

METASTATIC BREAST CANCER AS A CHRONIC DISEASE – CASE REPORT

Kosta Z. Zdravković

Department of Oncology, Health Center Vranje, Serbia, kosta.zdravkovic@gmail.com

Jelena Zdravković

Department of Laboratory Medicine, Health Center Vranje, Serbia, jellena.zdravkovic@gmail.com

Marina Rašić-Popović

Department of Internal Medicine, Health Center Vranje, Serbia, marinarasicpopovic@gmail.com

Abstract: Metastatic breast cancer could be diagnosed during follow-up after treatment of early breast cancer, during adjuvant therapy or after complete medical treatment and initially at the time of diagnosis of breast cancer, which is about in 10% of cases. A 44-year-old patient was diagnosed with primarily exulcerated breast cancer with skin infiltration, as well as metastases in regional axillary lymph nodes and distant metastases in the lungs and bones. Histological it is an invasive ductal breast cancer, immunohistochemically it was confirmed the presence of estrogen and progesterone receptors, with poor expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). The initial value of CA 15-3 was 164 U / ml. The patient was treated with palliative radiation therapy in the thoracic spine region, followed by chemotherapy FEC regimen (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) with the maximum cumulative dose according to the protocol. After completion of chemotherapy, it was performed radiation therapy in breast and axilla region and it was initiated aromatase inhibitor therapy. Progression-free survival (PFS) in this patient is currently 50 months and the value of tumor marker CA 15-3 is now in normal range.

Keywords: metastatic breast cancer, chronic disease, CA 15-3

METASTATSKI KARCINOM DOJKE KAO HRONIČNA BOLEST - PRIKAZ PACIJENTKINJE

Kosta Z. Zdravković

Dnevna bolnica za hemioterapiju, Zdravstveni centar Vranje, Srbija, kosta.zdravkovic@gmail.com

Jelena Zdravković

Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Zdravstveni centar Vranje, Srbija, jellena.zdravkovic@gmail.com

Marina Rašić-Popović

Odeljenje interne medicine, Zdravstveni centar Vranje, Srbija, marinarasicpopovic@gmail.com

Sažetak: Metastatski karcinom dojke najčešće se javlja u toku praćenja nakon lečenja ranog karcinoma dojke, u toku primene adjuvantne terapije ili posle njenog završetka, a može se javiti inicijalno u trenutku postavljanja dijagnoze karcinoma dojke, što predstavlja oko 10% slučajeva. Pacijentkinja stara 44 godina dijagnostikuje se sa primarno egzulzerisanim karcinomom dojke sa infiltracijom kože, kao i sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima aksile i udaljenim metastazama u plućima i kostima. Histopatološki radi se o invazivnom duktalnom karcinomu dojke, imunohistohemijski se potvrđuje prisustvo estrogenskih i progesteronskih receptora, sa slabom ekspresijom humanog epidermalnog faktora rasta 2 receptora (HER2). Inicijalna vrednost CA 15-3 iznosi 164 U/ml. Pacijentkinja se tretira palijativnom zračnom terapijom na predeo torakalne kičme, nakon čega sledi terapija maksimalnom kumulativnom dozom po hemioterapijskom protokolu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosfamid), u tronedeljnom režimu, zatim palijativna zračna terapija na predeo dojke i aksile i aromataza inhibitor. Trenutno se kod prikazane pacijentkinje beleži period bez progresije bolesti (PFS) od 50 meseci uz normalizaciju vrednosti tumorskog markera CA 15-3.

Ključne reči: metastatski karcinom dojke, hronična bolest, CA 15-3

1. UVOD

Karcinom dojke (KD) u današnje vreme predstavlja problem svetskih razmera iz razloga što incidenca dobija epitet epidemije i što posledice utiču na sve delove društva, počev od zdravstvenih, zatim socijalnih, ekonomskih i drugih. Karcinom dojke čini 25% ukupnog maligniteta ženske populacije, odnosno učestvuje sa 15% u mortalitetu zbog maligniteta kod žena (1). Smrtnost od karcinoma dojke je veća za oko 40% u manje razvijenim zemljama (2). Kumulativni rizik karcinoma dojke iznosi 12,5%, što znači da jedna od osam žena tokom života dobije karcinom dojke (3).

Karcinom dojke čini 25% maligniteta u ženskoj populaciji skoro u svim zemljama u svetu, pa i u našoj, a incidenca doseže i do 30% u najrazvijenijim zemljama (4). Skoro objavljeni rezultati studija pokazali su da incidenca u kontinuitetu raste već poslednjih 30 godina, i to za 3,1% na godišnjem nivou, dok mortalitet varira od zemlje do zemlje (5). U razvijenim zapadnoevropskim zemljama incidenca dramatično raste, ali mortalitet znatno pada, što se pripisuje efikasnosti organizovanog skrininga u tim zemljama. U zemljama sa organizovanim skriningom više od 60% KD se otkrije u ranom stadijumu, a manje od 10% kao inicijalno metastatska bolest, što se odmah odražava na preživljavanje (6,7,8).

Potrebno je, pre svega, potvrditi dijagnozu metastatske bolesti i kad god je moguće, uraditi biopsiju promene radi dobijanja patohistološkog nalaza. Biološke karakteristike metastaza (posebno status hormonskih receptora i HER2) trebalo bi retestirati najmanje jednom kod metastatske bolesti ako je moguće. Minimum pretraga za dobijanje slike o proširenosti bolesti obuhvata fizikalni pregled, hematološke i biohemijske parametre, radiološke procedure toraksa, abdomena i kostiju. Evaluaciju odgovora na terapiju trebalo bi raditi na dva do četiri meseca kod endokrine terapije i na svaka dva do četiri ciklusa kod primene hemioterapije i ciljane molekularne terapije u zavisnosti od dinamike bolesti, lokalizacije i proširenosti bolesti i tipa terapije (9,10).

Cilj lečenja metastatske bolesti je produženje vremena do progresije bolesti, ukupnog preživljavanja, postići veliki broj uzastopnih terapijskih odgovora, ali uz očuvanje ili poboljšanje kvaliteta života i na taj način presvesti ovu opaku bolest u jedno hronično stanje. Uprkos velikom broju efikasnih inovativnih terapija u lečenju, MKD je ostao inkurabilna bolest sa medijanom ukupnog preživljavanja tri godine i petogodišnjim preživljavanjem od 25% (11,12). U praćenju bolesti dosta nam može pomoći serumski marker CA 15-3. Idealni tumor marker je okarakterisan visokom specifičnošću za određeni tip tumora, omogućavanjem postavljanja dijagnoze pre nego što je to klinički moguće i visokom senzitivnošću, kako bi se izbegli lažno pozitivni rezultati i trebalo bi da koreliše sa tzv. tumor burden, čime bi se omogućilo tačno odražavanje progresije ili regresije tumorske mase (13). Idealni tumor specifični biomarker još uvek nije detektovan. Koncentracija tumor markera koja se meri odražava pre svega tumorsku masu i primarno je zavisna od snabdevenosti tumorskog tkiva krvnim sudovima, odnosno od njegove vaskularizacije (14). CA 15-3 je u adenokarcinomima eksprimisan u jednoj nepotpuno glikozilisanom formi i u tom obliku se oslobađa u cirkulaciju (15).

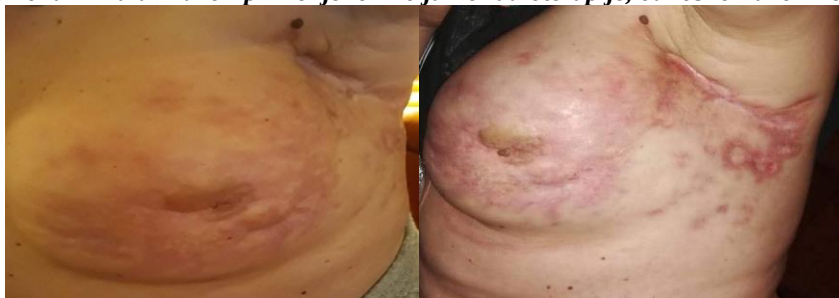
2. PRIKAZ PACIJENTKINJE

Pacijentkinja stara 44 godina dijagnostikuje se sa primarno egzulzerisanim karcinomom dojke sa infiltracijom kože, kao i sa metastazama u regionalnim limfnim čvorovima aksile i udaljenim metastazama u plućima i kostima. Histopatološki radi se o invazivnom duktalnom karcinomu dojke, imunohistohemijski se potvrđuje prisustvo estrogenskih i progesteronskih receptora, sa slabom ekspresijom humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2). Inicijalna vrednost CA 15-3 iznosi 164 U/ml. Po konzilijarnoj odluci, pacijentkinja se tretira palijativnom zračnom terapijom, nakon čega sledi terapija maksimalnom kumulativnom dozom po hemioterapijskom protokolu FEC (5-fluorouracil, epirubicin, ciklofosfamid), u tronedeljnom režimu. Slike 1-4 prikazuju makroskopski izgled tumorskog procesa pre početka terapije, kao i u toku i nakon primene zračne i hemioterapije.

Slika 1 i 2. Prikaz tumorskog procesa pri postavljanju dijagnoze



Slika 3 i 4. Lokalni nalaz nakon primenjene inicijalne radioterapije, odnosno nakon hemioterapije

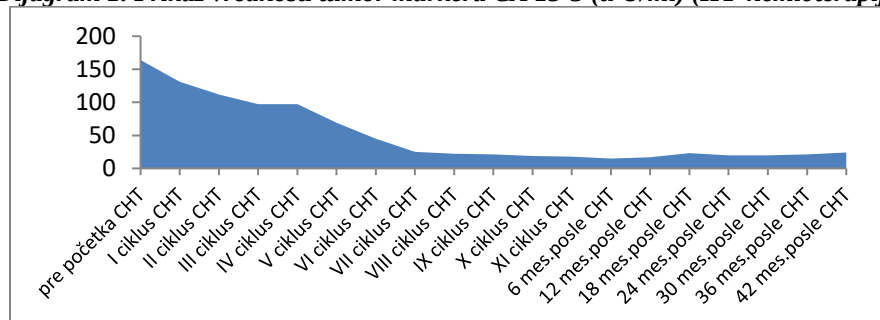


Slika 5. i 6. Lokalni nalaz 30 meseci nakon primenjene inicijalne radioterapije, odnosno 42 meseca nakon hemioterapije



Nakon završene hemioterapije, inicirana je terapija aromataza inhibitorom, a sedam meseci nakon završene terapije pacijentkinja se podvrgava još jednom palijativnoj zračnoj terapiji, ali sada na predeo dojke i aksile. Kontinuirano smanjenje serumske koncentracije tumor markera CA 15-3 u odnosu na početnu vrednost se beleži u daljem toku terapije, kao i u daljem praćenju pacijentkinje (grafički prikaz merenih vrednosti dat je u vidu dijagrama 1).

Dijagram 1. Prikaz vrednosti tumor markera CA 15-3 (u U/ml) (HT-hemioterapija)



3. DISKUSIJA

Grupa bolesnica sa metastatskim karcinomom dojke sa ubrzanom progresivnom bolešću ili sa prisustvom visceralnih metastaza pripada grupi bolesnica sa srednjim ili visokim rizikom. Antraciklinski protokoli kao što je FAC/FEC su protokoli izbora za ove bolesnice. Može se koristiti i monoterapija sa citotoksičnim lekovima koji su pokazali određenu efikasnost u tretmanu metastatske bolesti dojke: vinorelbin, kapecitabin, paklitaxel, docetaxel, gemcitabin ali i kombinacija gemzar/taxol.

Paklitaxel je jedan od najaktivnijih agenasa. Pokazao je zavidan stepen antitumorskog dejstva kod bolesnica sa rezistencijom na antraciklinske protokole kao i kod onih bolesnica koje su primile tri i više hemioterapijskih protokola za metastatsku bolest. U studiji u kojoj je učestvovalo 577 bolesnica sa metastatskom bolešću dojke koje su tretirane paklitaxelom u nedeljnom i tronedeljnom tretmanu razmatran je efekat primenjene terapije. Nedeljni tretman paklitaxelom je pokazao superiornost u procentu odgovora (40% vs. 28%; $P=.017$), u vremenu do progresije bolesti (TTP) (9 vs. 5 meseci; $P=.0008$) i preživljavanju (OS) (24 vs. 16 meseci). Paklitaxel u nedeljnom režimu aplikacije je superiorniji u odnosu na paklitaxel u tronedeljnom režimu aplikacije kod bolesnica sa metastatskom

bolesću dojke (16). Docetaxel je pokazao OR (overall response) kod 41% kod bolesnica sa antraciklin-rezistentnom bolešću. Preporučena doza je 100 mg/m² kao jednosatna iv infuzija. U praksi se preporučuje doza 60-70 mg/m² sa istim terapijskim efektom, ali znatno manjom toksičnošću (17). Capecitabin je oralni citotoksični agens koji je pokazao antitumorski efekat kod bolesnica kod kojih je došlo do pojave relapsa ili progresije bolesti nakon antraciklinske terapije i/ili terapije antraciklinima. Glavne odlike ovog medikamenta su: prolongirano preživljavanje, podnošljiva toksičnost, pozitivan odgovor kako kod visceralnih tako i kod kutanih metastaza. Toksičnost se ogleda u pojavi dijareje, stomatitisa, povraćanja, sindroma šaka-stopalo, koji se mogu izbeći korekcijom doze (18).

Hormonoterapija je terapija izbora za bolesnice sa hormon-receptor pozitivnim tumorom. Tu se ističu aromataza inhibitori, tamoxifen i fulvestrant.

U jednoj studiji sa 740 pacijentkinja sa stadijumom I-III karcinoma dojke preoperativno je merena koncentracija CEA i CA 15-3 koji su korišćeni kao prediktivni faktori za ishod bolesti, kao i za predikciju odgovora na primenjenu terapiju pokazano je da su veličina tumora (više od 5 cm), prisustvo metastaza u limfnim čvorovima (≥4) kao i uznapredovali stadijum (≥III) asocirani sa preoperativno značajno višim nivoima CA 15-3 i povišene vrednosti oba markera su bili udruženi sa statistički značajno kraćim periodom bez bolesti kao i sa statistički značajno kraćim preživljavanjem (19). U datom prikazu slučaja beleži se jako povišena koncentracija CA 15-3 pre uvođenja multimodalnog terapijskog principa, što jasno koreliše sa visokim tumor burden kod pacijentkinje.

Vrlo je bitna dokumentacija inicijalne vrednosti tumor markera (tzv. bazalnog nivoa), pre svega iz razloga što značajno povišene vrednosti istih mogu ukazati na do tada inicijalno neutvrđeno udaljeno metastaziranje primarnog tumora, kao što je i slučaj u datom prikazu.

Određivanje tumor markera u daljem toku pokazuje opet svoju relevantnost otprilike četiri nedelje nakon završetka prve faze terapije. Tu je bitno uporediti izmerenu koncentraciju u odnosu na individualni bazalni nivo meren pre početka terapije. Dalja merenja su od značaja u smislu ranog postavljanja sumnje na recidiv bolesti, ali i za dokazivanje tzv. biohemijske remisije (20). I pored toga što se na osnovu redovnih ispitivanja nivoa CEA i CA 15-3 da registrovati veliki broj pacijenata u kojih dođe do metastaziranja primarne bolesti, ovi marker nisu od pomoći kada se radi o otkrivanju lokalnih recidiva, metastaziranju u lokalne limfne čvorove ili čak pri nastanku drugog karcinoma dojke, što kliničari moraju imati u vidu (21).

Evropska grupa za tumor markere (EGTM, European group on tumor markers) sugerše da povišenje CA 15-3 često prethodi kliničkim, ali i radiološkim znacima povratka bolesti u pacijenata sa karcinomom dojke, i to za oko dva do čak devet meseci (22). To je i pokazano u studiji sa 45 pacijenata gde se evaluirao značaj merenja nivoa CA 15-3 u okviru dijagnostičke integracije sa PET-CT (23). Ovde je ne samo dokazano da su koncentracije CA 15-3 statistički značajno viši u slučajevima sa multiplom metastatskom bolešću i naročito metastazama u jetri, već je serijskom analizom nivoa CA 15-3 pokazano da je na osnovu nivoa markera čak 3-6 meseci pre detektovanja tumora na PET-CT moguće identifikovati grupu pacijenata sa rizikom od relapsa bolesti.

Takođe je u studiji Hing-a i saradnika 85% pacijentkinja sa rezidivom bolesti pokazalo povišene nivoe CA 15-3 ili CEA, pri čemu je čak u jednoj trećini obolelih povišeni nivo serumskog tumor markera bio prvi indikator povratka maligne bolesti pre ispoljavanja kliničkih znakova bolesti ili detekcije bilo kojom dodatnom dijagnostičkom metodom (24). Ovde je na osnovu povišenih nivoa serumskih tumor markera bilo moguće detektovati rezidiv bolesti u proseku 4 meseca pre postavljanja dijagnoze rezidiva na osnovu kliničkog pregleda, radioloških imidžing metoda sa ili bez patohistološke verifikacije.

4. ZAKLJUČAK

Dok je izlečenje cilj u tretmanu lokalne maligne bolesti, dotle su terapijski ciljevi u lečenju pacijenata sa metastatskom bolešću ograničeni na produženje perioda do progresije bolesti, ukupnog preživljavanja i poboljšanje kvaliteta života. Kod naše pacijentkinje se progresija bolesti ispoljava prisutnošću primarno ugzelcirisanim karcinomom dojke sa metastazama na kostima i plućima i pristupa se, nakon palijativne zračne terapije ugroženih mesta torakalne kičme, kombinovanom hemioterapijskom režimu (Farmorubicin, Endoxan, 5-Fluorouracil do maksimalne kumulativne doze). Zbog kardiotoksičnosti antraciklinina, naročito kada se aplikuju do maksimalne-kumulativne doze, neophodno je redovno praćenje funkcije miokarda i blagovremeni prekid terapije ukoliko je to potrebno. Dinamika vrednosti serumskog markera CA 15-3 može biti od značaja u celokupnoj proceni odgovora na primenjenu terapiju, kao i u okviru stratifikacije rizika od povratka bolesti. Naša bolesnica je trenutno na terapiji aromataza inhibitorom, tako da od terapijskih opcija kod pojave progresije ostaje dosta terapijskih opcija: paklitaxel, docetaxel, gemzar, vinorelbin, capecitabin, fulvestrant.

LITERATURA

- American Society of Health-System Pharmacists (2021, June 14). Retrieved from <https://www.drugs.com/monograph/docetaxel.html>
- Atanaskovic-Markovic, Z., Bjegovic, V., Jankovic, S., Kocev, N., Laaser, U., & Marinkovic, J. (2003). The burden of disease and injury in Serbia. Belgrade: Ministry of health of the Republic of Serbia.
- Burzykowski, T., Buyse, M., Piccart-Gebhart, MJ., Sledge, G., Carmichael, J., & Lück, H.J. (2008). Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate and points in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 26(12):1987-1992.
- Cardoso, F., Senkus, E., Costa, A., Papadopoulos, E., Aapro, M., & Andre, F. (2018). 4th ESO-ESMO International consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC4). *Ann Oncol.* 29:1634–1657.
- Cardoso, F., Spence, D., Mertz, S., Corneliussen-James, D., Sabelko, K., Gralow, J. (2018). Global analysis of advanced/metastatic breast cancer: decade report (2005–2015). *Breast.* 39:131–138.
- Cassol, L., Graudenz, MS., Zelmanowicz, A., Cancela, A., Werutsky, G., Rovere, RK., & Garicochea B. (2010). Basal-like immunophenotype markers and prognosis in early breast cancer. *Tumori.* 96: 966-970.
- Cheang, S. K., & Chia, D. (2009). Tu et al., “Anthracyclines in basal breast cancer: the NCIC-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CEF,” [Abstract] *J Clin Oncol.* 27 Suppl 15: A-519.
- Di Leo, A., Isola, J., & Piette, F. (2017). A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant therapy. *Br Cancer Res Treat.* 107: 214.
- Forouzanfar, MH., Foreman, KJ., Delossantos, AM., Lozano, R., Lopez, AD., & Murray, CJL. (2011). Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systemic analysis. *Lancet.* 378:1461-1484.
- Green, M.C., Buzdar, A.U., & Smith, T. (2005). Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *JCO.* 23:5983-92
- Haukka, J., Byrnes, G., Boniol, M., & Autier, P. (2011). Trends in breast cancer mortality in Sweden before and after implementation of mammography screening. *PloS One* 6:e22422.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 61:69-90.
- Kobayashi, K., Ito, Y., Matsuura, M., Fukada, I., Horii, R., & Takahashi, S. (2016). Impact of immunohistological subtypes on the long-term prognosis of patients with metastatic breast cancer. *Surg Today.* 46(7):821–826.
- Perey, L., Hayes, D.F., & Maimonis, P. (1992). Tumor selective reactivity of a monoclonal antibody prepared against a recombinant peptide derived from the DF3 human breast carcinoma-associated antigen. *Cancer Res.* 52: 2563-2568.
- Sasieni, P.D., Shelton, J., Ormiston-Smith, N., Thomson, C.S., & Silcocks, P.B. (2011). What is the lifetime risk of developing cancer: the effect of adjusting for multiple primaries. *Br J Cancer.* 105:460-465.
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 62:10-29.
- Sundquist, M., Brudin, L., & Tejler, G. (2017). Improved survival in metastatic breast cancer 1985–2016. *Breast.* 31:46–50.
- Sharma, S. (2009). Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 30(1): 1-8.
- Stieber, P., & Heinemann, V. (2008). Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern. *J Lab Med.* 32 (5): 339-360.
- Sinha S. (2021). Retrieved from <https://www.drugs.com/xeloda.html>
- Shigematsu, H., Ozaki, S., Yasui, D., & Hirata, T. (2017). A case report of locally advanced triple negative breast cancer showing pathological complete response to weekly paclitaxel with bevacizumab treatment following disease progression during anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *International Journal of Surgery Case Reports.* 39:293-296.
- Spitale, A., Mazzola, P., Soldini, D., Mazzucchelli, L., & Bordoni, A. (2009). Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. [Ann Oncol.](#) Apr.20(4):628-35.
- Sørli, T., Perou, C.M., & Tibshirani, R. (2001). Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 98(19): 10869–10874.
- Youlden, D.R., Cramb, S.M., Dunn, N.A.M., Muller, J.M., Pyke, C.M., & Baade, P.D. (2012). The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiology.* 36:237-248.