



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Tantangan dalam mengobati kanker payudara stadium lanjut tipe Luminal B HER2 negatif dengan krisis viseral



CrossMark

Elvidawati^{1*}, Khairiyah Darajat¹, Lia Sasmithae¹, Trinugroho Heri Fadjar²

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most prevalent form of malignancy in women, with over two million new cases yearly. The complex instance of advanced breast cancer with visceral crisis occurs when cancer has spread to vital organs such as the liver, lungs, and brain. This case report aims to teach us how to prevent visceral crisis, which will increase mortality, particularly in advanced breast cancer.

Case presentation: A 50-year-old woman who presented with complaints of shortness of breath was diagnosed with advanced breast cancer and visceral crisis. On examination, there were indications of hypervolemia, including a rightward displaced trachea and diminished vocal fremitus. The anatomical pathology results revealed a grade II invasive breast carcinoma. (Luminal B HER2 negative). X-rays of the chest reveal bilateral pleural effusion. The lumbosacral X-ray and abdominal ultrasonography both revealed

liver metastases. Before intra-thoracic metastases and visceral crisis, the patient received hormonal therapy (tamoxifen). When intra-thoracic metastases and visceral problems occurred, the treatment was substituted with capecitabine for 3 months. However, capecitabine was discontinued because the cancer spread to the bones and liver. Patients were administered chemotherapy using docetaxel following NCCN and ESMO guidelines. The patient perished during chemotherapy with docetaxel due to complications from the disease and adverse effects.

Conclusion: Patients with advanced breast cancer who are not appropriately treated run a high risk of developing visceral crisis complications. Therefore, it is crucial that clinicians provide education about routine examinations and adhere to established evaluation procedures in order to prevent these complications.

Keywords: her2 negative, breast cancer, visceral crisis, luminal b.

Cite This Article: Elvidawati., Darajat, K., Sasmithae, L., Fadjar, T.H. 2023. Tantangan dalam mengobati kanker payudara stadium lanjut tipe Luminal B HER2 negatif dengan krisis viseral. *Intisari Sains Medis* 14(1): 429-433. DOI: 10.15562/ism.v14i1.1715

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker payudara adalah jenis keganasan yang paling umum terjadi pada wanita dengan lebih dari dua juta kasus per tahun. Kanker payudara stadium lanjut dengan krisis viseral merupakan kasus yang kompleks, dimana kanker menyebar ke organ vital seperti hati, paru-paru dan otak. Tujuan diangkatnya laporan kasus ini adalah menjadi pembelajaran bagi kita bagaimana upaya untuk mencegah kondisi krisis viseral terutama pada kanker payudara stadium lanjut yang akan meningkatkan mortalitas.

Presentasi kasus: Seorang perempuan berusia 50 tahun datang dengan keluhan sesak nafas, pasien terdiagnosa kanker payudara stadium lanjut dengan krisis viseral. Pada pemeriksaan didapatkan adanya tanda-tanda hipervolemia, trakea terdorong ke kanan, penurunan fremitus vokal. Hasil patologi anatomi didapatkan gambaran *invasive carcinoma mammae*

grade II. (Luminal B HER2 negatif). Gambaran rontgen thorax menunjukkan adanya efusi pleura bilateral. Hasil rontgen lumbosakral didapatkan metastasis ke tulang dan pada ultrasonografi abdomen didapatkan metastasis hati. Sebelumnya pasien mendapatkan terapi hormonal (tamoxifen), dan pada saat terjadi metastasis intra thoracal serta krisis viseral terapi diganti dengan capecitabine selama 3 bulan namun terjadi progresifitas berupa penyebaran ke tulang dan hati, selanjutnya capecitabine dihentikan. Pasien diberikan kemoterapi berupa docetaxel sesuai guidelines pada NCCN dan ESMO. Selama masa kemoterapi menggunakan docetaxel akhirnya pasien meninggal dunia akibat komplikasi penyakit dan efek samping.

Kesimpulan: Pasien yang menderita kanker payudara stadium lanjut dapat mengalami komplikasi krisis viseral yang berisiko tinggi jika tidak ditangani dengan

¹Trainee Divisi Hematologi Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung;

²Supervisor Divisi Hematologi Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung;

*Korespondensi:

Elvidawati;
Trainee Divisi Hematologi Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung;
elvidawati20001@mail.unpad.ac.id

Diterima: 10-03-2023
Disetujui: 05-04-2023
Diterbitkan: 30-04-2023

tepat. Oleh karena itu, laporan kasus ini sangat penting bagi klinisi untuk memberikan edukasi tentang pemeriksaan rutin dan mematuhi prosedur evaluasi yang ditetapkan guna mencegah terjadinya komplikasi tersebut.

Kata kunci: her2 negatif, kanker payudara, krisis visceral, luminal b.

Sitasi Artikel ini: Elvidawati., Darajat, K., Sasmithae, L., Fadjar, T.H. 2023. Tantangan dalam mengobati kanker payudara stadium lanjut tipe Luminal B HER2 negatif dengan krisis viseral. *Intisari Sains Medis* 14(1): 429-433. DOI: 10.15562/ism.v14i1.1715

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah jenis keganasan yang paling umum terjadi pada wanita dengan lebih dari dua juta kasus pertahun.¹ Kanker payudara menempati urutan pertama kejadian kanker secara global pada tahun 2022, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru, mewakili 11,7% dari semua kasus kanker. Menempati urutan kelima sebagai penyebab kematian akibat kanker di seluruh dunia, dengan 685.000 kematian. Berdasarkan data Globocan tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus.²⁻⁴ Mayoritas kanker payudara sekitar 70% mengekspresikan reseptor hormon positif (HR+),² faktor transkripsi yang diaktifkan oleh pengikatan estrogen dan mengatur ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam pembentukan tumor.^{5,6}

Kanker payudara stadium lanjut terdiri dari jenis *Inoperable Locally Advanced Breast Cancer* (LABC) yang tidak dapat dioperasi dan jenis *Metastatic Breast Cancer* (MBC). *Metastatic Breast Cancer* (MBC) merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan, tetapi dapat ditangani secara efektif dengan strategi pengobatan yang tepat. Kanker payudara stadium lanjut metastasis tetap merupakan penyakit yang hampir tidak dapat disembuhkan, dengan rata-rata ketahanan hidup keseluruhan (*overall survival*) sekitar 3 tahun dan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 25%. Kelangsungan hidup sangat terkait dengan subtipe kanker payudara, dengan kemajuan besar terlihat pada kanker payudara stadium lanjut dengan HER2 positif.^{7,8}

Krisis viseral didefinisikan sebagai suatu kondisi disfungsi organ yang

parah, yang dinilai dari tanda dan gejala, pemeriksaan laboratorium, dan progresifitas penyakit yang cepat. Krisis viseral bukan sekadar adanya metastasis viseral, tetapi juga kerusakan organ vital yang terjadi bersamaan. Krisis viseral melibatkan organ penting yang mengarah pada indikasi klinis untuk segera mendapatkan terapi yang lebih cepat dan efektif, terutama karena tidak ada terapi pilihan lain yang mungkin diberikan. Sebagai contoh suatu krisis viseral paru dikatakan sebagai *dispnea* yang meningkat dengan cepat saat istirahat dan tidak berkurang dengan drainase efusi pleura. Krisis viseral hati terjadi ketika kadar bilirubin meningkat dengan sangat

cepat (>1,5 kali batas atas normal) tanpa adanya sindrom Gilbert (yaitu, sindrom Meulengracht) atau obstruksi saluran empedu.^{6,9}

Tujuan diangkatnya laporan kasus ini adalah menjadi pembelajaran bagi kita bagaimana upaya untuk mencegah kondisi krisis viseral terutama pada kanker payudara stadium lanjut yang akan meningkatkan mortalitas.

LAPORAN KASUS

Wanita usia 50 tahun mengeluh nyeri punggung selama dua minggu sebelum dirawat di rumah sakit dan tidak bisa beraktifitas dan hanya berbaring ditempat



Gambar 1. Perjalanan penyakit pasien.

Tabel 1. Hasil laboratorium.

Jenis pemeriksaan	Hasil	Nilai rujukan
Hemoglobin (mg/dl)	13,9*	14-17,4
Leukosit (µL)	7.980	4.400-11.300
Trombosit (µL)	318.000	150.000-450.000
SGOT (U/L)	96*	15-37
SGPT (U/L)	68*	0-55
Albumin (g/dL)	4,10	3,2-4,6
Bilirubin total (mg/dL)	0,560	0,100-1000
Bilirubin direk (mg/dL)	0,250	0,100-0,300,
Bilirubin indirek (mg/dL)	0,308	0,200-0,800
Ureum (mg/dL)	32,7	18-55
Kreatinin (mg/dL)	0,18*	0,72-1,25

Note: * = hasil abnormal



Gambar 2. Foto thorax PA (efusi pleura bilateral).

tidur. Riwayat benjolan di payudara kiri dan menjalani operasi (mastektomi radikal) pada tahun 2019 dengan diagnosis kanker payudara stadium 2 dan melanjutkan pengobatannya dengan terapi hormonal selama 3 tahun. Pasien tidak mengalami menstruasi selama lima tahun. Riwayat menarche sejak usia 13 tahun, tidak ada riwayat keganasan dalam keluarga pasien. Pada pemeriksaan keadaan umum didapatkan pasien tampak sesak, tekanan darah 110/70 mmHg, pernafasan 24 x/m, nadi 100x/m, temperature 36,8°C. Pemeriksaan fisik didapatkan berat badan 51 kg, tinggi badan 150 cm, *body mass index* (BMI) 22,7 kg/m², *body surface area* (BSA) 1,4, *performance status* 3, *numeric rating scale* (NRS) 8, Pemeriksaan Paru : adanya tanda-tanda hipervolemia, penurunan fremitus vokal.

DISKUSI

Pada kasus ini pasien telah terdiagnosis sebagai kanker payudara luminal B HER2 negatif stadium IIA dari tahun 2019 pada saat usia 47 tahun dan telah dilakukan mastektomi radikal pada payudara kiri, dilanjutkan dengan terapi hormonal golongan *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM) dengan tamoxifen. Dalam perjalanan penyakitnya selama 2 tahun dengan pengobatan hormonal, pasien datang kembali dengan kondisi adanya metastasis intratorakal dan efusi pleura.¹⁰ Resistensi endokrin primer didefinisikan sebagai kekambuhan selama



Gambar 3. Rontgen lumbosakral (curiga metastasis tulang).

2 tahun pengobatan pertama saat dimulai terapi endokrin adjuvant atau mengalami progresif disease dalam 6 bulan pertama saat terapi awal pada payudara stadium lanjut, sedangkan resistensi sekunder didefinisikan terjadinya kekambuhan setelah 2 tahun terapi adjuvan. Pada kasus ini kemungkinan terjadi resistensi endokrin primer, dimana pasien mengalami kekambuhan selama 2 tahun pengobatan terapi endokrin adjuvant.¹¹

Penelitian Jafari SH dkk, membagi subtype kanker payudara menjadi kelompok luminal B, HER2-enriched, luminal A, dan *Triple negative breast cancer* (TNBC). Hubungan antara subtype tersebut dan lokasi metastasis menunjukkan bahwa frekuensi reseptor di lokasi yang berbeda tidak sama. Hasil penelitian menemukan bahwa luminal A dan B memiliki frekuensi tertinggi untuk metastasis tulang dan paru-paru. Secara statistik terdapat perbedaan signifikan pada metastasis tulang, otak, atau paru-paru dimana frekuensi luminal B lebih tinggi dibandingkan dengan subtype lainnya. Penelitian tersebut merekomendasikan agar status reseptor ini digunakan untuk memantau dan menindaklanjuti pasien kanker payudara.¹² Demikian pula penelitian Kim dkk memperlihatkan hasil subtype Luminal B memiliki insiden metastasis tulang lebih tinggi dibandingkan subtype yang lain, penelitian Kim dkk menunjukkan peran ekspresi reseptor terhadap situs metastasis akan berbeda.¹³

Berdasarkan faktor prognostik dan prediktif pasien dikategorikan kepada kanker payudara tipe luminal B HER2 negatif yaitu umur (50 tahun), ukuran tumor, grade (2 *invasive carcinoma*), subtype histologi, ER (+)/PR (+) dan status HER2(-), KI 67(>20%), margin tumor (negative). Luminal B adalah ER positif tetapi mungkin memiliki tingkat ekspresi ER/PgR yang bervariasi, memiliki grade dan fraksi proliferasi yang lebih tinggi. EP/PgR dan HER2 merupakan satu-satunya faktor prediktif tervalidasi yang memungkinkan pemilihan terapi endokrin (ET) dan terapi anti-HER2 untuk pasien. Manfaat absolut kemoterapi yang lebih rendah dikaitkan dengan tingkat ekspresi ER yang tinggi.¹³

Pasien datang 2 tahun kemudian dalam dengan kondisi krisis viseral yang melibatkan paru dimana setelah dilakukan drainase cairan erusi pleura keluhan pasien tidak berkurang kemudian pasien diberikan terapi untuk *cancer pain*. Krisis viseral paru-paru dapat diasumsikan ketika dispnea saat istirahat meningkat lebih cepat dan tidak dapat diatasi dengan drainase cairan pleura. Hasil penelitian Franzoi MA dkk menekankan bahwa pasien kanker payudara metastatik yang mengalami krisis viseral memiliki prognosis yang buruk. Kelangsungan hidup keseluruhan secara signifikan lebih rendah pada pasien kanker payudara dengan krisis viseral jika dibandingkan dengan pasien tanpa krisis visceral, meskipun kedua kelompok pasien mendapat manfaat dari kemoterapi berbasis platinum.¹⁴ Pada kasus ini terapi hormonal pada pasien diganti dengan capecitabine dan diberikan selama 3 bulan namun terjadi progresifitas berupa penyebaran ke tulang dan hati, selanjutnya capecitabine dihentikan dan pasien diberikan kemoterapi berupa docetaxel sesuai guidelines pada NCCN dan ESMO.^{6,15}

Insiden metastasis ke organ viseral memperlihatkan distribusi epidemiologis dari setiap subtype kanker payudara serta perilaku agresif yang unik dan yang paling umum menyebabkan krisis viseral yaitu subtype *hormon reseptor* (HR) + pada *advanced breast cancer*. *Guideline* merekomendasikan pemberian kemoterapi lebih baik daripada terapi

endokrin dengan adanya bukti bahwa respon yang lebih cepat dan lebih tinggi terhadap kemoterapi, terutama dengan regimen kombinasi. Polikemoterapi lebih disarankan daripada monoterapi dengan hasil *objective response rate* (ORR) yang lebih tinggi dan *progression free survival* (PFS) yang lebih lama, sementara belum ada laporan yang signifikan terhadap manfaat terhadap *overall survival* (OS). Permasalahannya adalah regimen mana yang akan dipilih pada kondisi pasien yang lemah disertai disfungsi organ itu sendiri, yang pada akhirnya pilihan penggunaan regimen yang kurang tepat dan tidak sesuai standar serta adanya pengurangan dosis bahkan penghentian pengobatan. Hal yang juga penting dalam pemilihan regimen terapi berkaitan dengan efek samping obat berupa toksisitas dan juga berhubungan dengan *status performance* pasien yang buruk.¹⁶

Guideline ESMO memberikan pilihan terapi yang bisa digunakan setelah terjadi progresivitas pada pemberian capecitabine seperti eribulin, vinorelbine, golongan antrasiklin dan golongan takson, pada pasien ini diberikan golongan antrasiklin docetaxel karena tersedia di Rumah Sakit Hasan Sadikin dan masuk dalam fornas asuransi kesehatan. Demikian pula dengan *guideline* pada *NCCN* salah satu regimen yang direkomendasikan adalah golongan antrasiklin.¹⁵

Pada penelitian T Vu dkk berbasis populasi membandingkan pemberian docetaxel dan paclitaxel pada kanker payudara stadium lanjut dengan hasil docetaxel memberikan angka *overall survival* (OS) yang lebih baik dibandingkan paclitaxel (10,8 versus 8,3 bulan).¹⁷ Pada penelitian Jones SE dkk melakukan penelitian randomisasi phase III membandingkan pemberian docetaxel versus paclitaxel pada kanker payudara dengan metastasis dengan hasil docetaxel lebih unggul dari pada paclitaxel dalam hal OS (15,4 vs 12,7 bulan) dan *time to progression* (TTP) 5,7 vs 3,6 bulan. *Overall response rate* (ORR) 32% vs 25% lebih tinggi untuk docetaxel. Toksisitas hematologi dan non hematologi lebih sering terjadi pada kelompok docetaxel.¹⁸

Untuk penyebaran ke tulang dilakukan bone scan dan pemberian radioterapi untuk meredakan nyeri di samping pemberian obat-obatan untuk cancer pain

seperti golongan morfin dan lain-lain. Pasien seharusnya diberitahu tentang nyeri dan manajemen nyeri dan harus didorong untuk mengambil peran aktif dalam manajemen nyeri mereka. Timbulnya rasa sakit harus dicegah dengan pemberian 24 jam/*Around the Clock* (ATG), dengan mempertimbangkan waktu paruh, bioavailabilitas, dan durasi kerja berbagai obat. Analgesik untuk nyeri kronis harus diberikan secara teratur dan bukan dijadwalkan sesuai kebutuhan. Analgesik opioid merupakan terapi andalan untuk mengontrol rasa sakit dari ringan sampai sedang sampai dengan intensitas sedang sampai berat. rute oral pemberian obat analgesik harus dianjurkan sebagai pilihan pertama.¹⁹

Pada kasus ini setelah 1 siklus pemberian kemoterapi docetaxel pasien akhirnya meninggal dunia. Penelitian Sbitti dkk melaporkan *median overall survival* (mOS) hanya 4,7 minggu pada 35 pasien dengan HR+, HER2 negatif pada ABC dengan krisis visceral, 35% pasien tidak memenuhi syarat untuk kemoterapi dan dilanjutkan terapi suportif, 65% lainnya menerima regimen kemoterapi berupa epirubisin dengan siklospamid (25%), paclitaxel dengan bevacizumab (20%) dan docetaxel (20%). Kesintasan antara terapi suportif dengan pemberian kemoterapi yaitu 5,8 versus 6,2 minggu, dan semua pasien yang diobati menerima setidaknya 1 siklus kemoterapi dalam 5 minggu terakhir sebelum meninggal.²⁰

SIMPULAN

Terapi endokrin direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk sebagian besar pasien dengan reseptor hormon positif (HR+), kanker payudara stadium lanjut HER 2-negatif, dengan pengecualian pada pasien yang mengalami krisis visceral. Menurut pedoman *NCCN* dan *ESO-ESMO* untuk ABC, pasien berada dalam krisis visceral, dan terapi harus diubah untuk memasukkan salah satu rejimen seperti taxanes, vinorelbine. Pasien yang didiagnosis dengan kanker payudara stadium awal yang menjalani operasi kemudian dilanjutkan dengan terapi hormonal, perlu diperhatikan adanya kemungkinan resisten terhadap terapi endokrin. Penting untuk evaluasi 3-4

kali per tahun selama 5 tahun pertama, sehingga jika terjadi progresivitas dari penyakit segera ditata laksana sesuai *guideline* yang telah ditetapkan.

ETIKA DALAM PUBLIKASI

Pasien telah menyetujui dan memberikan *informed consent* kepada penulis dalam penyusunan laporan kasus ini.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis ikut terlibat dalam penyusunan laporan kasus ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Nil.

PENDANAAN

Nil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(1):7-33.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-49.
3. Sutnick AI, Gunawan S. Cancer in Indonesia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1982;247(22):3087-8.
4. Population I, Population M, Sum P. International Agency for Research on Cancer. *WHO chronicle*. 1969;23(7):323-6.
5. Robertson JFR, Di Leo A, Johnston S, Chia S, Bliss JM, Paridaens RJ, et al. Meta-analyses of visceral versus non-visceral metastatic hormone receptor-positive breast cancer treated by endocrine monotherapies. *npj Breast Cancer*. 2021;7(1):1-12.
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1623-49.
7. Liedtke C, Kolberg HC. Systemic Therapy of Advanced/Metastatic Breast Cancer - Current Evidence and Future Concepts. *Breast Care*. 2016;11(4):275-81.
8. Thomssen C, Lüftner Di, Untch M, Haidinger R, Würstlein R, Harbeck N, et al. International Consensus Conference for Advanced Breast Cancer, Lisbon 2019: ABC5 Consensus - Assessment by a German Group of Experts. *Breast Care*. 2020;15(1):82-95.
9. Yang R, Lu G, Lv Z, Jia L, Cui J. Different treatment regimens in breast cancer visceral crisis: A retrospective cohort study. *Frontiers in Oncology*. 2022;12(October):1-11.

10. Jahan S, Al-saigul AM, Abdelgadir MH. Breast Cancer Breast Cancer. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2016;70(8):515–7.
11. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer ☆. *Annals of Oncology*. 2021;32(12):1475–95.
12. Jafari SH, Jahanmir A, Bahramvand Y, Tahmasebi S, Dallaki M, Nasrollahi E. Association of Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression with Breast Cancer Metastasis in Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2022;47(1):40–7.
13. Kim J, Lee Y, Yoo T, Kim J, Hyun J, Park I, et al. Organ-Specific Recurrence or Metastatic Pattern of Breast Cancer according to Biological Subtypes and Clinical Characteristics. *Journal of Breast Disease*. 2019;7(1):30–7.
14. Franzoi MA, Saúde-Conde R, Ferreira SC, Eiger D, Awada A, de Azambuja E. Clinical outcomes of platinum-based chemotherapy in patients with advanced breast cancer: An 11-year single institutional experience. *Breast*. 2021;57:86–94.
15. Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Rebecca Aft AD et al. NCCN 2022.pdf. Vol. 20, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2022.
16. Benvenuti C, Gaudio M, Jacobs F, Saltalamacchia G, Sanctis R De, Torrissi R, et al. Visceral Crisis. *biomedicine*. 2023;11(1083):1–11.
17. Vu T, Ellard S, Speers CH, Taylor SCM, de Lemos ML, Hu F, et al. Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: A population-based evaluation. *Annals of Oncology*. 2008;19(3):461–4.
18. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(24):5542–51.
19. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018;29(July):iv166–91.
20. Sbitti Y, Slimani K, Debbagh A, Mokhlis A, Kadiri H, Laraqui A, et al. Visceral Crisis Means Short Survival Among Patients With Luminal A Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *World Journal of Oncology*. 2017;8(4):105–9.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution