jer je to jedan od prognostičkih čimbenika (17). Medijan pozitivnih aksilarnih limfnih čvorova bio je u obje skupine dva, bez statistički značajnih razlika između skupina.

Histološki tip tumora je u 85 % slučajeva bio invazivni karcinom nespecificiranog tipa, a preostalih 15 % bilo je invazivni lobularni karcinom. Ostali histološki tipovi nisu bili prisutni. Rezultati su u skladu s istraživanjima u kojima je invazivni karcinom nespecificiranog tipa

najčešći histološki tip raka dojke (35, 36). Razlike u ispitivanim karakteristikama tumora između skupina nisu bile značajne.

Adjuvantnu terapiju primale su 44 bolesnice od ukupno 47 operiranih bolesnica. Tri operirane bolesnice u skupini liječenih ribociklibom nisu primale adjuvantnu terapiju jer je kod njih inicijalna dijagnoza bila dijagnoza metastatske bolesti. Najviše bolesnica, njih 30, primalo je prvo adjuvantnu kemoterapiju, a po završetku kemoterapijskih protokola primale su hormonsku terapiju. Tri bolesnice primile su samo adjuvantnu kemoterapiju jer su tijekom nje razvile metastatsku bolest pa nisu bile kandidati za adjuvantnu hormonsku terapiju. Nije bilo statistički značajnih razlika između promatranih skupina s obzirom na adjuvantnu terapiju. Za adjuvantnu hormonsku terapiju 31 bolesnica primala je inhibitor aromataze, a njih šest primalo je tamoksifen. Četiri bolesnice primale su i tamoksifen i inhibitor aromataze jer je kod njih došlo do promjene menopauzalnog statusa tijekom adjuvantne hormonske terapije, odnosno postale su postmenopauzalne, te im je tamoksifen zamijenjen inhibitorom aromataze. Zanimljivo je da je anastrozol bio najčešće ordinirani inhibitor aromataze u adjuvantnoj terapiji, vjerojatno zbog liječničke prakse propisivanja, no razlike između inhibitora aromataze unutar promatranih skupina nisu bile statistički značajne.

De novo metastatska bolest dijagnosticirana je kod 22 bolesnice, a kod 44 bolesnice metastaze su se javile kasnije. S obzirom na vrstu adjuvantne terapije, statistički je značajno kraće vrijeme od inicijalne dijagnoze do pojave metastaza kod bolesnica na kemoterapiji, a vjerojatan razlog tomu je što su se kod sve tri bolesnice na adjuvantnoj kemoterapiji metastaze pojavile tijekom terapije. Nije bilo statistički značajnih razlika u vremenu proteklom od završetka adjuvantne terapije do pojave metastaza s obzirom na to jesu li bolesnice primale samo hormonsku ili kemoterapiju i hormonsku terapiju.

Metastatska bolest dijagnosticirana je tijekom adjuvantne terapije kod 21 bolesnice, kod tri bolesnice tijekom kemoterapije i 18 bolesnica tijekom hormonske terapije, od kojih je 12 prethodno primilo adjuvantnu kemoterapiju. Nije bilo statistički značajne razlike u vremenima trajanja adjuvantne hormonske terapije tijekom kojih su se pojavile metastaze s obzirom na promatrane skupine. Najčešće sjelo metastaza bile su kosti, zatim pluća i jetra. Rezultati su u skladu s drugim istraživanjima i literaturnim podacima prema kojima su kosti najčešće sjelo metastaza raka dojke (3, 37). Kostu su bile statistički značajno češće sjelo metastaza u skupini bolesnica koje su primale palbociklib, no nije bilo statističke značajnosti s obzirom na postojanje visceralnih metastaza.

Hormonska rezistencija bila je prisutna kod ukupno 22 (33 %) bolesnice, primarna kod njih 9 (41 %) i sekundarna kod njih 13 (59 %). Navedeni podatci približno odgovaraju podatcima o hormonskoj rezistenciji istraživanja provedenog u Španjolskoj, u kojem je hormonsku rezistenciju imalo 57 bolesnica od ukupno 150 bolesnica koje su primale ribociklib ili palbociklib kao prvu liniju liječenja metastatske bolesti (38).

Klinička studija MONALEESA-2 uspoređivala je učinkovitost ribocikliba i letrozola u odnosu na placebo i letrozol u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti u bolesnica koje prethodno nisu razvile hormonsku rezistenciju. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 25,3 mjeseci u bolesnica koje su uz letrozol primale ribociklib, što se pokazalo značajnim produljenjem vremena do progresije u odnosu na 16,0 mjeseci kod bolesnica koje su uz letrozol primale placebo (39). U studiji MONALEESA-3 uspoređivana je učinkovitost ribocikliba i fulvestranta u odnosu na fulvestrant i placebo. Bolesnice su podijeljene u dvije skupine. Prva skupina činila je bolesnice koje nisu imale razvijenu hormonsku rezistenciju te su primale lijek u prvoj liniji liječenja, a medijan vremena do progresije iznosio je 33,6 mjeseci za ribociklib i fulvestrant u odnosu na 19,2 za placebo i fulvestrant. Drugu skupinu činile su bolesnice s hormonskom rezistencijom, bilo da su primale prvu ili drugu liniju liječenja, te one koje su primale lijek u drugoj liniji. Medijan je iznosio 14,6 mjeseci za ribociklib i fulvestrant prema 9,1 za placebo i fulvestrant. Medijan u svih ispitanika bio je 20,6 mjeseci u skupini na ribociklibu i fulvestrantu u odnosu na 12,8 na placebo i fulvestrant, uz statistički značajno produljenje vremena do progresije dodatkom ribocikliba hormonskoj terapiji (40).

Klinička studija PALOMA-2 uspoređivala je učinkovitost palbocikliba i letrozola u odnosu na placebo i letrozol u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti u bolesnica koje prethodno nisu razvile hormonsku rezistenciju. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 24,8 mjeseci u bolesnica koje su uz letrozol primale palbociklib u odnosu na 14,5 mjeseci kod bolesnica koje su uz letrozol primale placebo (41). U studiji PALOMA-3 uspoređivana je učinkovitost palbocikliba i fulvestranta u odnosu na fulvestrant i placebo u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti u bolesnica koje su razvile hormonsku rezistenciju, te i u ostalim linijama liječenja metastatske bolesti. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 11,2 mjeseca u bolesnica koje su uz fulvestrant primale palbociklib u odnosu na 4,6 mjeseci kod bolesnica koje su uz fulvestrant primale placebo. Obje kliničke studije pokazale su statistički značajno produljenje vremena do progresije dodatkom palbocikliba hormonskoj terapiji (42).

Istraživanje koje su u Španjolskoj proveli Cejuela i suradnici, uspoređivalo je sva tri odobrena CDK4/6 inhibitora u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti. 54 bolesnice primale su

ribociklib, a 96 palbociklib. Prosječna dob bolesnica iznosila je 61 godinu. Medijan vremena do progresije bolesti iznosio je 31 mjesec za ribociklib uz hormonsku terapiju i 30 mjeseci za palbociklib uz hormonsku terapiju, bez značajnih razlika u vremenu do progresije između promatranih skupina (38). Istraživanje koje su u Brazilu proveli Queiroz i suradnici, također je uspoređivalo sva tri CDK4/6 inhibitora, od toga 79 bolesnica na palbociklibu i 42 na ribociklibu, uz medijan dobi od 59 godina. Medijan vremena do progresije bolesti na prvu liniju liječenja iznosio je 30 mjeseci za ribociklib uz hormonsku terapiju i 24 mjeseca za palbociklib uz hormonsku terapiju (43). U oba provedena istraživanja nije uočena statistički značajna razlika u vremenu do progresije s obzirom na ribociklib ili palbociklib u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti.

U ovom istraživanju medijan vremena do progresije bolesti na prvu liniju liječenja metastatske bolesti u skupini liječenih ribociklibom iznosi 11 mjeseci (95 % raspon pouzdanosti 6 – 15). S obzirom na hormonsku terapiju, medijan vremena do progresije iznosi 12 mjeseci za ribociklib uz inhibitore aromataze i 6 mjeseci za ribociklib uz fulvestrant, bez značajnih razlika između promatranih skupina. Medijan vremena do progresije kraći je u usporedbi s rezultatima provedenih kliničkih studija MONALEESA-2 i MONALEESA-3, i kraći je u usporedbi sa španjolskim i brazilskim istraživanjem. Medijan vremena do progresije bolesti za prvu liniju liječenja metastatske bolesti u skupini liječenih palbociklibom iznosi 19 mjeseci (95 % raspon pouzdanosti 9 – 24). S obzirom na hormonsku terapiju, medijan vremena do progresije iznosi 24 mjeseca za palbociklib uz inhibitore aromataze i 9 mjeseci za palbociklib uz fulvestrant. Razlika se pokazala statistički značajnom, a moguć uzrok tomu je što je bilo značajno više hormonski rezistentnih bolesnica u skupini s fulvestrantom. Nadalje, bolesnice s *de novo* metastazama u skupini liječenih ribociklibom primale su ili fulvestrant ili inhibitor aromataze, dok su bolesnice liječene palbociklibom, u slučaju *de novo* metastatske bolesti, primale inhibitor aromataze. Rezultati ne odstupaju od kliničkih studija PALOMA-2 i PALOMA-3, ali treba napomenuti da su u studiju PALOMA-3 bile uključene i bolesnice koje su primale palbociklib i u drugoj i u kasnijim linijama liječenja. Ipak, medijan vremena do progresije kraći je u odnosu na španjolsko i brazilsko istraživanje. U ovom istraživanju pokazalo se da nema značajne razlike u vremenu do progresije s obzirom na to jesu li bolesnice za prvu liniju liječenja metastatske bolesti liječene ribociklibom ili palbociklibom, što je u skladu s rezultatima španjolskog i brazilskog istraživanja (38 – 43).

U provedenom istraživanju nije uočena značajna razlika u vremenu do progresije bolesti s obzirom na hormonsku rezistenciju, dok je u španjolskom istraživanju ta razlika bila statistički

značajna, odnosno hormonski rezistentne bolesnice imale su značajno kraće vrijeme do progresije. Razlike nisu bile značajne ni unutar hormonski rezistentnih i hormonski ovisnih skupina s obzirom na primijenjeni CDK4/6 inhibitor, a dobiveni rezultat u ovom slučaju ne odstupa od španjolskog istraživanja. S obzirom na visceralne metastaze, istraživanje je pokazalo da se kod bolesnica s visceralnim metastazama uočava brojčano kraće vrijeme do progresije. Medijan vremena do progresije bio je 24 mjeseca kod bolesnica bez visceralnih metastaza i 9 mjeseci kod bolesnica s visceralnim metastazama, ali bez statističke značajnosti. Izbor pojedinog CDK4/6 inhibitora unutar skupine bolesnica s visceralnim ili onih bez visceralnih metastaza nije pokazao značajnu razliku u vremenu do progresije. U istraživanju provedenom u Španjolskoj nije bilo značajnih razlika u vremenu do progresije s obzirom na prisustvo visceralnih metastaza, i s obzirom na primjenu ribocikliba ili palbocikliba unutar pojedinih skupina. Visceralne metastaze su u tom istraživanju bile nađene u 55 % slučajeva, što je usporedivo s 52 % u ovom istraživanju (38). Rezultati usporedivi rezultatima ovog istraživanja dobiveni su u istraživanju koje su u Sjedinjenim Američkim Državama proveli Knudsen i suradnici. Visceralne metastaze imalo je 46 % bolesnica. Vrijeme do progresije bolesti bilo je kraće u bolesnica s visceralnim metastazama, ali razlike nisu bile značajne (44).

Najčešća nuspojava stupnja 3 ili 4 zabilježena u ovom istraživanju je neutropenija u 9 % bolesnica. Trombocitopeniju i leukopeniju imalo je 3 % bolesnica, dok su porast transaminaza i anemija prijavljeni u 2 % bolesnica. Učestalost nuspojava stupnja 3 ili 4 manja je u odnosu na sva prethodno navedena istraživanja. Primjerice, u istraživanju provedenom u Brazilu neutropeniju stupnja 3 ili 4 imalo je preko 60 % bolesnica, dok je anemiju ili trombocitopeniju imalo oko 3 % bolesnica, približno kao u ovom istraživanju (43). U istraživanju s približno jednakim brojem ispitanika kao u ovom istraživanju, 61, koje su proveli Cabetas i suradnici, 65 % bolesnica imalo je neutropeniju stupnja 3 ili 4 (45). Rezultati bliži rezultatima ovog istraživanja dobiveni su u istraživanju provedenom u Grčkoj, u kojem je neutropenija stupnja 3 ili 4 prijavljena u 21 % bolesnica, a anemija i trombocitopenija u 2 % bolesnica (46). Razlog niskoj učestalosti nuspojava u ovom istraživanju može biti u samom evidentiranju nuspojava, ali isto tako treba napomenuti da su se bolesnicama redovno kontrolirale krvne slike te, u slučaju ribocikliba, snimao EKG.

Nedostatak ovog istraživanja malen je broj ispitanika. U pojedinoj od navedenih kliničkih studija sudjelovalo je više stotina ispitanica, a u navedenim istraživanjima broj ispitanika bio je barem dvostruko veći u odnosu na ovo istraživanje (38 – 44, 46).

6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata zaključuje se sljedeće:

1. Vrijeme do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih ribociklibom uz inhibitor aromataze ili uz fulvestrant ne razlikuje se statistički značajno
2. Vrijeme do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih palbociklibom statistički je značajno kraće uz fulvestrant nego uz inhibitor aromataze
3. Razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih ribociklibom i palbociklibom uz inhibitore aromataze ili fulvestrant nije statistički značajna

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ispitati postoji li razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih ribociklibom i palbociklibom uz inhibitore aromataze ili fulvestrant

Ustroj studije: presječno istraživanje

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na 66 bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih na Zavodu za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od rujna 2018. do 28. veljače 2023. Podatci o bolesnicama prikupljeni su obradom dostupne medicinske dokumentacije. U istraživanje su uključene bolesnice koje su u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti liječene ribociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant te bolesnice koje su u prvoj liniji liječenja metastatske bolesti liječene palbociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant.

Rezultati: U prvoj liniji liječenja metastatskog hormonski ovisnog raka dojke 35 bolesnica liječeno je ribociklibom, a 31 bolesnica liječena je palbociklibom uz inhibitore aromataze ili fulvestrant. Medijan vremena do progresije bolesti kod bolesnica liječenih ribociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant iznosi 11 mjeseci (95 % raspon pouzdanosti 6 – 15), a kod bolesnica liječenih palbociklibom uz inhibitor aromataze ili fulvestrant iznosi 19 mjeseci (95 % raspon pouzdanosti 9 – 24). Nema značajne razlike u vremenu do progresije s obzirom na to jesu li bolesnice za prvu liniju liječenja metastatske bolesti liječene ribociklibom ili palbociklibom (log-rank test, $P = 0,27$).

Zaključak: Razlika u vremenu do progresije bolesti kod bolesnica s metastatskim hormonski ovisnim rakom dojke liječenih ribociklibom i palbociklibom uz inhibitore aromataze ili fulvestrant nije statistički značajna.

Ključne riječi: hormonski ovisan; palbociklib; rak dojke; ribociklib; vrijeme do progresije

8. SUMMARY

Progression-free survival difference in patients with metastatic hormone-positive breast cancer treated with ribociclib and palbociclib plus aromatase inhibitors or fulvestrant

Objectives: To examine whether there is a significant difference in progression-free survival in patients with metastatic hormone-positive breast cancer treated with ribociclib and palbociclib plus aromatase inhibitors or fulvestrant

Study design: cross-sectional

Participants and methods: The study was conducted on 66 patients with metastatic hormone-positive breast cancer treated at the Department of Oncology of the Osijek Clinical Hospital Centre in the period from September 2018 to February 28, 2023. Data on the patients were collected by processing available medical documentation. The study included patients who were treated with ribociclib along with an aromatase inhibitor or fulvestrant in the first line of treatment for metastatic disease and patients who were treated with palbociclib along with an aromatase inhibitor or fulvestrant in the first line of treatment for metastatic disease.

Results: In the first-line treatment of metastatic hormone-positive breast cancer, 35 patients were treated with ribociclib, and 31 patients were treated with palbociclib along with aromatase inhibitors or fulvestrant. The median progression-free survival in patients treated with ribociclib with an aromatase inhibitor or fulvestrant was 11 months (95% confidence interval 6-15), and in patients treated with palbociclib with an aromatase inhibitor or fulvestrant was 19 months (95% confidence interval 9-24). There were no significant differences in progression-free survival according to whether patients were treated with ribociclib or palbociclib for first-line treatment of metastatic disease (log-rank test, $P = 0.27$).

Conclusion: The difference in progression-free survival in patients with metastatic hormone-positive breast cancer treated with ribociclib and palbociclib plus aromatase inhibitors or fulvestrant is not statistically significant.

Key words: breast cancer; hormone-positive; palbociclib; progression-free survival; ribociclib

9. LITERATURA

1. Jalšovec D. Sustavna i topografska anatomija čovjeka. Zagreb: Školska knjiga; 2005.
2. Krmpotić-Nemaić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
3. Hoskin P. Klinička onkologija – temeljna načela i praksa. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, i sur. 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.
5. Arnold M, Morgan E, Rungay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, i sur. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast.* 2022;66:15-23.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020., Bilten 45. Zagreb; 2022.
7. Beketić-Orešković L, Šantek F. Karcinom dojke. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
8. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. *Ann Oncol.* 2008;19(4):614-22.
9. Dibden A, Offman J, Duffy SW, Gabe R. Worldwide Review and Meta-Analysis of Cohort Studies Measuring the Effect of Mammography Screening Programmes on Incidence-Based Breast Cancer Mortality. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):976.
10. Šupe Parun A, Čukelj P, Tešić V, Jelavić M, Brkljačić B. Results of the National Breast Cancer Screening Program in Croatia (2006-2016). *Croat Med J.* 2022;63(4):326-334.
11. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, i sur. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387-1397.
12. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
13. Hilakivi-Clarke L, de Assis S, Warri A. Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2013;18(1):25-42.
14. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett.* 2015;356:231-4.

15. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22:31-4.
16. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, i sur. Mutational Profile of Metastatic Breast Cancers: A Retrospective Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(12):e1002201.
17. Seiwerth S, Krušlin B, Kos M, Galešić Ljubanović D. *Patologija*. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2023.
18. Belac Lovasić I, Bašić Koretić M, Podolski P, Dedić Plavetić N, Silovski T, Pleština S, i sur. Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3). *Liječ Vjesn.* 2022;144:295-305.
19. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, i sur. Breast cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):66.
20. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, i sur. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1194-1220.
21. Gralow JR, Burstein HJ, Wood W, Hortobagyi GN, Gianni L, von Minckwitz G, i sur. Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol.* 2008;26:814-9.
22. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(3):225-229.
23. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
24. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, i sur. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):509-18.
25. Chumsri S, Howes T, Bao T, Sabnis G, Brodie A. Aromatase, aromatase inhibitors, and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;125(1-2):13-22.
26. Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-Resistant Breast Cancer: Mechanisms and Treatment. *Breast Care (Basel).* 2020;15(4):347-354.

27. Knudsen ES, Pruitt SC, Hershberger PA, Witkiewicz AK, Goodrich DW. Cell Cycle and Beyond: Exploiting New RB1 Controlled Mechanisms for Cancer Therapy. *Trends Cancer*. 2019;5(5):308-24.
28. Casimiro MC, Wang C, Li Z, Di Sante G, Willmart NE, Addya S, i sur. Cyclin D1 determines estrogen signaling in the mammary gland in vivo. *Mol Endocrinol*. 2013;27(9):1415-28.
29. Ding L, Cao J, Lin W, Chen H, Xiong X, Ao H, i sur. The Roles of Cyclin-Dependent Kinases in Cell-Cycle Progression and Therapeutic Strategies in Human Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):1960.
30. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Jul 17;10:1758835918786451.
31. Ban M, Strikić A, Petrić Miše B, Vrdoljak E. Uloga inhibitora CDK4/6 u liječenju hormonski ovisnoga metastatskog raka dojke negativnog na HER-2. *Liječ Vjesn*. 2019;141:33–39.
32. Yang L, Xue J, Yang Z, Wang M, Yang P, Dong Y, i sur. Side effects of CDK4/6 inhibitors in the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2021;10(5):5590-5599.
33. Parati MC, Pedersini R, Perego G, Reduzzi R, Savio T, Cabiddu M, i sur. Ribociclib in the Treatment of Hormone-Receptor Positive/HER2-Negative Advanced and Early Breast Cancer: Overview of Clinical Data and Patients Selection. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2022;14:101-111.
34. Marušić M i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
35. Erić I, Petek Erić A, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast Cancer in Young Women: Pathologic and Immunohistochemical Features. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):497-502.
36. Rosenberg LU, Magnusson C, Lindström E, Wedrén S, Hall P, Dickman PW. Menopausal hormone therapy and other breast cancer risk factors in relation to the risk of different histological subtypes of breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res*. 2006;8(1):R11.
37. Ignatov A, Eggemann H, Burger E, Ignatov T. Patterns of breast cancer relapse in accordance to biological subtype. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(7):1347-1355.
38. Cejuela M, Gil-Torralvo A, Castilla MÁ, Domínguez-Cejudo MÁ, Falcón A, Benavent M, i sur. Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison

- of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(10):8488.
39. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, i sur. 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. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1541-1547.
 40. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, i sur. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(6):514-524.
 41. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, i sur. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1925-1936.
 42. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, i sur. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. *Clin Cancer Res*. 2022;28(16):3433-3442.
 43. Queiroz MM, Sacardo KP, Ribeiro MF, Gadotti LL, Saddi R, Oliveira LJC, i sur. Real-world treatment outcomes in HR+ HER2- metastatic breast cancer patients treated with CDK4/6 inhibitors: Results from a reference center in Brazil. *Cancer Treat Res Commun*. 2023;35:100683.
 44. Knudsen ES, Schultz E, Hamilton D, Attwood K, Edge S, O'Connor T, i sur. Real-World Experience with CDK4/6 Inhibitors for Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer at a Single Cancer Center. *Oncologist*. 2022;27(8):646-654.
 45. García-Trevijano Cabetas M, Lucena Martínez P, Jiménez Nácher I, Díaz Almirón M, Zamora Auñón P, Herrero Ambrosio A. Real-world experience of palbociclib and ribociclib: novel oral therapy in metastatic breast cancer. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(4):893-899.
 46. Fountzilas E, Koliou GA, Vozikis A, Rapti V, Nikolakopoulos A, Boutis A, i sur. Real-world clinical outcome and toxicity data and economic aspects in patients with advanced breast cancer treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors combined with endocrine therapy: the experience of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *ESMO Open*. 2020;5(4):e000774.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Vinko Ivandić

Medicinski fakultet Osijek

e-mail: vinko.ivandic@gmail.com

Datum i mjesto rođenja: 11. 4. 1998., Slavonski Brod

Adresa stanovanja: Dubrovačka 67, 31000 Osijek

Obrazovanje:

Od 2017. Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij Medicina,
Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2013. – 2017. Klasična gimnazija fra Marijana Lanosovića, Slavonski Brod