

І.Й. Галайчук,
О.С. Карашівська,
М.М. Дросик

Тернопільський національний
медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України,
Тернопіль, Україна

Ключові слова: рак молочної
залози, перитонеальні
метастази, остеопойкілоз,
мікроРНК, поліхіміотерапія.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.01.072>

ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННІ МЕТАСТАЗИ ТА ОСТЕОПОЙКІЛОЗ У ХВОРОЇ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

У публікації представлено клінічний випадок 6-річного (2018–2023 рр.) спостереження за хворою на гормоно-позитивний/Her2neu-негативний рак молочної залози стадії ПВ, у якій при первинному КТ обстеженні вперше було одночасно діагностовано остеопойкілоз і перитонеальні метастази. Завдяки хіміо-гормоно-променевої терапії вдалося досягти першої ремісії захворювання, яка тривала три роки. Пролонгація хвороби проявилась інтраперитонеальним рецидивом раку молочної залози, що було доведено морфологічно після циторедуктивної операції — екстирпації матки з додатками і оментектомії. Наступні ад'ювантні цикли хіміотерапії мали нетривалий ефект. Вісцеральний криз, як подальше прогресування хвороби, змусив змінити підхід до вибору лікування. Своєчасне визначення чутливості до цитостатиків на основі мікроРНК аналізу сироватки крові пацієнтки дозволило провести цілеспрямовану поліхіміотерапію з досягненням повної клінічної та візуальної (КТ) відповіді та перевести захворювання у другу довготривалу ремісію.

Перитонеальні метастази раку молочної залози (РМЗ) є рідкісним явищем. Проте вони становлять значну клінічну проблему, асоційовані з високим рівнем смертності та несприятливим прогнозом (7–26 міс.) [1–3]. За даними Bertozzi та співавт. [4], серед 3096 хворих на інвазивний РМЗ лише у 22 (0,7%) було діагностовано внутрішньоочеревинні метастази, порівняно зі 197 (6,4%) випадками метастатичного ураження кісток. Однак при аутопсіях хворих на РМЗ, перитонеальні метастази виявляють майже у 40% інвазивного лобулярного раку [5].

Стандартним підходом до лікування внутрішньоочеревинних метастазів вважається циторедуктивна операція з (або без) гіпертермічної внутрішньоочеревинною хіміотерапією (НІРЕС). Як варіант, може застосовуватись рання післяопераційна внутрішньоочеревинна хіміотерапія (ЕРІС) мітоміцином-С або 5-ФУ протягом 5 днів після операції. Інша опція — “двонаправлена” хіміотерапія, що передбачає одночасне використання цитостатиків перитонеально та системно (в/в) перед операцією у хворих із поширеними неоперабельними пухлинами з метою забезпечення повної хірургічної резекції. Ще один метод — внутрішньоочеревинна аерозольна хіміотерапія під тиском (РІРАС), який імовірно забезпечує краще проникнення цитостатика у тканини, порівняно з НІРЕС.

Нещодавно було доведено, що інгібітори циклінзалежної кінази 4/6 (CDK4/6) покращують

ефективність лікування метастатичного HR-позитивного/HER2-негативного РМЗ. Так само PARP інгібітори (олапариб, нірапариб, веліпариб) продемонстрували свою ефективність при лікуванні раку яєчника стадій III/IV після циторедуктивної хірургії та хіміотерапії. Однак і повторна циторедуктивна операція з повторною НІРЕС також може використовуватись при рецидивах захворювання [6–10]. На сьогодні ще бракує знань і конкретних рекомендацій щодо лікування внутрішньоочеревинних метастазів РМЗ, тому кожний клінічний випадок є цінним і потребує детального описання.

Мета публікації — представити власний досвід застосування персоналізованої мікроРНК-скоригованої поліхіміотерапії у хворій на РМЗ з перитонеальним канцероматозом.

КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Наведений клінічний випадок описано за інформованої згоди пацієнтки на використання її клінічних даних та біологічних матеріалів в дослідницьких цілях.

У 52-річної жінки у 2018 р. було діагностовано інвазивну протокову карциному правої молочної залози стадії ПВ, cT2N1M0G2. За результатами імуногістохімічного (ІГХ) дослідження встановлено люмінальний-В підтип раку: ER 90%, PR 30%, HER-2/neu (--), Ki-67 25%. УЗД і мамографія: на межі зовнішніх сегментів правої молочної залози візуалізувався пухлиноподібний утвір роз-

міром 32×25 мм з нерівним контуром, у правій пахвовій ділянці збільшені до 16 мм лімфатичні вузли, підозрілі на метастатичні. Гінекологічний статус (+УЗД): регулярні місячні, ерозія шийки матки, товщина ендометрію 11 мм, у тілі матки субсерозний вузол 32 мм, правий яєчник розміром 35×36 мм містить кістозне включення до 27 мм; лівий яєчник — 33×26 мм, ущільнений з нерівним контуром.

Лікування: три цикли поліхіміотерапії (ПХТ) за протоколом САФ (циклофосфамід, доксорубіцин, 5-фторурацил) у поєднанні з тамоксифеном. На комп'ютерній томографії (КТ, 04.2018) з контрастним підсиленням відмічено локальний регрес пухлини правої молочної залози до 9×9 мм, пахвових лімфатичних вузлів до 9×11 мм. Було діагностовано канцероматоз очеревини і множинні остеобластичні вогнища у хребті, грудині, лопатках, плечових і стегнових кістках та кістках тазу (рис. 1а). Проте остеосцинтиграфія (99mTc-MDP, 05.2018) не підтвердила метастатичного ураження кісток скелету.

Хворій продовжено ПХТ (ще три цикли), тамоксифен і призначено променеви терапію (ПТ). За два етапи ПТ (06–08.2018) сумарна доза для правої молочної залози становила 65,3 Гр, шийно-надключичних лімфовузлів — 54,9 Гр, підключичних — 53,2 Гр і пахвових — 54,0 Гр. Результат лікування: у молочної залозі пухлина не пальпується і не візуалізується. На КТ (30.08.2018): сальник, листки очеревини без видимих вузлових утворів, жирова клітковина брижі тонкої кишки ущільнена, брижові, клубові, пахові лімфатичні вузли 3–5 мм; у матці інтрамуральний фіброматозний вузол, яєчники без змін. Все це розцінено як ремісію і після завершення 6-го циклу ПХТ пацієнтці було призначено гормонотерапію золадексом 10,8 мг (з 10.2018 до 05.2020). Під час дворічного спостереження у молочних залозах (УЗД, маммографія) та у черевній порожнині (УЗД) не визначались ознаки рецидиву хвороби. Чергова КТ (07.2020) підтвердила ремісію захворювання.

У серпні 2021 р. пацієнтка звернулась до онкогінеколога зі скаргами на кров'янисті виділення з піхви, ниючий біль у нижніх відділах живота. УЗД: в матці субмукозний деформований вузол до 66 мм, в проекції правого яєчника гетерогенний утвір 60×41×48 мм, у проекції лівого яєчника аналогічний утвір 36×29 мм, позаду матки вільна рідина 150 мл. Онкомаркери: СА125 — 36,3 МО/мл, НЕ4 — 86,4 пмоль/л. Встановлено діагноз: вузлова симптомна фіброміома матки, кісти обох яєчників (?). Операція: екстирпація матки з додатками, оментектомія. Гістологічне дослідження макропрепаратів: проліферуючий

ендоцервікоз, фіброміома матки, метастатичне ураження яєчника і сальника інфільтративною протоковою карциномою (G2). При детальному ІГХ дослідженні встановлено: позитивні реакції на епітеліальний антиген, цитокератин 7, маммаглобін, розчинний білок фіброзно-кістозної хвороби, GATA3 і позитивна реакція у 80% клітин пухлини на естроген-рецептор альфа. Таким чином, були підтверджені метастази аденокарциноми молочної залози в яєчник і сальник.

Через місяць після операції (КТ, 10.2021) встановлено рецидив пухлини в кульгю піхви, ураження парієтальної очеревини на рівні мезогастрію зліва та на межі мезо-гіпогастрію справа, асцит. Тобто, при ретроспективній оцінці можна вважати, що пацієнтці була виконана циторедуктивна операція (пангістеректомія з оментектомією) у неповному обсязі (СС-1), про що засвідчило швидке відновлення росту перитонеальних метастазів. На цьому ж КТ знову запідозрено множинне остеобластичне ураження кісток скелету (рис. 1б). З метою уточнення діагнозу ще раз призначено остеосцинтиграфію, на якій метастази не підтверджено, а наявність множинних остеосклеротичних вогнищ у скелеті трактовано як остеопойкілію. Хворій продовжено лікування — призначено ПХТ за протоколом паклітаксел-карбоплатин (6 циклів). Після нетривалої ремісії, на КТ

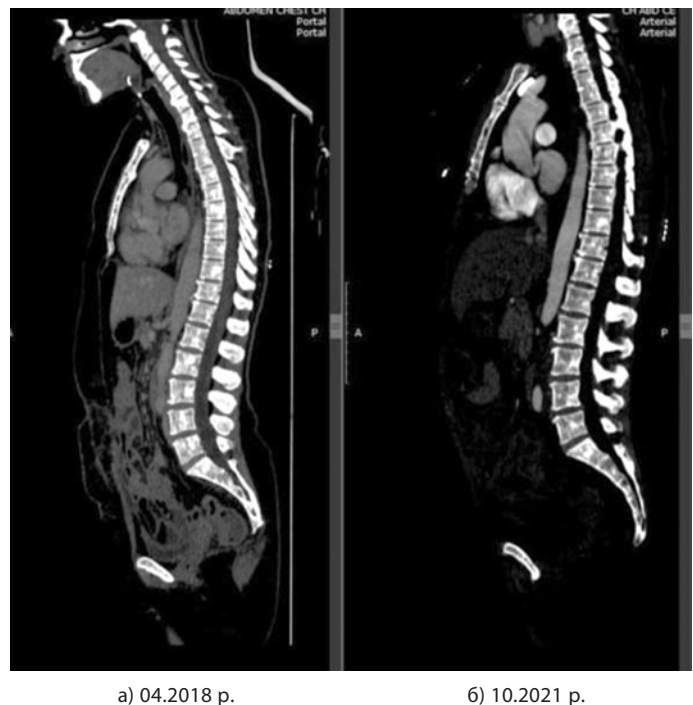


Рис. 1. КТ обстеження з контрастуванням (Philips Brilliance 64). Сагітальна реконструкція з візуалізацією хребта і грудини в динаміці спостереження: а — в усіх тілах хребців і в грудині визначаються множинні, дрібні, хаотично розташовані різнокаліберні ділянки остеосклерозу до 7 мм у найбільшому вимірі; б — у порівнянні з 2018 роком зображення аналогічні

у травні 2022 р. було діагностовано наростання канцероматозу очеревини, асцит. Далі хвора отримувала хіміотерапію капецитабіном, яка виявилась неефективною.

На контрольній КТ (10.2022) діагностовано прогресування внутрішньоочеревинного канцероматозу — збільшення пухлинних мас по тазовій очеревині, на рівні мезогастрію зліва, поява вторинних уражень брижі тонкої кишки, збільшення кількості асцитичної рідини (рис. 2а). Клінічно це проявлялось значним збільшенням розмірів живота, скаргами на сильний спазмоподібний біль внизу живота, періодичні закрепи, схуднення, відсутність апетиту, безсоння, загальну слабкість (ECOG-1). Дані прояви були розцінені як вісцеральний криз.

Для вибору наступної схеми ПХТ було проведено оцінку чутливості РМЗ до цитостатиків на основі аналізу експресії мікроРНК у сироватці крові пацієнтки. У досліджуваних панелях мікроРНК, які асоційовані з чутливістю РМЗ до протипухлинної терапії, визначали такі гени-мішені, як: *ABCA2*, *BCL2*, *mTOR*, *PDCD4*, *ABCG2*, *TOP2B*, *TP53*, *GSTM1*, *CDKN1A*, *BRCA1*, *CYP3A4*. Визначення експресії мікроРНК виконували у медичній лабораторії “Онкотераностика” (м. Київ) із застосуванням методу зворотньо-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі на системі виявлення AppliedBiosystems 7500 HT FastReal-Time PCR System з використанням TaqManMicroRNAAssay. У нашої пацієнтки було встановлено потенційну чутливість до таких цито-

статиків: вінорельбін, метотрексат, мітоксантрон, мітоміцин-С та не виявлено чутливості до гемцитабіну і доцетакселу. Таким чином, хворій було призначено ПХТ за протоколом МММ (мітоксантрон, мітоміцин, метотрексат).

Після першого циклу мРНК-орієнтованої хіміотерапії зафіксовано покращення стану хворої, зменшення асциту і больових відчуттів у животі. Після трьох циклів МММ на КТ (03.2023, рис. 2б) підтверджено частковий регрес імплантаційних метастатичних вузлів по тазовій і парієтальній очеревині, зменшення кількості асцитичної рідини (PR на основі критеріїв RECIST-1.1). Пацієнтка отримала 6 циклів хіміотерапії за протоколом МММ. На контрольній КТ (08.2023) через два місяці після завершення лікування, відмічено повний візуальний регрес (CR) пухлин очеревини, відсутність асциту (рис. 2в). Через 8 міс. зберігається стійка ремісія, оцінка загального стану хворої — ECOG-0.

Це клінічне спостереження стверджує той факт, що мРНК-скоригована хіміотерапія може бути доцільною у складних клінічних випадках, коли настає обмежений вибір схем цитостатиків під час тривалого протипухлинного лікування.

Клінічний випадок одночасної діагностики вісцерального метастазування і остеопойкілії у хворої на РМЗ, за нашими даними, описується вперше. Остеопойкілоз (“плямиста хвороба кісток”) — це безсимптомна дисплазія кісток, рідкісне доброякісне спадкове захворювання, при якому в кістковій тканині утворюються численні

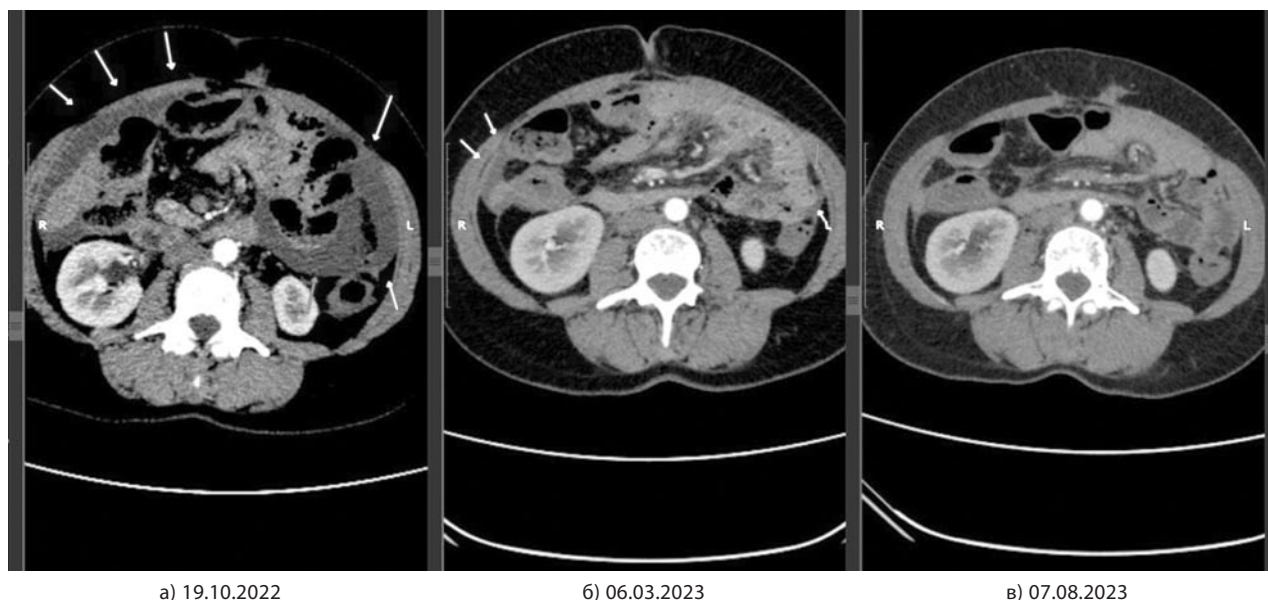


Рис. 2. КТ аксіальні зрізи черевної порожнини в динаміці: а — нерівномірне потовщення вісцеральної очеревини з дрібновузловими включеннями та помірною васкуляризацією; біля печінки, по фланках і між петлями тонкої кишки візуалізується вільна рідина; б — товщина вісцеральної очеревини і дрібновузлові включення зменшились у розмірах, васкуляризація помірна; невелика кількість вільної рідини в черевній порожнині. Порівняно з попереднім КТ динаміка позитивна (PR); в — листки очеревини не потовщені, контраст не депонується, вільна рідина не візуалізується, патологічні зміни не визначаються (CR)

остеосклеротичні вузлики. Їх можна сплутати з остеобластними метастазами. Зазвичай такі зміни виявляють випадково під час рентгенологічного дослідження. Остеосцинтиграфія скелету відіграє ключову роль у диференціації остеопойкілозу і остеобластних метастазів, оскільки результати радіонуклідного дослідження, як правило, нормальні при остеопойкілозі. Це двічі було підтверджено у нашої пацієнтки. Спеціального лікування остеопойкілозу не потребує. Проте потрібно пам'ятати, що кісткова тканина є мішенню для РМЗ, і у науковій літературі описано декілька випадків метастатичного ураження кісток на фоні остеопойкілозу [11–13].

Вісцеральний криз (ВК), прояви якого було виявлено у нашої хворої, — це складний клінічний стан пацієнта, пов'язаний з безпосередньою загрозою життю і потребою у терміновому та ефективному лікуванні. Гормон-рецептор-позитивний РМЗ є найпоширенішим підтипом (60%) у розвитку ВК. У випадку ВК рекомендується ПХТ, оскільки вона пов'язана з вищою частотою об'єктивної відповіді і довшою виживаністю без прогресування, порівняно з ендокринною терапією. Однак у існуючих рекомендаціях не вказано якому режиму ПХТ слід надати перевагу. Це, зрештою, призводить до використання нестандартизованих схем, які зазвичай мають низькі дози та часто є неефективними. Медіана загальної виживаності (ЗВ) хворих на ВК була значно меншою, ніж хворих без ВК (3,7 і 8,6 міс., відповідно). Успішне лікування ВК було важливим прогностичним фактором зі значною різницею у медіані ЗВ, порівняно з відсутністю відповіді на ПХТ (9,2 і 2,0 міс., відповідно) [14–18].

У хворих на рецидивний або метастатичний рак нерідко настає момент, коли дієвість декількох попередніх схем ПХТ не дає бажаного ефекту. Виходом із цього “глухого кута” може бути персоналізоване визначення чутливості цитостатиків на основі тестування мікроРНК для вибору третьої і наступної лінії хіміотерапії. Клінічні та численні наукові публікації підтверджують доцільність використання циркулюючих мікроРНК для визначення чутливості солідних злоякісних пухлин до хіміотерапевтичних препаратів різних класів [19–23]. Щодо нашої пацієнтки, ми вибрали варіант мРНК-скоригованої ПХТ і довели, що тестування чутливості до цитостатиків на основі мРНК дозволяє застосувати цілеспрямоване лікування і завдяки цьому досягти тривалої ремісії захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Beniey M.** Peritoneal metastases from breast cancer: a scoping review. *Cureus* 2019; **11** (8): e5367. doi: 10.7759/cureus.5367.
2. **Fuke A, Tabei I, Okamoto T, Takeyama H.** Complete remission from peritoneal metastasis of late recurrent breast cancer by endocrine therapy: a case report. *Surg Case Rep* 2020; **6**: 313. <https://doi.org/10.1186/s40792-020-01002-9>.
3. **Mostafa S, Habib MB, Ahmed N, et al.** Large ascites in a cirrhotic patient reveal an isolated and late metastasis of ductal breast cancer: a case study. *Case Rep Oncol* 2023; **16**: 585–90. <https://doi.org/10.1159/000531835>.
4. **Bertozi S, Londero AP, Cedolini C, et al.** Prevalence, risk factors, and prognosis of peritoneal metastasis from breast cancer. *Springer Plus* 2015; **4**: 688. doi: 10.1186/s40064-015-1449-x.
5. **Karsten MM, Ingold-Heppner B, Oesterreich S, et al.** Clinical and histological characteristics of peritoneal metastases of invasive lobular breast cancer [abstract]. In: *Proceedings of the 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium*; 2017 Dec 5–9; San Antonio, TX. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2018; **78** (4 Suppl): P1-01-07. doi: 10.1158/1538-7445.SABCS17-P1-01-07.
6. **Foster JM, Zhang C, Rehman S, et al.** The contemporary management of peritoneal metastasis: A journey from the cold past of treatment futility to a warm present and a bright future. *CA Cancer J Clin* 2023; **73**: 49–71. doi: 10.3322/caac.21749.
7. **Gao H-F, Zhang J-S, Zhang Q-Z, et al.** Peritoneal metastasis after treated with abemaciclib plus fulvestrant for metastatic invasive lobular breast cancer: a case report and review of the literature. *Front Endocrinol*. 2021; **12**: 659537. doi: 10.3389/fendo.2021.659537.
8. **Finn RS, Crown JP, Lang I, et al.** The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of estrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; **16** (1): 25–35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
9. **McLemore EC, Pockaj BA, Reynolds C, et al.** Breast cancer: presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2005; **12** (11): 886–94. doi: 10.1245/ASO.2005.03.030.
10. **Vierra MA, Morgan RB, Eng OS.** Advances in therapeutics for peritoneal metastases from colorectal cancer: a narrative review. *Dig Med Res* 2022; **5**: 18. <https://dx.doi.org/10.21037/dmr-21-88>.
11. **Sefidbakht S, Ashouri-Taziani Y, Hoseini S, et al.** Osteopoikilosis: a sign mimicking skeletal metastases in a cancer patient. *Middle East Journal of Cancer* 2011; **2** (1): 37–41.
12. **McArdle A, O'Riordan C, Connolly EM.** Osteopoikilosis masquerading as osseous metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2014; **21**: 765–8. <https://doi.org/10.1007/s12282-011-0300-7>.
13. **Tin AW, Hardman J, Naisby G.** Two cases of mimics of bone metastasis in breast cancer. *BJR Case Rep* 2017; **4** (2): 20170091. doi: 10.1259/bjrcr.20170091.
14. **Benvenuti C, Gaudio M, Jacobs F, et al.** Clinical Review on the Management of Breast Cancer Visceral Crisis. *Biomedicines* 2023, **11**: 1083. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041083>.
15. **Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, et al.** 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol* 2020, **31**: 1623–49. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.010.
16. **Yang R, Lu G, Lv Z, et al.** Different treatment regimens in breast cancer visceral crisis: A retrospective cohort study. *Front Oncol* 2022; **12**: 1048781. doi: 10.3389/fonc.2022.1048781.
17. **Gennari A, André F, Barrios CH, et al.** ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021, **32** (12): 1475–95. doi: 10.1016/j.annonc.2021.09.019.

18. **Sbitti Y, Slimani K, Debbagh A, et al.** Visceral crisis means short survival among patients with luminal-A metastatic breast cancer: a retrospective cohort study. *World J Oncol* 2017; **8** (4): 105–9. doi: 10.14740/wjon1043w.
19. **McGuire A, Brown JA, Kerin MJ.** Metastatic breast cancer: the potential of miRNA for diagnosis and treatment monitoring. *Cancer Metastasis Rev* 2015; **34** (1): 145–55. doi: 10.1007/s10555-015-9551-7.
20. **Kim SY, Kawaguchi T, Yan L, et al.** Clinical relevance of microRNA expressions in breast cancer validated using the cancer genome atlas (TCGA). *Ann Surg Oncol* 2017; **24** (10): 2943–9. doi: 10.1245/s10434-017-5984-2.
21. **Karashivska OS, Galaychuk IY, Nitefor LV, Uglyar TYu.** Determination of miRNA expression for selection of the next line of chemotherapy in breast cancer patients. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine* 2023; **3**: 98–102. doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i3.13951 (in Ukrainian).
22. **Lukianova NYu, Borikun TV, Bazas VM, et al.** Circulating microRNAs: prospects of use for early diagnostics and monitoring of tumor process. *Oncology* 2019; **21** (3): 181–91. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.8001 (in Ukrainian).
23. **Chekhun V, Lukianova N, Borikun T, et al.** The clinical significance of tumor miR-122, -155, -182, and -200b expression in patients with breast cancer. *Science and Innovation* 2017; **13** (5): 63–9. doi: 10.15407/scine13.05.063.

INTRA-PERITONEAL METASTASES AND OSTEOPOIKILOSIS IN BREAST CANCER PATIENT (CLINICAL OBSERVATION)

I.Y. Galaychuk, O.S. Karashivska, M.M. Drosyk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Summary. *The publication presents a clinical case of a 6-year (2018–2023) follow-up of a patient with stage IIB estrogen receptor positive/HER-2 negative breast cancer, in whom osteopoikilosis and peritoneal metastases were simultaneously diagnosed during the initial CT examination. Thanks to chemo-hormonal-radiation therapy, it was possible to achieve the first remission of the disease, which lasted three years. Prolongation of the disease was manifested by intraperitoneal recurrence of breast cancer, which was proven morphologically after cytoreductive surgery — panhysterectomy with omentectomy. Subsequent adjuvant cycles of chemotherapy had a short-lived effect.*

A visceral crisis, as a further progression of the disease, forced a change in the approach to the choice of treatment. Timely determination of sensitivity to cytostatics on the basis of miRNA analysis of the patient's blood serum allowed to conduct targeted polychemotherapy with the achievement of a complete clinical and visual (CT) response, and to put the disease into a second long-term remission.

Keywords: breast cancer, peritoneal metastases, osteopoikilosis, miRNA, polychemotherapy.

Адреса для листування:

Галайчук І.Й.
м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 8
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
E-mail: halaychuk@tdmu.edu.ua

Одержано: 26.12.2023