

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ**

**Perspective asupra implicațiilor clinice și calității vieții
pacientelor cu neoplasm mamar HR+/HER2- în tratament
cu inhibitori CDK4/6**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. NIȚIPIR CORNELIA**

**Student-doctorand:
STANCIU IOANA - MIRUNA**

Cuprins

I. Partea generală.....	9
1. Inhibitorii CDK/6 în tratamentul cancerului de sân metastatic HR+/HER2-	9
1.1. Introducere în cancerul de sân metastatic HR+/HER2-	9
1.2. Rolul ciclului celular în oncogeneză și implicarea CDK4/6.....	11
1.3. Principalele mecanisme de rezistență și biomarkeri	12
1.4. Rezistența la terapia endocrină și sensibilitatea la inhibitorii CDK4/6 – o asociere demnă de luat în considerare.....	20
1.5. Inhibitorii CDK4/6 – un punct de referință în tratamentul cancerului de sân metastatic HR+/HER2-	22
1.6. Rezistența Primară și Dobândită la Inhibitorii CDK4/6	22
1.7. Lipsa datelor prospectiv randomizate pentru tratamentul de linia a doua	23
1.8. Concluzii	24
2. Aplicații clinice, provocări și perspective în utilizarea inhibitorilor CDK4/6	25
2.1. Rezultate din studiile clinice de fază III (PALOMA, MONALEESA, MONARCH).....	25
2.2. Tolerabilitatea și managementul efectelor adverse ale inhibitorilor CDK4/6.....	26
2.3. Analiza comparativă a profilurilor de toxicitate	27
2.4. Eficacitatea CDK4/6 în contextul crizei viscerale	28
2.5. Considerații privind raportul cost-eficacitate și studiul SONIA.....	29
2.6. Evaluarea frecvenței reacțiilor adverse.....	30
2.7. Aspecte privind calitatea vieții la pacienții cu cancer de sân.....	32
II. Contribuții personale	35
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale ale studiului	35
4. Metodologia generală a cercetării.....	37
5. Profilul clinico-biologic al pacientelor cu cancer de sân metastatic HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6: analiză retrospectivă și corelații prognostice.....	41
5.1. Introducere	41
5.2. Rezultate	42
5.3. Discuții.....	79
6. Evaluarea calității vieții la pacientele cu cancer de sân metastatic HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6: analiză multidimensională și factori determinanți.....	81
6.1. Introducere	81

6.2. Pacienți și metode	82
6.3. Discuții.....	101
7. Concluzii și contribuții personale	106
7.1. Caracteristicile clinico-biologice și influența asupra prognosticului.....	106
7.2. Impactul simptomelor asupra calității vieții	106
7.3. Diferențele în funcționarea fizică, socială și emoțională	106
7.4. Asocieri semnificative cu evoluția pacienților	107
7.5. Diferențele între tipurile de inhibitori CDK4/6	107
7.6. Rolul comorbidităților în calitatea vieții.....	107
7.7. Concluzie generală.....	108
7.8 Recomandări pentru optimizarea îngrijirii pacienților oncologici tratați cu inhibitori CDK4/6.....	108
7.9. Gradul de atingere a obiectivelor de cercetare.....	110
7.10. Probleme nerezolvate și direcții viitoare de cercetare	110
7.11. Limitări și direcții viitoare în ceea ce privește studiul asupra factorilor ce influențează evoluția pacienților în tratament cu inhibitori CDK4/6	111
7.12. Limitări și direcții viitoare pentru optimizarea evaluărilor calității vieții.....	112
7.13. Avantaje și dezavantaje tehnico-economice.....	113
7.14. CONTRIBUȚII PROPRII.....	114

Motivația alegerii temei de cercetare intitulată *Perspective asupra implicațiilor clinice și calității vieții pacientelor cu neoplasm mamar HR+/HER2– în tratament cu inhibitori CDK4/6* derivă din nevoia stringentă de aprofundare a cunoștințelor privind echilibrul dintre eficacitatea terapeutică și impactul pe termen lung asupra calității vieții la această categorie particulară de pacienți. În contextul progreselor recente în terapia țintită a cancerului de sân hormonal-dependent, inhibitorii CDK4/6 s-au impus ca piloni fundamentali în strategia terapeutică a bolii metastatice HR+/HER2–, demonstrând beneficii semnificative în supraviețuirea fără progresie și în supraviețuirea globală. Cu toate acestea, rămân numeroase aspecte legate de heterogenitatea răspunsului, dezvoltarea rezistenței secundare, gestionarea profilului toxicologic și, nu în ultimul rând, influența tratamentului asupra stării funcționale, psihosociale și calității vieții pacientelor. Alegerea acestei teme reflectă o preocupare constantă pentru medicina centrată pe pacient, precum și pentru integrarea aspectelor clinice și umane în practica oncologică modernă, într-un efort de a contribui la individualizarea și optimizarea parcursului terapeutic în cancerul mamar.

Importanța, noutatea și actualitatea temei abordate în cadrul prezentei teze de doctorat rezidă din convergența unor direcții esențiale ale oncologiei contemporane: avansul terapiilor moleculare țintite, necesitatea rafinării criteriilor de selecție a pacienților și integrarea dimensiunii calității vieții în evaluarea succesului terapeutic. Inhibitorii CDK4/6 au revoluționat tratamentul cancerului de sân HR+/HER2– avansat, modificând paradigma terapeutică și oferind perspective favorabile pentru un subgrup larg de pacienți. Cu toate acestea, implementarea lor în practica clinică aduce provocări semnificative, inclusiv identificarea biomarkerilor predictivi de răspuns, managementul toxicităților hematologice și non-hematologice, precum și evaluarea impactului tratamentului asupra calității vieții. Într-un context medical în care accentul se mută tot mai mult de la simpla prelungire a supraviețuirii către menținerea unei vieți active și demne, această cercetare răspunde unei necesități stringente și actuale. Prin explorarea implicațiilor clinice și a impactului asupra calității vieții, tema se aliniază tendințelor de personalizare a terapiei oncologice și contribuie la dezvoltarea unei perspective integrative, orientate spre rezultate relevante atât din punct de vedere medical, cât și uman.

Ipoteza de lucru a prezentei teze pornește de la premisa că tratamentul cu inhibitori CDK4/6, în combinație cu terapie endocrină, nu doar că îmbunătățește parametrii clinici de eficacitate terapeutică la pacientele cu neoplasm mamar HR+/HER2–, ci are și un impact semnificativ asupra calității vieții, influențând multidimensional statusul funcțional, psihologic și social al acestora. Se presupune că, în ciuda beneficiilor oncologice evidente, profilul de toxicitate al acestor agenți și durata prelungită a administrării pot genera o povară subiectivă care trebuie evaluată și corelată cu datele clinice obiective pentru o apreciere holistică a eficienței terapeutice. În consecință, integrarea evaluării calității vieții în analiza răspunsului terapeutic va evidenția diferențe semnificative între subgrupuri de paciente, oferind fundamente solide pentru personalizarea tratamentului și optimizarea deciziilor clinice.

Obiectivele generale ale prezentei teze vizează o abordare integrativă și multidimensională a impactului tratamentului cu inhibitori CDK4/6 asupra pacientelor diagnosticate cu neoplasm mamar HR+/HER2–, având ca scop fundamentarea unor strategii terapeutice personalizate, centrate pe pacient. Studiul își propune să evalueze beneficiile clinice ale terapiei prin analiza supraviețuirii globale (OS) și a supraviețuirii fără progresie (PFS), în corelație cu variabilele clinico-biologice și cu tipul de inhibitor utilizat, precum și influența comorbidităților asupra eficacității și tolerabilității tratamentului. Un alt obiectiv major constă în identificarea simptomelor dominante care afectează calitatea vieții, cu accent pe efectele adverse frecvente și specifice fiecărui inhibitor, precum oboseala, tulburările de somn, durerea și manifestările gastrointestinale. De asemenea, se urmărește compararea impactului diferitelor tipuri de inhibitori CDK4/6 asupra funcționării fizice, sociale și emoționale, precum și analiza relației dintre anumite caracteristici clinico-patologice (grad histologic, status metastatic, afectare ganglionară) și percepția subiectivă a stării de sănătate. În plus, se acordă o atenție deosebită simptomelor psihologice precum depresia, anxietatea și stresul, explorând rolul acestora în aderența la tratament și în evoluția oncologică. În final, pe baza rezultatelor obținute, se urmărește formularea unor recomandări orientate spre optimizarea îngrijirii medicale și psiho-sociale a pacientelor, în vederea creșterii tolerabilității terapeutice, a complianței și a calității vieții în contextul oncologic actual.

Cancerul de sân metastatic reprezintă o provocare majoră pentru sănătatea publică la nivel global, fiind responsabil pentru o proporție semnificativă a mortalității prin cancer la femei. Subtipul de cancer de sân metastatic cu receptori hormonali pozitivi și HER2 negativ (HR+/HER2-) este cel mai frecvent întâlnit, cu un procent de aproximativ 70% din totalul cazurilor de cancer de sân, având implicații importante asupra strategiilor terapeutice și prognosticului pacienților (1).

Conform estimărilor GLOBOCAN 2022, la nivel mondial au fost înregistrate aproximativ 2,3 milioane de cazuri noi de cancer de sân la femei, reprezentând 11,5% din totalul cazurilor de cancer. Cancerul de sân a fost responsabil pentru aproximativ 6,9% din totalul deceselor prin cancer la femei, situându-se pe locul cinci ca mortalitate prin cancer la nivel global (2). În Europa, cancerul de sân este cel mai frecvent tip de cancer la femei, cu o incidență standardizată pe vârstă de 74,3 la 100.000 de femei. Mortalitatea asociată cancerului de sân este de 16,1 la 100.000 de femei în Europa și 12,7 la 100.000 de femei în America de Nord (2).

În România, cancerul de sân reprezintă a doua cauză de cancer la ambele sexe, după cancerul colorectal, cu 12.685 de cazuri noi raportate în 2022, reprezentând 12,1% din totalul cazurilor de cancer la femei. Mortalitatea prin cancer de sân în România a fost de 3.877 de decese în 2022, reprezentând 6,9% din totalul deceselor prin cancer la femei. (2)

Tratamentul sistemic actual pentru cancerul de sân metastatic HR+/HER2- include terapia endocrină, terapia țintită și chimioterapia. Un progres major în tratamentul acestui tip de cancer este reprezentat de inhibitorii kinazelor dependente de ciclină 4 și 6 (CDK4/6i), trei medicamente aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA (FDA) și de Agenția Europeană a Medicamentului (EMA): palbociclib, ribociclib și abemaciclib.

Următoarele capitole sintetizează datele existente despre:

- mecanismul de acțiune al acestor agenți,
- particularitățile și diferențele lor de farmacodinamie și toxicitate,
- potențialele mecanisme de rezistență și rolul biomarkerilor,
- date privind cost-eficacitatea și tolerabilitatea,
- aspectele legate de calitatea vieții (QOL) la paciențele cu cancer de sân.

Capitolul 1 analizează date generale despre inhibitorii CDK/6 în tratamentul cancerului de sân metastatic HR+/HER2-. Acest capitol conține 8 subcapitole:

1. Introducere în cancerul de sân metastatic HR+/HER2-
2. Rolul ciclului celular în oncogeneză și implicarea CDK4/6
3. Principalele mecanisme de rezistență și biomarkeri
4. Rezistența la terapia endocrină și sensibilitatea la inhibitorii CDK4/6 – o asociere demnă de luat în considerare
5. Inhibitorii CDK4/6 – un punct de referință în tratamentul cancerului de sân metastatic HR+/HER2-
6. Rezistența Primară și Dobândită la Inhibitorii CDK4/6
7. Lipsa datelor prospectiv randomizate pentru tratamentul de linia a doua
8. Concluzii

Concluziile sintetizate din analiza literaturii de specialitate realizată în acest prim capitol subliniază complexitatea actuală a tratamentului cancerului de sân HR+/HER2- și evidențiază nevoia stringentă de personalizare terapeutică, în absența unor biomarkeri moleculari clinic validați care să ghideze în mod standardizat selecția tratamentului. Deși până în prezent nu a fost identificat un predictor molecular aprobat al răspunsului la inhibitorii CDK4/6, progresele recente în tehnologiile de profilare genomică și datele emergente din studiile translaționale deschid perspective promițătoare pentru individualizarea deciziilor terapeutice. Gestionarea optimă a bolii metastatice devine esențială în contextul accesului limitat la terapii ulterioare și al impactului major al alegerii tratamentului de primă linie asupra supraviețuirii. În acest sens, explorarea sistematică a unor noi ținte moleculare și evaluarea mecanismelor de rezistență, precum pierderea proteinei retinoblastomului (pRb), activarea căii PI3K/AKT/mTOR sau a axei Ciclină E-CDK2, ar trebui integrate în algoritmul decizional. Validarea și utilizarea biomarkerilor propuși, prin metode moderne precum secvențierea genomică completă și biopsia lichidă, pot contribui semnificativ la optimizarea selecției terapeutice și la creșterea eficienței tratamentului în funcție de profilul molecular al fiecărei paciente.

Capitolul 2 al prezentei teze abordează aplicații clinice, provocări și perspective în utilizarea inhibitorilor CDK4/6 și este împărțit în 7 subcapitole:

1. Rezultate din studiile clinice de fază III (PALOMA, MONALEESA, MONARCH)
2. Tolerabilitatea și managementul efectelor adverse ale inhibitorilor CDK4/6
3. Analiza comparativă a profilurilor de toxicitate
4. Eficacitatea CDK4/6 în contextul crizei viscerale
5. Considerații privind raportul cost-eficacitate și studiul SONIA
6. Evaluarea frecvenței reacțiilor adverse
7. Aspecte privind calitatea vieții la pacienții cu cancer de sân

Concluziile consolidate ale studiilor clinice de fază III – PALOMA, MONALEESA și MONARCH – evidențiază în mod convingător că adăugarea inhibitorilor CDK4/6 la terapia endocrină determină o prelungire semnificativă a supraviețuirii fără progresie (PFS) și un beneficiu notabil în supraviețuirea globală (OS), validând astfel integrarea acestor agenți în prima linie de tratament pentru pacientele cu cancer de sân avansat HR+/HER2– și marcând o transformare majoră a standardului terapeutic în această patologie.

Deși inhibitorii CDK4/6 prezintă un profil general de siguranță favorabil și sunt bine tolerați în practica clinică, apariția unor reacții adverse – în special hematologice și gastrointestinale – impune o monitorizare atentă și o gestionare proactivă, iar diferențele farmacodinamice între palbociclib, ribociclib și abemaciclib justifică o abordare individualizată a tratamentului, bazată pe caracteristicile pacientului și pe tolerabilitatea specifică fiecărui agent, în contextul unei înțelegeri aprofundate a mecanismelor de acțiune și al unei strategii terapeutice optimizate.

Diferențele de eficacitate și tolerabilitate între palbociclib, ribociclib și abemaciclib pot fi explicate prin mecanisme farmacologice distincte, cum ar fi selectivitatea față de CDK4 sau CDK6, profilul de toxicitate și modul de administrare, iar aceste aspecte, împreună cu variațiile în designul studiilor clinice, pot influența rezultatele privind supraviețuirea globală și alegerea tratamentului potrivit pentru fiecare pacient.

Deși chimioterapia rămâne tratamentul standard în formele severe de criză viscerală, inhibitorii CDK4/6 pot reprezenta o opțiune terapeutică viabilă în anumite cazuri selectate, având în vedere beneficiul demonstrat în supraviețuire și ratele bune de răspuns obiectiv chiar la pacienții cu

boală viscerală, cu condiția unei evaluări atente a severității disfuncției organelor vitale și a profilului clinic individual.

Concluziile din două studii recente indică faptul că, deși inhibitorii CDK4/6 aduc beneficii clinice în tratamentul cancerului de sân metastatic HR+/HER2–, utilizarea lor în prima linie nu se dovedește cost-eficientă conform modelelor economice actuale și poate fi asociată cu o toxicitate mai mare, fără îmbunătățiri semnificative în supraviețuirea globală, supraviețuirea fără progresie sau calitatea vieții comparativ cu administrarea în linia a doua, ceea ce susține reevaluarea strategiei terapeutice și orientarea cercetărilor viitoare spre optimizarea secvențierii tratamentului.

Analiză actualizată a profilului de siguranță al inhibitorilor CDK4/6, fundamentată pe datele agregate din cele mai importante studii clinice randomizate de fază II și III, evidențiază faptul că, deși palbociclib, ribociclib și abemaciclib sunt, în general, bine tolerați, fiecare agent prezintă un profil distinct de toxicitate care trebuie luat în considerare în practica clinică, neutropenia fiind predominantă în cazul palbociclib și ribociclib, prelungirea intervalului QTc și hepatotoxicitatea asociate în principal cu ribociclib, iar toxicitatea gastrointestinală accentuată fiind specifică tratamentului cu abemaciclib; aceste efecte adverse, deși frecvente, pot fi eficient gestionate prin monitorizare atentă și ajustarea adecvată a dozelor, subliniind importanța recunoașterii precoce a toxicităților pentru optimizarea siguranței terapeutice.

În ultimul deceniu, recunoașterea importanței calității vieții (QOL) în oncologie a marcat o schimbare fundamentală în abordarea terapeutică, reflectând evoluția de la un model centrat exclusiv pe prelungirea supraviețuirii către unul orientat spre bunăstarea holistică a pacientului; în acest context, evaluarea QOL, prin instrumente validate și multidimensionale, a devenit esențială pentru înțelegerea impactului bolii și al tratamentului asupra experienței subiective a femeilor cu cancer de sân, contribuind astfel la fundamentarea deciziilor clinice, la optimizarea intervențiilor terapeutice și la integrarea dimensiunii umane în practica oncologică modernă.

Capitolul 3 conturează ipoteza și obiectivele generale ale studiului.

Ipoteza de lucru

Este bine cunoscut deja faptul că utilizarea inhibitorilor CDK4/6 în tratamentul pacienților oncologici are un impact semnificativ asupra supraviețuirii, evoluției clinico-biologice și calității vieții, iar acest impact este influențat de multiple variabile, inclusiv tipul inhibitorului utilizat, prezența comorbidităților, caracteristicile histologice și metastatice ale tumorii, precum și răspunsul clinic al pacienților. De asemenea, anumite simptome, precum oboseala și insomnia, pot fi predictori ai evoluției bolii, iar diferențele între tipurile de inhibitori CDK4/6 în ceea ce privește toxicitatea și efectele adverse ar putea influența aderența la tratament și supraviețuirea globală.

Obiective generale

1. **Evaluarea impactului tratamentului cu inhibitori CDK4/6 asupra supraviețuirii globale (OS) și supraviețuirii fără progresie a bolii (PFS)** – Investigarea corelației dintre durata tratamentului și caracteristicile clinico-biologice ale pacienților, în funcție de tipul de inhibitor CDK4/6 utilizat.
2. **Analiza influenței comorbidităților asupra eficacității și tolerabilității terapiei cu inhibitori CDK4/6** – Determinarea modului în care afecțiunile asociate pot influența răspunsul terapeutic, durata tratamentului și calitatea vieții pacienților oncologici.
3. **Identificarea principalelor simptome care afectează calitatea vieții pacienților tratați cu inhibitori CDK4/6** – Cu accent pe oboseală, insomnie, durere, tulburări gastrointestinale și efectele secundare specifice fiecărui tip de inhibitor.
4. **Compararea impactului diferitelor tipuri de inhibitori CDK4/6 asupra calității vieții pacienților** – Evaluarea diferențelor între ribociclib, palbociclib și abemaciclib în ceea ce privește toxicitatea, efectele adverse și influența acestora asupra funcționării fizice, sociale și emoționale.
5. **Determinarea corelațiilor dintre caracteristicile clinico-biologice și calitatea vieții** – Investigarea modului în care parametrii precum gradul histologic al tumorii, statusul

metastatic la diagnostic și statusul ganglionar influențează percepția pacienților asupra propriei stări de sănătate.

6. **Evaluarea rolului simptomelor psihologice în evoluția pacienților** – Analiza influenței depresiei, anxietății și stresului asupra aderenței la tratament și asupra supraviețuirii globale.
7. **Elaborarea unor recomandări pentru optimizarea îngrijirii pacienților oncologici tratați cu inhibitori CDK4/6** – Pe baza rezultatelor obținute, propunerea unor strategii terapeutice și de suport care să îmbunătățească tolerabilitatea tratamentului, aderența la terapie și calitatea vieții pacienților.

Aceste obiective urmăresc nu doar o aprofundare a înțelegerii impactului tratamentului cu inhibitori CDK4/6 asupra pacienților oncologici, ci și identificarea unor factori predictivi care ar putea ghida deciziile terapeutice și îmbunătăți strategiile de management al simptomelor și al toxicităților asociate terapiei.

Capitolul 4 descrie metodologia generală a cercetării.

Acest studiu a fost realizat pe un grup de 95 de paciente diagnosticate cu cancer de sân metastatic HR+/HER2– și tratate cu inhibitori CDK4/6. Dintre acestea, 76 de paciente au îndeplinit criteriile de includere pentru realizarea celui de-al doilea studiu, iar rezultatele raportate în al doilea studiu sunt derivate exclusiv din acest grup atent selectat. În cazul celui de-al doilea studiu care a implicat evaluarea prin chestionare, au fost eliminate trei paciente cu afecțiuni psihiatrice, șapte paciente care au urmat terapia cu inhibitori CDK4/6 pentru mai puțin de trei luni, opt paciente care au refuzat să răspundă și un pacient de sex masculin.

Datele demografice și caracteristicile clinice ale pacientelor au fost extrase retrospectiv din dosarele medicale electronice în timpul evaluărilor clinice desfășurate la Spitalul Universitar de Urgență Elias din București, România, în perioada ianuarie 2018 – ianuarie 2024. Datele privind calitatea vieții au fost colectate prospectiv prin utilizarea a patru chestionare: EORTC QLQ-C30 (Chestionarul European pentru Calitatea Vieții la Pacienții cu Cancer), Scala de Depresie, Anxietate și Stres-21 (DASS-21), Inventarul Multidimensional al Oboselii (MFI) și Indicele de Calitate a Somnului Pittsburgh (PSQI).

Protocolul studiului a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Universitar de Urgență Elias, București, România (nr 1489/01.03.2024). Designul studiului, analiza datelor, interpretarea rezultatelor, redactarea și reviziile efectuate respectă Declarația de la Helsinki și ghidurile Comitetului pentru Etică în Publicații (COPE). Toate datele colectate au fost anonimizate, având în vedere natura observațională a studiului, fără includerea unor informații care ar putea permite identificarea formală a pacientelor.

Criterii de includere: Paciente de sex feminin cu vârsta ≥ 18 ani, tratate anterior sau în prezent cu inhibitori CDK4/6, având un diagnostic confirmat histopatologic de cancer de sân HR+/HER2–, minimum trei prezentări în departamentul de oncologie.

Criterii de excludere: pacienți de sex masculin sau paciente cu vârsta < 18 ani, paciente aflate în stare critică sau cu afecțiuni mentale/psihiatrice, paciente care au primit terapie cu inhibitori CDK4/6 pentru mai puțin de trei luni, paciente care nu au completat toate cele patru chestionare sau care au refuzat să răspundă la toate întrebările.

Datele colectate au inclus următoarele variabile: vârsta la momentul diagnosticului, mediul de rezidență, gradul histologic, stadiul la diagnostic (boală local avansată vs. metastatică), localizarea metastazelor, tipul de inhibitor CDK4/6 utilizat, durata terapiei cu inhibitori CDK4/6, terapia endocrină asociată, statusul menopauzal, procentul Ki67, nivelurile CA15-3 la diagnostic, comorbiditățile, statusul de supraviețuire/deces, antecedentele familiale de cancer și chimioterapia anterioară sau ulterioară tratamentului cu inhibitori CDK4/6. De asemenea, au fost evaluate prezența sau absența infecției COVID în antecedente, dar și prezența sau absența trombozei.

Capitolul 5 descrie primul studiu efectuat din tema tezei de doctorat, cu accent pe profilul clinico-biologic al pacientelor cu cancer de sân metastatic HR+/HER2– tratate cu inhibitori CDK4/6. Aceasta este o analiză retrospectivă și oferă corelații prognostice. Capitolul 5 este împărțit în următoarele subcapitole:

1. Analiza detaliată a caracteristicilor clinico-biologice ale pacientelor incluse în studiu
2. Analiza tipurilor de inhibitori CDK4/6 și impactul acestora asupra supraviețuirii
3. Corelarea caracteristicilor biologice cu prognosticul evolutiv
4. Toxicitate și modificarea dozei
5. Analiza caracteristicilor clinic-biologice asociate cu tipul de inhibitor CDK4/6 și hormonoterapie
6. Distribuția pacientelor în funcție de tipul de hormonoterapie utilizată
7. Evaluarea supraviețuirii fără progresie (PFS), supraviețuirii globale (OS) și duratei totale a tratamentului (TOT) în funcție de inhibitorii CDK4/6
8. Interpretarea detaliată a datelor statistice privind evaluarea PFS, OS, TOT în funcție de tipul de CDK4/6i
9. Analiza impactului inhibitorilor CDK4/6 în funcție de hormonoterapia asociată și vârsta pacienților
10. Analiza variabilelor independente asociate cu supraviețuirea fără progresie (PFS), supraviețuirea globală (OS) și durata totală a tratamentului (TOT)

Analiza detaliată a caracteristicilor clinico-biologice și terapeutice ale pacientelor incluse în studiu evidențiază diferențe semnificative în evoluția bolii în funcție de vârstă, status metastatic și tipul de tratament administrat. Ribociclib s-a asociat cu cea mai mare rată de supraviețuire. În plus, prezența metastazelor multiple și un indice Ki67 crescut au fost corelate cu un prognostic mai nefavorabil. Aceste concluzii oferă suport pentru o abordare personalizată a terapiei, cu un accent deosebit pe selecția inhibitorilor CDK4/6i în funcție de caracteristicile clinico-biologice individuale ale pacientelor.

Singura diferență semnificativă statistic între grupurile de inhibitori CDK4/6 a fost gradul histologic la diagnostic ($p = 0,006$), ribociclib fiind utilizat exclusiv la paciente cu grad G2. În ceea ce privește hormonoterapia, letrozol/anastrozol s-a asociat mai frecvent cu metastaze

osoase izolate ($p = 0,007$). Pentru toate celelalte variabile analizate, nu s-au observat diferențe semnificative între grupuri, ceea ce sugerează o distribuție relativ omogenă a pacienților în funcție de tipul de tratament administrat.

Palbociclib este asociat cu o durată mai lungă a tratamentului și o supraviețuire globală mai mare. Diferențele semnificative statistic au fost observate doar pentru durata tratamentului (TOT), în timp ce pentru PFS și OS nu au fost identificate diferențe semnificative între tipurile de CDK4/6i. Aceste rezultate sugerează necesitatea unor analize suplimentare pentru a clarifica impactul fiecărui tip de inhibitor CDK4/6 asupra supraviețuirii și progresiei bolii.

Ribociclib a fost utilizat mai frecvent la pacienții sub 50 de ani în combinație cu fulvestrant, unde a demonstrat o durată mai mare a tratamentului și o supraviețuire fără progresie extinsă. În schimb, la pacienții peste 50 de ani, combinația cu letrozol/anastrozol a fost mai favorabilă. Palbociclib a oferit cea mai lungă durată a tratamentului și cea mai bună supraviețuire fără progresie în combinație cu fulvestrant, mai ales la pacienții sub 50 de ani, dar a avut rezultate solide și la pacienții vârstnici, în special în combinație cu letrozol/anastrozol. Abemaciclib a prezentat rezultate variabile, cu cea mai lungă supraviețuire fără progresie observată la pacienții peste 50 de ani tratați cu letrozol/anastrozol, însă a fost asociat cu o supraviețuire globală redusă, în special în această combinație.

Durata totală a tratamentului cu inhibitori CDK4/6 a fost influențată semnificativ de mai mulți factori, printre care se numără gradul histologic la diagnostic, prezența metastazelor, administrarea radioterapiei, tipul de inhibitor CDK4/6 utilizat, prezența toxicității asociate tratamentului și antecedentele de infecție Covid.

În ceea ce privește supraviețuirea globală, aceasta a fost semnificativ influențată de tratamentul administrat după terapia cu CDK4/6i și de tipul de hormonoterapie utilizat. În schimb, supraviețuirea fără progresie nu a fost influențată semnificativ de majoritatea variabilelor analizate, cu excepția unui posibil efect al radioterapiei.

Aceste rezultate sugerează că selecția atentă a tratamentului, luând în considerare factorii clinico-biologici specifici fiecărui pacient, ar putea optimiza strategiile terapeutice și îmbunătăți prognosticul oncologic.

Capitolul 6 studiază evaluarea calității vieții la pacientele cu cancer de sân metastatic HR+/HER2- tratate cu inhibitori CDK4/6. Aceasta este o analiză multidimensională și pune în evidență factorii determinanți. Capitolul 6 este împărțit în următoarele subcapitole:

1. Analiza calității vieții pacienților oncologici – date generale
2. Analiza corelației dintre calitatea vieții și tipul de inhibitor CDK4/6
3. Analiza corelației dintre calitatea vieții și evoluția pacienților oncologici
4. Analiza corelației dintre calitatea vieții și comorbiditățile asociate la pacienții oncologici
5. Analiza calității vieții în timpul pandemiei COVID
6. Perspectiva asupra calității vieții la pacienții oncologici

Analiza corelației dintre calitatea vieții și tipul de inhibitor CDK4/6 a evidențiat că majoritatea parametrilor evaluați nu au prezentat diferențe semnificative între grupurile de tratament, indicând un impact general comparabil al celor trei terapii asupra funcționării fizice, emoționale și sociale a pacienților. Cu toate acestea, insomnia și diareea au fost singurele simptome pentru care s-au observat diferențe semnificative statistic, ribociclib fiind asociat cu un impact mai redus asupra problemelor de somn, în timp ce abemaciclib a fost mai frecvent corelat cu diareea. De asemenea, ribociclib a fost asociat cu o calitate mai bună a somnului, ceea ce poate reprezenta un avantaj clinic important pentru pacienții care prezintă tulburări ale ritmului circadian în contextul tratamentului oncologic. În restul dimensiunilor analizate, nu s-au identificat diferențe semnificative statistic, sugerând că, din perspectiva calității vieții, cele trei tratamente oferă beneficii similare în controlul simptomelor și menținerea funcționării generale a pacienților oncologici.

În ceea ce privește diferențele semnificative statistic între pacienții supraviețuitori și cei decedați, două variabile au fost identificate drept relevante: pierderea poftei de mâncare ($p = 0,036$), care a fost semnificativ mai mare la pacienții decedați, și oboseala psihică ($p = 0,003$), care a avut o corelație puternică cu un prognostic nefavorabil. Aceste rezultate sugerează că malnutriția și impactul psihologic sever al bolii pot influența negativ supraviețuirea pacienților oncologici.

De asemenea, au fost identificate două variabile cu diferențe aproape semnificative statistic: oboseala fizică ($p = 0,094$) și greața și vărsăturile ($p = 0,088$), ambele fiind raportate la valori mai ridicate de către pacienții decedați. Aceste date sugerează că severitatea oboselii și a simptomelor gastrointestinale pot avea un impact asupra evoluției bolii și merită explorate mai detaliat în studii viitoare.

În ceea ce privește restul indicatorilor, nu au fost identificate diferențe semnificative statistic între grupurile analizate, ceea ce sugerează că, din punct de vedere al majorității dimensiunilor calității vieții, pacienții supraviețuitori și cei decedați au avut experiențe similare. Cu toate acestea, datele indică faptul că oboseala psihică și pierderea poftei de mâncare reprezintă factori critici care pot influența prognosticul pacienților oncologici și care necesită o monitorizare atentă în cadrul strategiilor de îngrijire paliativă și de susținere nutrițională.

În ceea ce privește diferențele semnificative statistic, două variabile au fost identificate ca fiind relevante: insomnia ($p = 0,014$), care a fost raportată la un nivel semnificativ mai ridicat de pacienții cu comorbidități, și constipația ($p = 0,046$), care a fost semnificativ mai frecventă în acest grup. Aceste rezultate indică faptul că problemele de somn și disfuncțiile gastrointestinale pot fi amplificate în prezența comorbidităților, necesitând o monitorizare atentă și o abordare terapeutică adecvată.

De asemenea, trei variabile au fost identificate ca având o diferență aproape semnificativă statistic: oboseala ($p = 0,091$), care a fost raportată la un nivel mai ridicat de pacienții cu comorbidități, depresia ($p = 0,075$), care a avut scoruri mai mari în acest grup, și stresul ($p = 0,121$), care a fost de asemenea mai frecvent raportat. Aceste rezultate sugerează că pacienții cu afecțiuni asociate pot fi mai predispuși la oboseală cronică și tulburări emoționale, ceea ce subliniază importanța unei abordări integrate de îngrijire care să includă atât aspectele fizice, cât și cele psihologice ale bolii.

Analiza corelației dintre calitatea vieții și comorbidități a evidențiat că pacienții care suferă de afecțiuni asociate prezintă un risc mai mare de a experimenta simptome severe, inclusiv insomnie accentuată, constipație frecventă, niveluri crescute de oboseală și un impact psihologic mai puternic, manifestat prin depresie și stres crescut. Aceste rezultate subliniază necesitatea dezvoltării unor strategii personalizate de gestionare a simptomelor și a sănătății mentale la pacienții cu comorbidități, în vederea îmbunătățirii calității vieții acestora și a optimizării

îngrijirii oncologice. În plus, datele sugerează că intervențiile de suport, precum consilierea psihologică și monitorizarea nutrițională, pot juca un rol esențial în reducerea impactului negativ al comorbidităților asupra evoluției pacienților oncologici.

Evaluarea calității vieții pacienților oncologici sub tratament cu inhibitori CDK4/6 a evidențiat afectări semnificative ale funcționării fizice, sociale și emoționale, cu o variabilitate considerabilă între pacienți. Oboseala s-a dovedit a fi un simptom central, având un impact major asupra capacității de funcționare și a motivației pacienților, ceea ce subliniază importanța unei monitorizări continue a acestui simptom. Problemele legate de somn au fost frecvent raportate și corelate cu alte simptome, inclusiv oboseala și stresul. Dificultățile financiare și greața au fost mai puțin frecvente în comparație cu alte probleme, însă anumite cazuri au indicat o severitate crescută. Nivelurile de stres și depresie au fost moderate spre ridicate, cu variații semnificative între pacienți, ceea ce sugerează necesitatea unei abordări personalizate pentru îmbunătățirea calității vieții acestora.

Analiza detaliată a calității vieții în rândul pacienților oncologici relevă faptul că, deși percepția generală asupra stării de sănătate este moderată spre bună, impactul tratamentului și al bolii asupra funcționării fizice și sociale este semnificativ. Oboseala și insomnia sunt principalele simptome care afectează pacienții, acestea având un efect negativ major asupra activităților zilnice și asupra stării emoționale. Deși durerea și pierderea apetitului sunt raportate de pacienți, acestea nu reprezintă simptome dominante în ansamblul calității vieții. Funcționarea cognitivă este în mare parte conservată, însă dificultățile în sfera socială indică o posibilă nevoie de intervenții suplimentare pentru reducerea izolării și îmbunătățirea suportului social.

Aceste date subliniază importanța unei abordări integrate a îngrijirii pacienților oncologici, care să vizeze nu doar gestionarea simptomelor fizice, ci și optimizarea sănătății psihologice și sociale pentru a îmbunătăți calitatea vieții pe termen lung.

Capitolul 7 este reprezentat de concluziile studiilor și contribuțiile personale

Concluziile studiilor

Analiza detaliată a impactului inhibitorilor CDK4/6 asupra calității vieții și a caracteristicilor clinico-biologice ale pacienților oncologici a evidențiat o serie de factori critici care influențează prognosticul și bunăstarea generală a acestora. Studiul a demonstrat că, deși percepția globală asupra stării de sănătate este moderată spre bună, există variații semnificative între diferitele dimensiuni ale calității vieții, cu efecte notabile asupra funcționării fizice, sociale și psihologice ale pacienților. De asemenea, factorii biologici precum gradul histologic al tumorii, statusul metastatic la diagnostic și tipul de tratament administrat au influențat în mod semnificativ supraviețuirea și răspunsul terapeutic.

Pacienții cu tumori de grad histologic G2 au avut cea mai lungă durată medie a tratamentului cu inhibitori CDK4/6, indicând o mai bună toleranță și un posibil răspuns terapeutic mai favorabil comparativ cu cei cu tumori G1 sau G3. De asemenea, pacienții cu status metastatic la diagnostic au avut o durată semnificativ mai mare a tratamentului, ceea ce sugerează că terapia cu CDK4/6 a fost eficientă în prelungirea timpului până la progresia bolii în această categorie. În schimb, factorii precum statusul ganglionar la diagnostic și procentul Ki67 nu au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea globală sau durata tratamentului.

Oboseala s-a dovedit a fi principalul simptom raportat, având un impact major asupra activităților zilnice și asupra calității vieții, cu valori mai ridicate la pacienții cu comorbidități și la cei care au prezentat o evoluție nefavorabilă a bolii. Insomnia a fost identificată ca fiind un simptom recurent și semnificativ mai frecvent în rândul pacienților cu comorbidități, sugerând o corelație între afecțiunile asociate și tulburările de somn. Constipația a fost semnificativ mai prezentă la pacienții cu comorbidități, indicând necesitatea unei gestionări atente a efectelor adverse induse de tratament.

Funcționarea fizică a fost semnificativ mai afectată la pacienții cu comorbidități, aceștia raportând limitări majore în desfășurarea activităților zilnice. De asemenea, funcționarea socială a fost redusă în mod considerabil, cu o tendință către izolare socială și dificultăți în menținerea relațiilor interpersonale, ceea ce subliniază importanța sprijinului social în managementul pacienților oncologici. Din punct de vedere emoțional, pacienții cu comorbidități au prezentat

niveluri mai ridicate de stres și depresie, indicând necesitatea unor intervenții psihologice personalizate pentru această categorie de pacienți.

Pacienții care au raportat niveluri mai ridicate de oboseală psihică și pierderea apetitului au avut o evoluție nefavorabilă, aceste simptome fiind semnificativ corelate cu un prognostic mai slab. De asemenea, greața și vărsăturile au fost mai frecvente la pacienții cu prognostic rezervat, sugerând că aceste simptome ar putea reprezenta markeri importanți ai progresiei bolii. În plus, pacienții care au continuat tratamente ulterioare inhibitorilor CDK4/6, în special chimioterapia, au înregistrat o supraviețuire globală mai lungă, ceea ce sugerează un posibil beneficiu al tratamentelor secvențiale.

Ribociclib a fost asociat cu o calitate mai bună a somnului și o incidență mai redusă a insomniei, comparativ cu palbociclib și abemaciclib. Pe de altă parte, abemaciclib a fost mai frecvent corelat cu diareea, ceea ce indică un profil de toxicitate gastrointestinală mai pronunțat. Palbociclib a prezentat cea mai lungă durată a tratamentului, fiind utilizat mai frecvent la pacienții cu evoluție favorabilă. În plus, ribociclib s-a dovedit a fi mai eficient la pacienții mai tineri, în timp ce palbociclib a fost asociat mai frecvent cu pacienții mai vârstnici.

Pacienții cu comorbidități au raportat o calitate a vieții mai scăzută, cu un impact negativ semnificativ asupra oboselii, insomniei și constipației. De asemenea, aceștia au prezentat scoruri mai ridicate pentru depresie și stres. Comorbiditățile au fost asociate și cu o durată mai scurtă a tratamentului în cazul pacienților.

Aceste date subliniază necesitatea unei abordări multidisciplinare în îngrijirea pacienților oncologici, incluzând atât managementul optim al simptomelor, cât și suport psihologic și nutrițional pentru îmbunătățirea calității vieții acestora, alături de o selecție atentă a opțiunilor terapeutice în funcție de caracteristicile biologice ale tumorii.

Contribuții proprii

- **Identificarea factorilor clinico-biologici independenți care influențează răspunsul la inhibitorii CDK4/6**, evidențiind impactul gradului histologic, al statusului metastatic, al comorbidităților, al tratamentului administrat post-inhibitori CDK4/6, al efectuării radioterapiei, al tipului de inhibitor CDK4/6 administrat, precum și toxicitatea, asupra eficacității tratamentului. Capitolul în care a fost dezvoltată această contribuție este capitolul 5.2.10., paragrafele 2, 3, 4, 5, 6, 7 .
- **Compararea exhaustivă a celor trei inhibitori CDK4/6**, reliefând diferențele semnificative în ceea ce privește OS, PFS și TOT. Capitolul în care a fost dezvoltată această contribuție este capitolul 5.2.8., paragraful numărul 1 și 2.
- **Analiza tridimensională a calității vieții în relație cu tipul de inhibitor CDK4/6, cu evoluția pacienților și cu comorbiditățile asociate.** Capitolele în care a fost dezvoltată această contribuție sunt capitolele 6.2.2., 6.2.3. și 6.2.4.
- **Analiza impactului simptomelor asupra supraviețuirii globale și a calității vieții**, subliniind rolul oboselii, insomniei și depresiei în aderența la tratament. Capitolele în care a fost dezvoltată această contribuție sunt capitolul 6.2.1, paragraf 4 și 7, capitolul 6.2.2. paragraf 6, capitolul 6.2.3. paragraf 4, capitolul 6.2.4. paragraf 3 și 6 și capitolul 6.2.6. paragraf 4.
- **Elaborarea unor recomandări specifice pentru optimizarea îngrijirii pacienților oncologici**, incluzând strategii pentru creșterea aderenței și îmbunătățirea suportului psihologic. Capitolul în care a fost dezvoltată această contribuție este capitolul 7.7., paragraful 2.

Acesta este primul studiu din România și din Europa care evaluează calitatea vieții într-un cadru real pentru pacienții cu cancer de sân metastatic tratați cu inhibitori CDK4/6, utilizând patru instrumente diferite de evaluare.

Bibliografie selectivă

1. Viale G, Basik M, Niikura N, Tokunaga E, Brucker S, Penault-Llorca F, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open* [Internet]. 8 august 2023 [citată 22 martie 2025];8(4):101615. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10515285/>
2. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. [citată 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://gco.iarc.fr/>
3. Stanciu, I.-M.; Parosanu, A.I.; Orlov-Slavu, C.; Iaciu, I.C.; Popa, A.M.; Olaru, C.M.; Pirlog, C.F.; Vrabie, R.C.; Nitipir, C. Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors and Predictive Biomarkers of Response in HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer—A Review of the Literature. *Diagnostics* **2023**, *13*, 987. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050987>
4. Stanciu, I.-M.; Parosanu, A.I.; Nitipir, C. An Overview of the Safety Profile and Clinical Impact of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer—A Systematic Review of Randomized Phase II and III Clinical Trials. *Biomolecules* **2023**, *13*, 1422. <https://doi.org/10.3390/biom13091422>
5. Stanciu, I.-M.; Pirlog, C.F.; Anghel, A.-W.; Parosanu, A.I.; Olaru, C.M.; Orlov-Slavu, C.; Iaciu, I.C.; Popa, A.M.; Vrabie, R.C.; Nitipir, C. Does the Rechallenge with Another CDK 4/6 Inhibitor in Breast Cancer Work? A Case Report and Literature Review. *Medicina* **2023**, *59*, 696. <https://doi.org/10.3390/medicina59040696>
6. Hallmarks of Cancer: The Next Generation: Cell [Internet]. [citată 22 martie 2025]. Disponibil la: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9?cc=y](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9?cc=y)
7. Resistance to CDK4/6 Inhibitors in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer [Internet]. [citată 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12292>
8. Acquired CDK6 amplification promotes breast cancer resistance to CDK4/6 inhibitors and loss of ER signaling and dependence | Oncogene [Internet]. [citată 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://www.nature.com/articles/onc2016379>

9. Cyclin E1 and Rb modulation as common events at time of resistance to palbociclib in hormone receptor-positive breast cancer - PubMed [Internet]. [citat 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30511015/>
10. Migliaccio I, Bonechi M, McCartney A, Guarducci C, Benelli M, Biganzoli L, et al. CDK4/6 inhibitors: A focus on biomarkers of response and post-treatment therapeutic strategies in hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 1 februarie 2021 [citat 22 martie 2025];93. Disponibil la: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30174-2/abstract](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30174-2/abstract)
11. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, 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. *Ann Oncol* [Internet]. 1 iulie 2018 [citat 29 martie 2025];29(7):1541–7. Disponibil la: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32105-2/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32105-2/fulltext)
12. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer | New England Journal of Medicine [Internet]. [citat 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114663>
13. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations | The Oncologist | Oxford Academic [Internet]. [citat 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://academic.oup.com/oncolo/article/22/9/1039/6444550>
14. Efficacy of CDK4/6i in the visceral crisis setting: Result from a real-world database. | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [citat 22 martie 2025]. Disponibil la: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1047
15. Primary outcome analysis of the phase 3 SONIA trial (BOOG 2017-03) on selecting the optimal position of cyclin-dependent kinases 4 and 6 (CDK4/6) inhibitors for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC). | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [citat 22 martie 2025]. Disponibil la: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1000

16. Stanciu, I.-M.; Orlov-Slavu, M.-C.; Parosanu, A.-I.; Nitipir, C. Impact of Patient Profile on CDK4/6 Inhibitor Therapy Outcomes: A Real-World Data Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 3357. <https://doi.org/10.3390/ijms26073357>
17. Stanciu, I.-M.; Nitipir, C. Real-World Quality-of-Life Data in Metastatic Breast Cancer Patients Treated with CDK4/6 Inhibitors Using Four Assessment Tools. *Cancers* **2025**, *17*, 818. <https://doi.org/10.3390/cancers17050818>
18. WHOQOL - Measuring Quality of Life| The World Health Organization [Internet]. [citat 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://www.who.int/tools/whoqol>
19. Quality of Life Research Unit [Internet]. [citat 22 martie 2025]. Disponibil la: <https://web.archive.org/web/20140614195216/http://www.utoronto.ca/qol/>

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Stanciu, I.-M.**; Parosanu, A.I.; Orlov-Slavu, C.; Iaciu, I.C.; Popa, A.M.; Olaru, C.M.; Pirlog, C.F.; Vrabie, R.C.; Nitipir, C. Mechanisms of Resistance to CDK4/6 Inhibitors and Predictive Biomarkers of Response in HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer—A Review of the Literature. *Diagnostics* 2023, 13, 987. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050987>
2. **Stanciu, I.-M.**; Pirlog, C.F.; Anghel, A.-W.; Parosanu, A.I.; Olaru, C.M.; Orlov-Slavu, C.; Iaciu, I.C.; Popa, A.M.; Vrabie, R.C.; Nitipir, C. Does the Rechallenge with Another CDK 4/6 Inhibitor in Breast Cancer Work? A Case Report and Literature Review. *Medicina* 2023, 59, 696. <https://doi.org/10.3390/medicina59040696>
3. **Stanciu, I.-M.**; Parosanu, A.I.; Nitipir, C. An Overview of the Safety Profile and Clinical Impact of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer—A Systematic Review of Randomized Phase II and III Clinical Trials. *Biomolecules* 2023, 13, 1422. <https://doi.org/10.3390/biom13091422>
4. **Stanciu, I.-M.**; Nitipir, C. Real-World Quality-of-Life Data in Metastatic Breast Cancer Patients Treated with CDK4/6 Inhibitors Using Four Assessment Tools. *Cancers* 2025, 17, 818. <https://doi.org/10.3390/cancers17050818>
5. **Stanciu, I.-M.**; Orlov-Slavu, M.-C.; Parosanu, A.-I.; Nitipir, C. Impact of Patient Profile on CDK4/6 Inhibitor Therapy Outcomes: A Real-World Data Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, 26, 3357. <https://doi.org/10.3390/ijms26073357>