

58 МЕСЕЦА БОРБА ЗА ЖИВОТ

ЛЕЧЕНИЕ НА МЛАДА ПАЦИЕНТКА С ДЕ НОВО МЕТАСТАЗИРАЛ РАК НА МЛЕЧНАТА ЖЛЕЗА

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ



ОНКОЛОГИЧНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ СА БРЕМЕ В СВЕТОВЕН МАЩАБ. НЯМА НАЦИЯ, КОЯТО ДА НЕ Е ЗАСЕГНАТА ОТ ТОЗИ ЗДРАВЕН ПРОБЛЕМ. Ежеминутно някой по света се сблъсква с диагнозата „рак“ и започва безмилостната борба за живот.

Метастазиращият рак на млечната жлеза е предизвикателство за всеки онколог. Лечението е насочено към поддържане качеството на живот и свеждане до минимум симптомите на заболяването. В статията се описва клиничен случай на млада пациентка с новооткрит, метастазиращ рак на млечната жлеза, която за 4 години е преминала през няколко линии химиотерапия, хормонотерапия и терапия със CDK4/6 инхибитор, а към момента е на поддържаща химиотерапия. Благодарение на мултидисциплинарния подход и колаборацията между различни онколози, тя все още се лекува и не губи надежда в борбата с тази коварна болест.

**д-р Вяра
Захариева**

КОЦ – Стара Загора

Изложение

Според данни на Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), за 2020 г. са регистрирани 19.3 млн. нови случая на раково заболяване, а близо 10 млн. души са загубили битката с рака. Хората с над 5-годишна преживяемост към 2020 г. са 50.6 млн. И за двата пола на първо място е заболяемостта от

рак на гърдата с 2.2 млн. нови случая (11.7%), следвани от рака на белия дроб (11.4%), колоректалния карцином (10.0%), карцинома на простатата (7.3%) и стомашния карцином с 5.6% нови случая за 2020 г.^[1]

За България последните публикувани данни на Националния раков регистър са за 2017 г. Броят новозабо­ле­ли е 31 905 души, с темп на разви-

тие 1.36. Броят починали за същата година е 17 339 души, с темп на развитие 1.11. Съпоставено с 2013 г. се отчита спад на заболяемостта и смъртността, когато броят е бил съответно 37 182 и 18 117 души.

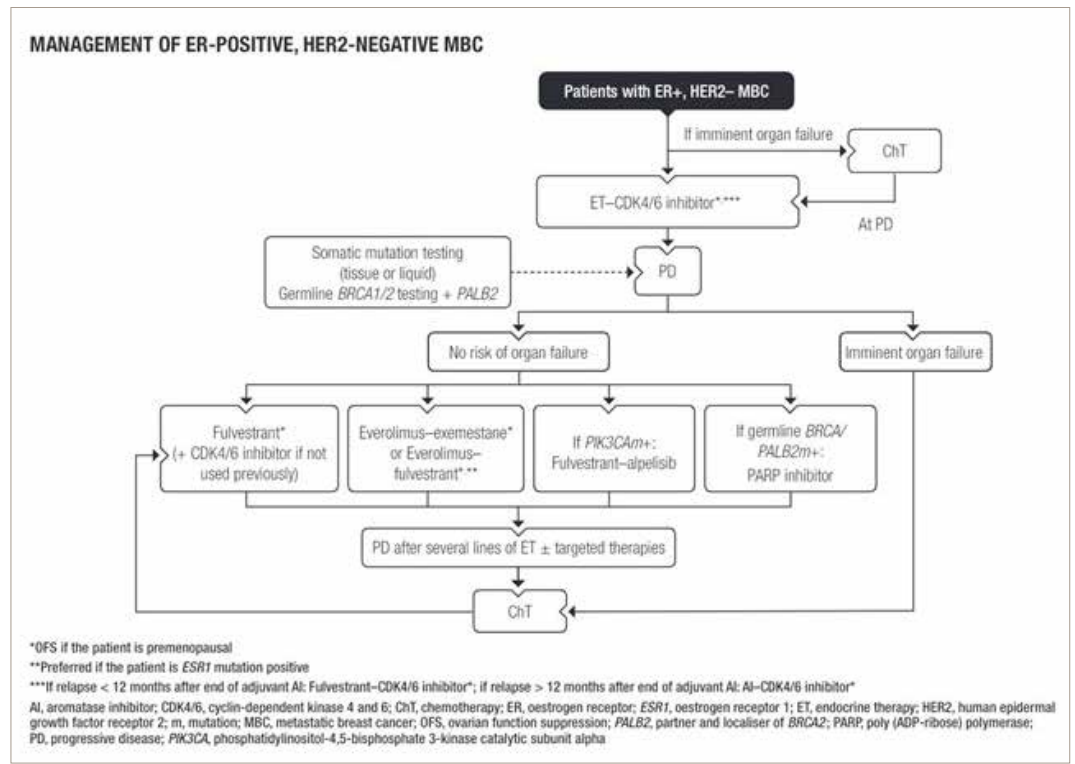
Както в световен мащаб, така и за България, ракът на гърдата е на първо място сред новите случаи на онкологично заболяване и сред при-

чините за смърт от онкологично заболяване. Най-много нови случая с рак на гърдата има във възрастта между 65-69 год. за жените и 75-79 год. за мъжете. При мъжете на първо място е заболяемостта от рак на белия дроб 18.9%^[2].

Де пово метастазиращият рак на млечната жлеза (мРМЖ) представлява 5-10% от случаите с рак на гърдата. Той е нелечимо заболяване, със средна преживяемост 18-24 мес. В отделни случаи преживяемостта е над 10 год. Тези болни обикновено са обект на клинични проучвания с нови медикаменти. Целта на лечението в IV стадий на заболяването е подобряване качеството на живот, снемане на симптомите, свързани със заболяването, и по възможност подобряване на свободната от прогресия преживяемост (PFS) и общата преживяемост (OS)^[4].

Важен подход в лечението на мРМЖ е мултидисциплинарният. Колaborацията между хирурзи, патоанатоми, медицински онколози, лъчетерапевти и образни диагностичи е водеща при избора на подходящо лечение за всеки конкретен случай. Ето защо всеки пациент с доказано злокачествено заболяване бива представян на Онкологична комисия, която е съставена от гореспоменатите специалисти.

Лекарственото лечение на мРМЖ зависи от биологичната особеност на изолираните и хистологично доказани ракови клетки. Изследват се хормонални рецептори – естрогенов и прогестеронов (Er, Pr), наличие на Human Epidermal Growth Factor Ресептор 2 (HER2), както и Ki67 индекс за пролиферативна активност. Все повече навлизат и генетичните изследвания, които доказват наличие или отсъствие на гадена му-



тация в ДНК на пациента. Примери за генетични местове са Oncotype DX, EndoPredict, МammaPrint, FoundationOne CDx. На базата на тези специфични генетични изследвания, пациентите могат да получат насочено лечение, на базата на техния резултат или така наречената персонализирана терапия. Към момента най-търсените мутации са *BRCA1/2* и *PIK3CA*, изследват се също *PDL1* (Programmed Death-Ligand 1) експресия, *NTRK* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase) фузия, наличие на микросателитна нестабилност (*MSI-H*), туморна мутационна тежест (*TMB*).

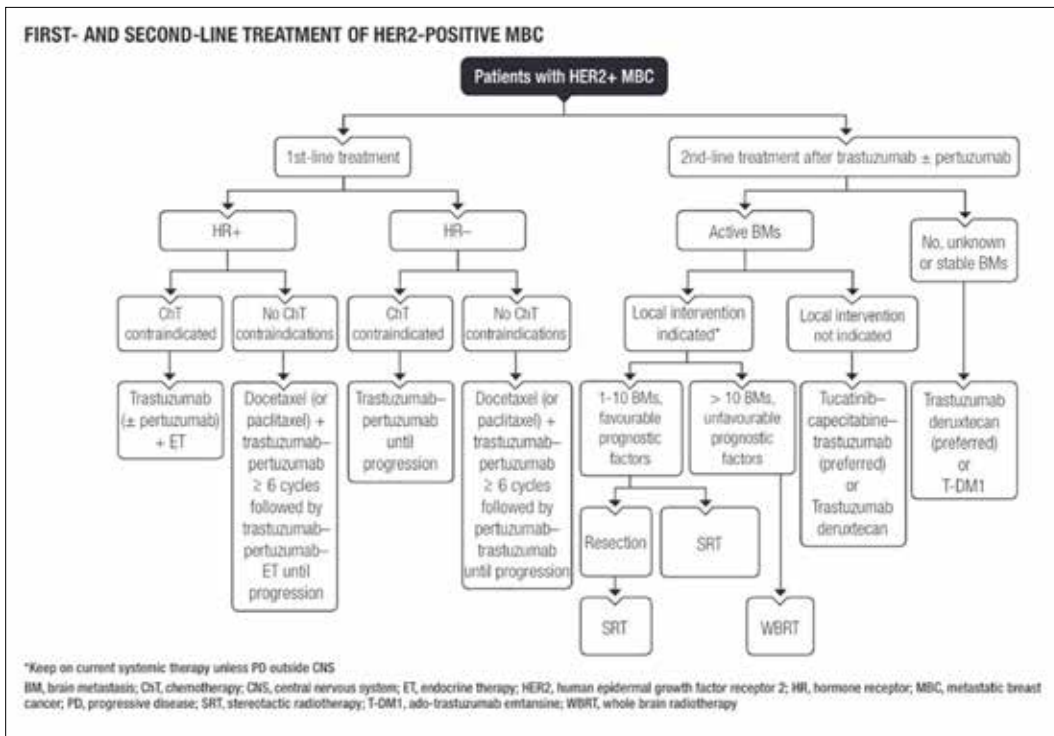
Лечението на онкологичните заболявания в България се базира на препоръките за лекарствено лечение, дадени от Европейското гружество по медицинска онкология (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Американско гружество по клинична онкология (ASCO)

и гр. Ежегодно специалисти от цял свят се събират и изготвят нови препоръки за лечение, базирани на данни от клинични проучвания и данни от реалната клинична практика (Фиг. 1, 2, 3).

При избор на лечение се има предвид общото състояние на пациента, наличието на симптоми от страна на вътрешните органи (висцерална криза), наличието на мутации в раковите клетки, не на последно място и предпочитанията на пациента (Фиг. 1).

Специфичен, по-труден за лечение и с по-лоша прогноза е тройно негативният мРМЖ. При него липсва хормонална и *HER2* експресия. Препоръките на ESMO при този вид рак са главно за изследване на специфични маркери, на базата на които да се приложи съответна таргетна и/или имунотерапия (Фиг. 3)^[5].

Фигура 1:
ESMO22 MBC, HER2 negative, ER positive



фигура 2:
ESMO MBC,
HER2 positive

Клиничен случай

Жена на 38 год. Придружаващи заболявания: артериална хипертония II ст. и хипотиреозидизъм. Без данни за фамилна обремененост. Не съобщава за употреба на алкохол и цигари.

История на заболяването: диагнозата е поставена месец февруари 2018 г. Оплакванията датират от близо година, когато забелязала малка „бучка“ в лява млечна жлеза (ЛМЖ). Започнала ин витро процедури, след което формацията нараснала още и се появили „бучки“ в лява аксила, но не посетила лекар.

Месец февруари 2018 г. е приета в Клиника по гръдна хирургия (КГХ), с оплаквания от силен задух. Проведена компютърна томография (КТ) с данни за левостранен плеврален излив, двустранно метастази по плеврата, множество разнокалибровни интрапулмонални метастази в десен бял дроб до 8 mm, медиастинална

на и аксиларна лимфаденомегалия, тумор в ЛМЖ. Извършена видео-асистирана торакотомия (ВАТС) вляво, плевректомия, метастазектомия, плеврогеза с талк. Взета биопсия от ЛМЖ. *Хистология:* ЛМЖ – инвазивен дуктален карцином. Плевра – метастаза от карцином на млечна жлеза. ИХХ: Er (-) отр., Pr (+) силно положителен, HER2 негативен по CISH, Ki67 <15%. Стагирана Т3НхМ1.

19.03.2018 г. представена на Обща клинична онкологични комисия (ОКОК) с решение за лечебна химиотерапия.

29.03.2018 г. провежда PET/CT с данни за карцином на ЛМЖ в долен латерален квадрант с размери 68/43 mm, SUVmax 5.2. Конгломерат лимфни възли (ЛВ) в лява аксила, с размери 82/42 mm, SUVmax 5.2-6.1. Единични с вид на метастатични метаболитно неактивни лезии в десен бял дроб, с размери 5-7.4 mm. По париетална, интерлобарна и диафрагмална плевра

вляво се визуализират конфлуирещи нодуларни лезии с размери 8.0-22.0 mm, SUV max 3.7-8.3. Уплътнение на диафрагмалната ѝ част от париеталната плевра вдясно, с повишена метаболитна активност SUVmax 3.8-4.2. Конгломерат ЛВ в орто-пулмоналния прозорец с размери 32.0/25.0 mm SUVmax 5.6. Единични голми паратрахеални ЛВ вдясно, с размери до 9.0 mm SUVmax 2.9-4.4.

На 12.04.2018 г. постъпва в Отделението по медицинска онкология на Комплексен онкологичен център, гр. Стара Загора, където е решено да започне I линия лечебна химиотерапия (ЛХТ) по схема Docetaxel/ Eribulin. Проведена ехография на коремни органи – без огнищни лезии в черен дроб. Локален статус на ЛМЖ – туморна формация, заемаща почти половината гърда и ангажираща кожата.

До юни 2018 г. са проведени 4 курса ЛХТ, след което пациентката е представена на ОКОК с решение за оперативно лечение. Тя провежда консултация с близък до нея хирург, който отказва да я оперира на този етап. Препоръчва да проведе още два курса ЛХТ, които са приключени през август 2018 г. Оперативно лечение отново е отказано. Насочена за PET/CT.

11.09.2018 г. от PET/CT данни за персистиране на находките от предходното изследване, без съществена динамика и без нови лезии – стабилно заболяване.

Месец октомври пациентката идва в КОЦ с консултация от проф. К. Тимчева. Нейното мнение е да се проведе палиативна лъчетерапия (ЛТ) на ЛМЖ и лява аксила, след което да продължи лечението с Eribulin (1.8 ген) 4 курса и нова оценка.

От 12.10 до 25.10.18 г. е хоспитализирана в Отделение по лъчетерапия на КОЦ Стара Загора, където е проведена палиативна ЛТ в областта на лява гърда, гръдна стена и лява аксила, с ООД 10x3 Gy. До юни 2018 г. са проведени 4 курса ЛХТ, след което пациентката е представена на ОКОК с решение за оперативно лечение. Тя провежда консултация с близък до нея хирург, който отказва да я оперира на този етап. Препоръчва да проведе още два курса ЛХТ, които са приключени август 2018 г. Оперативно лечение отново е отказано. Насочена за РЕТ/СТ.

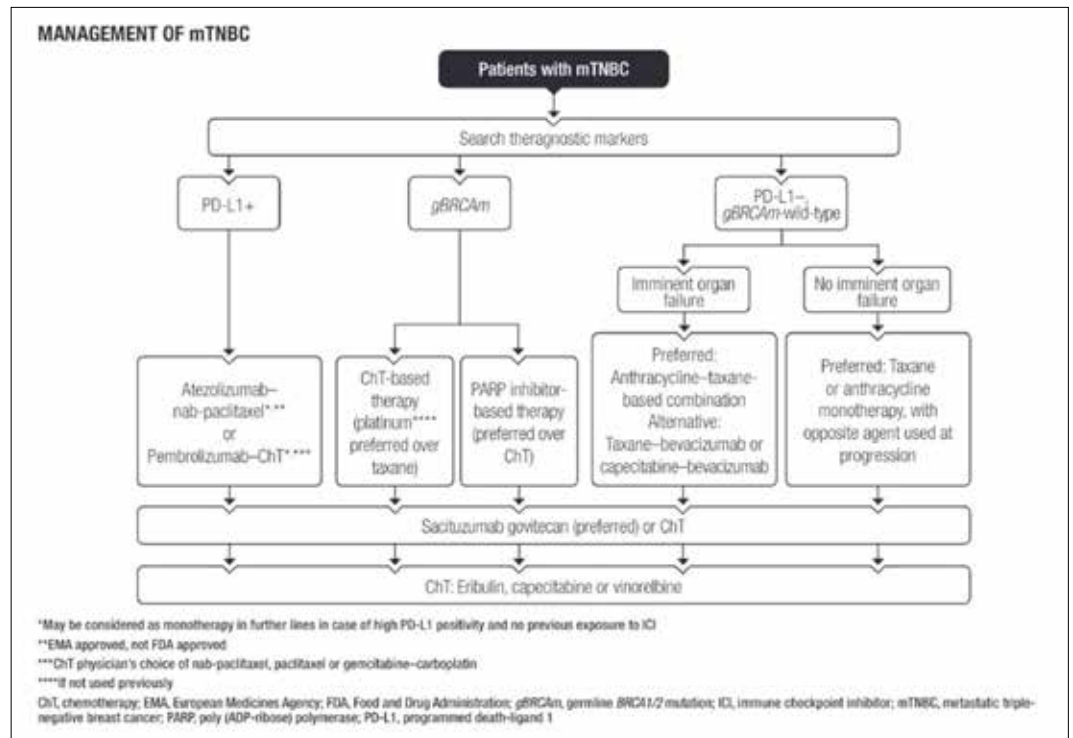
11.09.2018 г. от РЕТ/СТ данни за персистиране на находките от предходното изследване, без съществена динамика и без нови лезии – стабилно заболяване.

Месец октомври пациентката идва в КОЦ с консултация от проф. К. Тимчева. Нейното мнение е да се проведе палиативна лъчетерапия (ЛТ) на ЛМЖ и лява аксила, след което да продължи лечението с Eribulin (1.8 ген) 4 курса и нова оценка.

От 12.10 до 25.10.18 г. е хоспитализирана в Отделение по лъчетерапия на КОЦ Стара Загора, където е проведена палиативна ЛТ в областта на лява гърда, гръдна стена и лява аксила, с ООД 10x3 Gy.

От 15.11.18 г. до февруари 2019 г. са проведени 4 курса с Eribulin. Включен е и Zoladex. Насочена за контролен РЕТ/СТ.

06.03.2019 г. РЕТ/СТ: в лява аксила конгломерат ЛВ 40.0/28.0 mm, SUV 4.1. Ту формация в ЛМЖ, ангажираща кожата, с размери 36.0/24.0 mm, SUV 3.9. В двата бели гроба множество разнокалибрени лезии с размери 11.0-13.0 mm. В медиастинална, парие-тална и диафрагмална плевра вляво



се визуализират множество разнокалибрени мекотъкани лезии, конфлураци помежду си със SUV 4.0-5.7. В областта на парие-тална и диафрагмална плевра вдясно – мекотъкани лезии с повишена метаболитна активност със SUV 3.7-4.4. Конгломерат ЛВ в аорто-пулмоналния прозорец SUV 3.3-3.6. Единични горни паратрахеални ЛВ вдясно, с размери до 11.0 mm и SUV 3.5. Множество ЛВ в десен хилус до 13.0 mm SUV 4.1-5.2.

15.03.2019 г. осъществена нова консултация с проф. К. Тимчева. Предвид данните за нарастване на белодробните лезии, е предложено да продължи лечението с Eribulin като се добави Saracitabine. Проследяване на туморен маркер Ca 15-3 и след 2-3 м нова преценка.

Проведени са още 4 курса Eribulin/Saracitabine. Ca 15-3 от 04.19 г. 210.4 IU/ml; 07.19 г. 162.1 IU/ml; 08.19 г. 111.4 IU/ml. РЕТ/СТ отчита стабилно заболяване. Продължава лечението с

Eribulin/Saracitabine с още 6 курса до ноември 2019 г.

11.12.2019 г. е хоспитализирана в КГХ с оплаквания от прогресиращ загуб, проведена рентгенография на бял гроб с данни за двустранни плеврални изливи до V ребро отпред. Направен ВАТС вдясно, плевректомия с плеврогеза. *Хистология:* метастази от мамарен карцином. Нова IXX Er 7 m.; Pr 8 m.; HER2 (-) отр.; Ki67 5-10%.

Януари 2020 г. проведен рестагиращ РЕТ/СТ, без съществена динамика от предходното изследване. С решение на ОКОК започва I линия хормонотерапия с Fulvestrant и CDK4/6 (Palbociclib), продължава и Zoladex. От април 2020 г. до май 2021 г. са проведени 15 курса.

Май 2021 г. на рестагиращ РЕТ/СТ с данни за прогресия на заболяването – прогресия на формацията в ЛМЖ, на плевралните лезии двустранно, с остеолиза на 8^{мо} ляво ребро, поява

фигура 3:
ESMO mTNBC

таблица 1

РАЗВИТИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО И ЛЕЧЕНИЕ В ГОДИНИТЕ			
02.2018 г.	Диагноза	ВАТС, плевректомия	ТЗН1М1 (плевра)
04-08.2018 г.	I линия ЛХТ	Docetaxel/Epirubicin	6 курса
10.2018 г.	Палиативна ЛТ	ЛМЖ и лява аксила	ООД 10x3 Gy
11.2018 г. до 11.2019 г.	II линия ЛХТ	Eribulin + Zoladex	След 5 курса добавен Capecitabine
01.2020 г. до 05.2021 г.	I линия хормонотерапия + CDK4/6	Fulvestrant + Palbociclib + Zoladex	15 курса
06-10.2021 г.	II линия хормонотерапия	Everolimus + Examestane + Zoladex	4 курса
11.2021 г. до 04.2022 г.	III линия ЛХТ	Docetaxel + Carboplatina + Zoladex	6 курса
04.2022 г. до днес	Поддържаща терапия	Capecitabine	

на единични нови абдоминални ЛВ, поява на множество уплътнения в мастната тъкан в абдомена и малкия таз, задебелен тазов перитонеум с надфоновата фиксация и повишена метаболитна активност по хода на чревни бримки в малкия таз, с вид на перитонеално ангажиране. Без съществена динамика на медустиналната лимфаденопатия и проследяваните интрапулмонални нодули.

Обсъдено е пациентката да премине на II линия хормонотерапия с Everolimus + Examestane и Zoladex. Проведени са 4 курса с отчитане на биохимична прогресия на Ca15-3 до 893.0 IU/ml.

Проведен КТ с данни за прогресия – освен известните находки, се описват две лезии в черен гроб в Vllc 8 mm и в Vc 7 mm, асцит в таза и около черния гроб, съмнение за костни метастази в 8.9 ребро вляво. СПЕСТ/СТ отхвърля се костно ангажиране. Обсъдено да започне ЛХТ по схема Docetaxel, като от 4 курс е добавена и Carboplatina. След 6 курса ЛХТ е отчетено стабилно заболяване и пациентката е оставена на поддържаща терапия с Capecitabine + LH-RH.

Пациентката е насочена за нова биопсия с цел актуална имунохистохимия и провеждане на генетично изследване FoundationOne CDx. Април 2022 г. е направена биопсия на ЛВ в лява аксила с *хистология*: инвазивен дуктален карцином, субтип солиден папиларен вариант, grade I. IXX: Er 7 m., Pr 3 m., HER2 (3+), негативен по CISH, Ki 67-7%. Генетичните изследвания не откриват мутации в BRCA1/2, PIK3CA, ERBB2 (HER2). Пациентката е микросателитно стабилна, с TMB – 5 Muts/Mb.

Предвид биопсията е осъществена палиативна ЛТ в областта на лява аксила и лява МЖ с ООД 7x3 Gy.

Тя продължава поддържащата терапия с Capecitabine + Zoladex.

Контролният КТ от 12.10.22 г. отчита стабилно заболяване. Пациентката е в добро общо състояние, работи и извършва без затруднения ежедневните си дейности (Табл. 1).

Заклучение

Научните постижения в онколо-

гията и по-доброто познаване на биологичните характеристики на раковите клетки позволяват провеждането на персонализирано лечение и удължаване на преживяемостта. Когато става въпрос за млади пациенти, с открито заболяване в IV стадий, рядко се очакват добри резултати от провежданата терапия. За радост има и положителни примери, благодарение на които както лекари, така и пациенти, не губят надежда в битката с рака. ■

Книгопис:

1. <https://intogram.com/globocan-2020-1h9j6qg7хдр8v4g?live>
2. Заболяемост от рак в България, 2016 и 2017. РЕДАКТОРИ: З. Валерианова, Т. Атанасов.
3. Учебник по медицинска онкология, том 2, под редакцията на проф. д-р К. В. Тимчева.
4. <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer>