

Prezentare de caz

INDIVIDUALIZAREA TRATAMENTULUI ÎN NEOPLASMUL MAMAR METASTATIC. INHIBITORII CDK-4 O NOUĂ OPȚIUNE TERAPEUTICĂ

Adela Calancea*

Compartimentul de Oncologie
Spitalul Municipal „Sfinții Doctori Cosma și Damian”, Rădăuți

Rezumat

Introducere: Neoplasmul mamar este cea mai frecventă neoplazie și principala cauză de mortalitate prin cancer în rândul femeilor, la nivel mondial (GLOBOCAN 2020). O mai bună înțelegere a biologiei neoplasmului mamar a dus la dezvoltarea unor opțiuni terapeutice mai eficiente. Aproximativ 70% din tumorile mamare exprimă receptori pentru estrogen sau progesteron. Acest tip de tumori sunt denumite tumori luminale și au avut, drept principală resursă de tratament, timp îndelungat, hormonoterapia bazată pe Tamoxifen și inhibitori de aromatază. La acest moment, acestea se adaugă inhibitorii CDK 4/6 (Cyclin-dependent Kinase), care au devenit standardul de tratament în linia întâi al neoplasmului mamar metastatic. **Prezentare de caz:** M.M.D., 63 ani, diagnosticată prin apariția metastazelor osoase situate la nivel vertebral, cu neoplasm mamar std. IV, în septembrie 2020. S-a inițiat tratament multimodal, antalgic opioid major pentru controlul durerii și hormonoterapie de linia întâi cu Letrozol în asociere cu inhibitor CDK 4/6, Palbociclib. **Rezultate:** După primele două luni de tratament, se instalează răspuns clinic, prin posibilitatea renunțării la tratamentul antalgic opioid major. Imagistic, se constată osteoscleroza leziunilor secundare osoase și dispariția metastazelor pulmonare. Pacienta menține răspunsul doi ani de la inițierea tratamentului. **Discuții:** Pacienta a fost diagnosticată în serviciul de Neurologie, unde s-a adresat pentru sindrom algic sever la nivel vertebral, dar de leziunile secundare osoase, formațiunea tumorală mamară dreptă fiind ignorată de aceasta timp de aprox. 2 ani. **Concluzii:** În pofida stadiului avansat al patologiei neoplazice la momentul diagnosticului, hormonoterapia de linia întâi, cu inhibitor de aromatază și inhibitor CDK4/6, a fost eficientă asupra leziunilor cu caracter tumoral, cu toxicitate neglijabilă comparativ cu cea a chimioterapiei clasice. **Cuvinte-cheie:** inhibitori CDK 4/6, neoplasm mamar, metastaze osoase, hormonoterapie.

* Adresă corespondență autor: Dr. Adela Calancea, MD, Spitalul Municipal “Sf. Doctori Cosma și Damian” Rădăuți, E-mail: ada_med88@yahoo.com

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common neoplasm and the leading cause of cancer-related mortality among women worldwide (GLOBOCAN 2020). A better understanding of the biology of breast cancer has led to the development of more effective therapeutic options. Approximately 70% of breast tumors express receptors for estrogen or progesterone. These tumors, known as luminal tumors, have long been treated with hormone therapy based on Tamoxifen and aromatase inhibitors. Currently, CDK 4/6 inhibitors (Cyclin-dependent Kinase) have been added to the treatment arsenal and have become the standard of care in the first line of metastatic breast cancer. **Case Presentation:** M.M.D., a 63-year-old diagnosed with vertebral bone metastases of stage IV breast cancer in September 2020, initiated multimodal treatment, including major opioid analgesics for pain control and first-line hormone therapy with Letrozole in combination with the CDK 4/6 inhibitor Palbociclib. **Results:** After the first two months of treatment, a clinical response was observed, allowing discontinuation of major opioid analgesic treatment. Imaging revealed osteosclerosis of secondary bone lesions and the disappearance of lung metastases. The patient maintained the response two years after initiating treatment. **Discussions:** The patient was initially diagnosed in the Neurology department, where she sought help for severe vertebral pain syndrome. However, the secondary bone lesions and the right breast tumor were overlooked by her for approximately 2 years. Despite the advanced stage of neoplastic pathology at the time of diagnosis, first-line hormone therapy with aromatase inhibitor and CDK4/6 inhibitor was effective against tumor-like lesions with negligible toxicity compared to conventional chemotherapy. **Conclusions:** Despite the advanced stage of neoplastic pathology at the time of diagnosis, first-line hormone therapy with aromatase inhibitor and CDK4/6 inhibitor proved to be effective against tumor-like lesions, with significantly lower toxicity compared to traditional chemotherapy options. **Keywords:** CDK 4/6 inhibitors, breast cancer, bone metastases, hormone therapy.

Introducere

Neoplasmul mamar este cea mai frecventă neoplazie și principala cauză de mortalitate prin cancer în rândul femeilor, la nivel mondial (GLOBOCAN 2020). O mai bună înțelegere a biologiei neoplasmului mamar a dus la dezvoltarea unor opțiuni terapeutice mai eficiente, respectiv la îmbunătățirea prognosticului acestor paciente. Aproximativ 70% din tumorile mamare exprimă receptori pentru estrogen sau progesteron. Acest tip de tumori sunt denumite tumori luminale și au avut, drept principală resursă de tratament, timp îndelungat, hormonoterapia bazată pe Tamoxifen, inhibitori de aromatază și Exemestan.

În neoplasmul mamar în stadiu incipient, respectiv până la cel de boală local avansată, adică non-metastatică, hormonoterapia adjuvantă cu Tamoxifen - pentru pacientele tinere, în pre-menopauză sau cu inhibitori de aromatază pentru paciente în post-menopauză, cu durată de cel puțin 5 ani, cu posibilitate de prelungire până la 7-10 ani, a fost considerată mult timp standardul de tratament. De asemenea, la pacientele cu risc crescut de reci-

divă tumorală, aflate în pre-menopauză, se practică și supresie ovariană cu analog LH-RH.

În stadiul de boală metastatică, în absența crizei viscerale, definită ca insuficiență acută de organ dată de prezența leziunilor secundare, hormonoterapia este tratamentul standard de primă linie. La acest moment, acestea se adaugă inhibitorii CDK 4/6 (Cyclin-dependent Kinase). Trei studii clinice de fază trei au arătat că inhibitorii CDK 4/6 Palbociclib, Ribociclib sau Abemaciclib, alături de inhibitorii de aromatază, îmbunătățesc semnificativ supraviețuirea mediană fără progresie a bolii (median PFS) la pacientele aflate în post-menopauză, diagnosticate cu neoplasm mamar hormonosensibil, de la 14.5-16.0 luni, la 25.0-28.3 luni, cu un HR între 0.54 și 0.58, și fără a avea un impact negativ asupra calității vieții acestor paciente.

Prezentare de caz

Pacienta M.M.D., 64 ani, declară debutul simptomatologiei prin dureri vertebrale intense, situate în regiunea lombară, cu iradiere în membrul inferior stâng, asociate cu paretezii și deficit motor (august 2020), de in-

tensitate 8/10 pe scala VAS, pentru care se adresează Secției Neurologie a Spitalului Municipal Rădăuți. De asemenea, se constată prezența unei formațiuni tumorale mamare drepte, nedureroase, care a crescut în dimensiuni în ultimii doi ani, ajungând la 47/50mm. Antecedente personale patologice: prima menstruație la 13 ani, ultima la 51 ani, 2 copii.

IRM august 2020: - leziuni circumscrise corpilor vertebrali L4, L5, cu extensie la nivelul articulației interapofizare stângi, la nivelul osului iliac bilateral din vecinătatea articulațiilor sacro-iliace, gaura de conjugare stânga L4-L5 stenozată de procesul tumoral, rădăcina nervoasă L4 aparent înglobată. CT toraco-abdomino-pelvin august 2020: formațiune expansivă cu contur neregulat, cu diametru de 48/47/46 mm, în cadranul supero-extern sân drept, ce vine în contact prin prelungiri cu tegumentul și cu mușchiul pectoral drept. Adenopatii axilare drepte infracentimetrice. Doi noduli cu contur stelat și diametre de 5.5 mm și 8 mm situați în segmentul medial al lobului mijlociu drept pulmonar. Leziune osteolitică de 29/15 mm situată în arcul posterior al coastei V stângi.

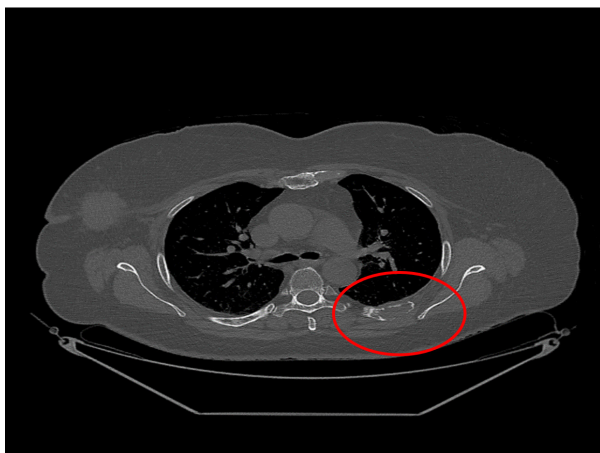


Figura 1. Leziune costală, 2020



Figura 2. Leziune corpi vertebrali L₄-L₅

Elementele care au ajutat la stabilirea diagnosticului

- core-biosy, rezultat anatomo-patologic : carcinom invaziv de sân NST (G2), receptori estrogenici 90%, receptori progesteronici 90%, Ki 67 - 40%, Her negativ.

1. Neoplasm mamar drept T4N1M1
2. Adenopatii axilare și mediastinale
3. Metastaze osoase multiple
4. Metastaze pulmonare
5. Sindrom algic sever

Tratament

În septembrie 2020, pacienta s-a adresat Compartimentului de Oncologie Medicală al Spitalului Municipal Rădăuți. Având în vedere cele arătate mai sus, s-a impus inițierea unui tratament multimodal:

- tratament activ oncologic, hormonoterapie de linia întâi, cu Palbociclib 125 mg o dată pe zi, 21 de zile, urmate de 7 zile pauză, în asociere cu Letrozol 2,5 mg pe zi;

- tratamentul metastazelor osoase cu Acid Zolendronic 4 mg la 28 de zile;

- tratament analgic opioid major cu Vendal 30 mg la 12 ore (Morfină clorhidrat cu eliberare prelungită) și Sevredol 20mg la nevoie (Morfină sulfat cu eliberare rapidă);

- radioterapie în scop analgic la nivelul leziunilor osoase sacrate și vertebre L₄-L₅.

Rezultate

În decembrie 2020:

- toleranță clinică bună la tratament, cu excepția unui episod de neutropenie grad 3 care a impus administrarea de factori de creștere granulocitari;

-ameliorarea durerilor și a deficitului motor, se începe scăderea dozelor de tratament analgic opioid.

La examenul computer tomografic din **februarie 2021:**

-formațiune tumorală mamară dreaptă cu dimensiuni de 28/28/27 mm, cu contur polilobat (dimensiuni reduse cu 40%);

-leziuni osteolitice și leziune pulmonară cu caracter staționar.

Se decide pentru continuarea tratamentului.

În **august 2021** la o nouă examinare computer tomografică s-a constatat:

-aspect staționar al leziunii mamare și al celor osoase;

-nu se vizualizează leziuni pulmonare cu aspect suspect;

-din punct de vedere clinic, pacienta prezintă stare generală bună, status de performanță ECOG 1, s-a renunțat la tratamentul antalgic opioid major, necesită tratament antalgic cu Tramadol 100mg la 12 ore.

În imaginile comparative de la debutul tratamentului, în **septembrie 2020**, versus cele de la follow-up, din **septembrie 2021, 2022** se observă o netă recalcifiere a leziunilor secundare osteolitice, exprimată clinic prin ameliorarea calității vieții pacientei și prin renunțarea la tratamentul antalgic opioid major. Aspectul de boală staționară se menține la doi ani și jumătate de la debutul tratamentului.

Pentru tratamentul metastazelor osoase s-a utilizat Acid zolendronic 4 mg la 28 zile în

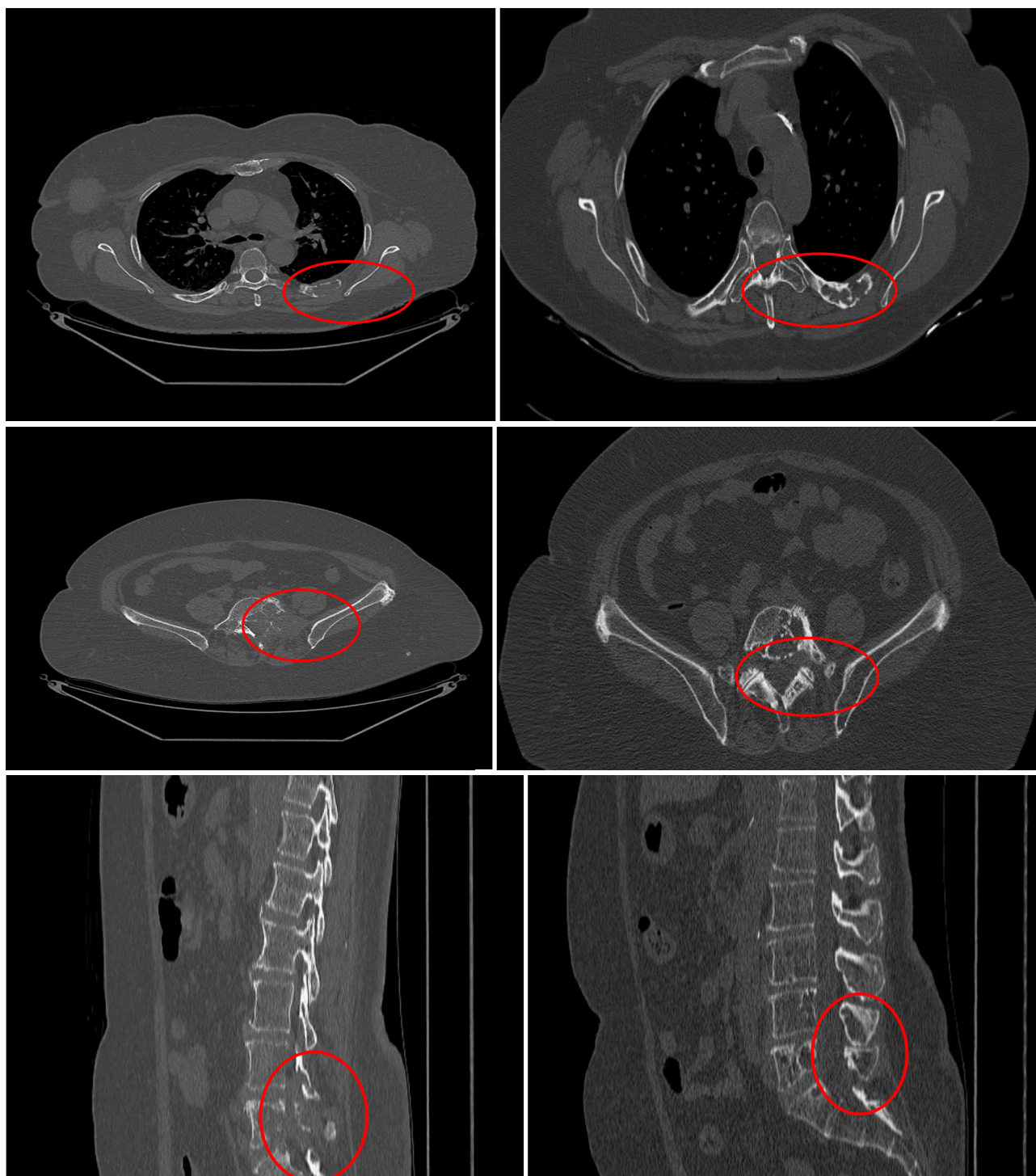


Figura 3. Aspectul leziunilor metastatice în evoluție - septembrie 2020/septembrie 2022 A

primul an de tratament, ulterior, conform noilor ghiduri și pentru a se evita apariția toxicității renale și prevenirea apariției osteonecrozei de mandibulă, administrarea acestuia se efectuează la 90 de zile.

Discuții

Particularitatea cazului constă în diagnosticul patologiei oncologice la momentul apariției metastazelor osoase și a deficitului motor, formațiunea tumorală mamară fiind ignorată de pacientă timp de aproximativ doi ani.

Deși boala debutase, prin apariția unei formațiuni tumorale mamare, cu aproximativ 2 ani înainte de debutul durerilor vertebrale, pacienta s-a adresat inițial serviciului de Neurologie. Neoplasmul mamar debutează, de obicei, prin apariția unei formațiuni tumorale mamare cu creștere lentă, nedureroasă, motiv pentru care tendința pacientelor, în pofida unui nivel educațional ridicat, și accesului facil la servicii medicale, este de a neglija apariția nodulilor mamari nedureroși.

Pentru evitarea diagnosticului tardiv al neoplasmului mamar, odată cu apariția metastazelor, se impune o mai bună reglementare a efectuării screeningului, la nivel național și necesitatea educării populației în acest sens. Neoplasmul mamar, până la stadiul 3, respectiv până la cel de boală local avansată, constituie o patologie potențial curabilă. De aceea, un examen clinic complet, alături de investigațiile imagistice standard, cum sunt ecografia mamară și mamografia efectuate pentru screening, constituie instrumente prețioase de diagnostic precoce.

În stadiul de boală metastatică, nu se impune efectuarea mastectomiei decât, la nevoie, în scop paliativ. În cazul prezentat, formațiunea tumorală mamară și-a redus dimensiunile odată cu inițierea tratamentului sistemic.

Radioterapia la nivel osos s-a efectuat în scop analgic, iar odată cu obținerea răspunsului la tratament activ, s-a putut înlocui tratamentul analgic cu derivat de morfină, cu Tramadol, analgic de treaptă doi.

Pe parcursul tratamentului cu Palbociclib, s-au înregistrat 3 episoade de neutropenie grad 2, care au impus temporizarea administrării acestuia timp de 5-7 zile.

Pacienta menține și la evaluarea din 2023, după 30 de luni, răspunsul imagistic și clinic la tratamentul de primă linie, depășindu-se PFS median din studiile clinice, care era de 25.0-28.3 luni. La momentul inițierii trata-

mentului, pacienta se deplasa în cărje, răspunsul clinic obținându-se la două luni de la debutul tratamentului, renunțându-se la tratamentul analgic opioid major. La acest moment, pacienta este complet deplasabilă, cu status de performanță ECOG 1.

Fiind vorba de o boală metastatică, patologia a devenit una cronică, și va trebui schimbată linia de tratament la momentul progresiei bolii. În neoplasmul mamar cu receptori hormonali pozitivi și Her negativ, marele avantaj al inhibitorilor CDK-4/6 în asociere cu hormonoterapia este că permite, timp îndelungat, temporizarea chimioterapiei clasice. Aceasta nu mai constituie decât opțiune în liniile subsecvente de tratament. Prin gradul de agresivitate și toxicitate al chimioterapiei clasice, se preferă evitarea acesteia, pe cât posibil, și apelarea la noile clase terapeutice, terapia moleculară țintită și, în anumite situații, imunoterapia dovedindu-și eficacitatea cu o bună conservare sau chiar ameliorare a calității vieții pacienților.

În cazul prezentat, pentru linia a 2-a de tratament, se va lua în calcul schimbarea liniei tratament tot cu hormonoterapie, putându-se apela la tratamentul cu Fulvestrant.

În România, nu este reglementată de protocolul terapeutic posibilitatea păstrării inhibitorului CDK 4/6 sau, eventual, schimbarea acesteia în asociere cu Fulvestrant în linia a doua de tratament, dar există studii clinice în derulare în acest sens.

Concluzii

Individualizarea tratamentului antitumoral în funcție de caracteristicile moleculare ale celulelor neoplazice este noua direcție în Oncologie, obținându-se astfel un mai bun control pe termen lung al patologiei, dar și conservarea calității vieții pacienților. Terapia moleculară țintită are o toxicitate mai puțin importantă comparativ cu chimioterapia clasică.

În cazul prezentat, în pofida stadiului avansat al patologiei neoplazice la momentul diagnosticului, hormonoterapia de linia întâi, cu inhibitor de aromatază și inhibitor CDK4/6, a fost eficientă asupra leziunilor cu caracter tumoral, cu toxicitate minimă hematologică. Răspunsul la tratament se menține la peste 30 de luni de la debutul terapiei.

Bibliografie

1. *ESMO Handbook of targetet therapies and precision Oncology*;
2. Tudor Eliade Ciuleanu- *Compendiu de Oncologie Medicală: Principii și practică*;
3. De Vita, Hellman and Rosenberg- *Principles and Practice of Oncology, 10th edition*;
4. Andre F, Ciruelos E, et al. *Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer*;
5. *ESMO guidelines for breast cancer 2023*;
6. *NCCN guidelines for breast cancer 2022*;
7. *ESMO Handbook of supportive and palliative care 2023*.