

Biverkningar vid endokrin behandling vid bröstcancer

Antonis Valachis

ST-läkare

Onkologkliniken Sörmland Eskilstuna

Mars 2012

Översikt

- När använder man endokrinbehandling?
- Typer och verkningsmekanism av endokrinbehandling
- Speciella biverkningar
 - Klimakterie-liknande symtom
 - Ledbesvär
 - Endokrinbehandling-inducerad osteoporos
 - Tromboemboliska händelser (djupventrombos, lungemboli)
 - Vaginal blödning – livmodercancer
- Konklusioner

När använder man endokrinbehandling?

- Patienter med ER och / eller PR positivitet (> 10 %)
- Cirka 2/3 av patienter har ER eller PR positivitet
- Behandling som:
 - Adjuvant (förebyggande efter operation)
 - Palliativ
 - Neoadjuvant (preoperativ)
- Behandling kan vara tabl eller sprutor

Typer av endokrinbehandling

A. SERM (Selektiva östrogenreceptor-modulatorer)

- Tamoxifen (tabl)
- Toremifen (tabl)

B. Östrogenantagonist

- Fulvestrant (im)

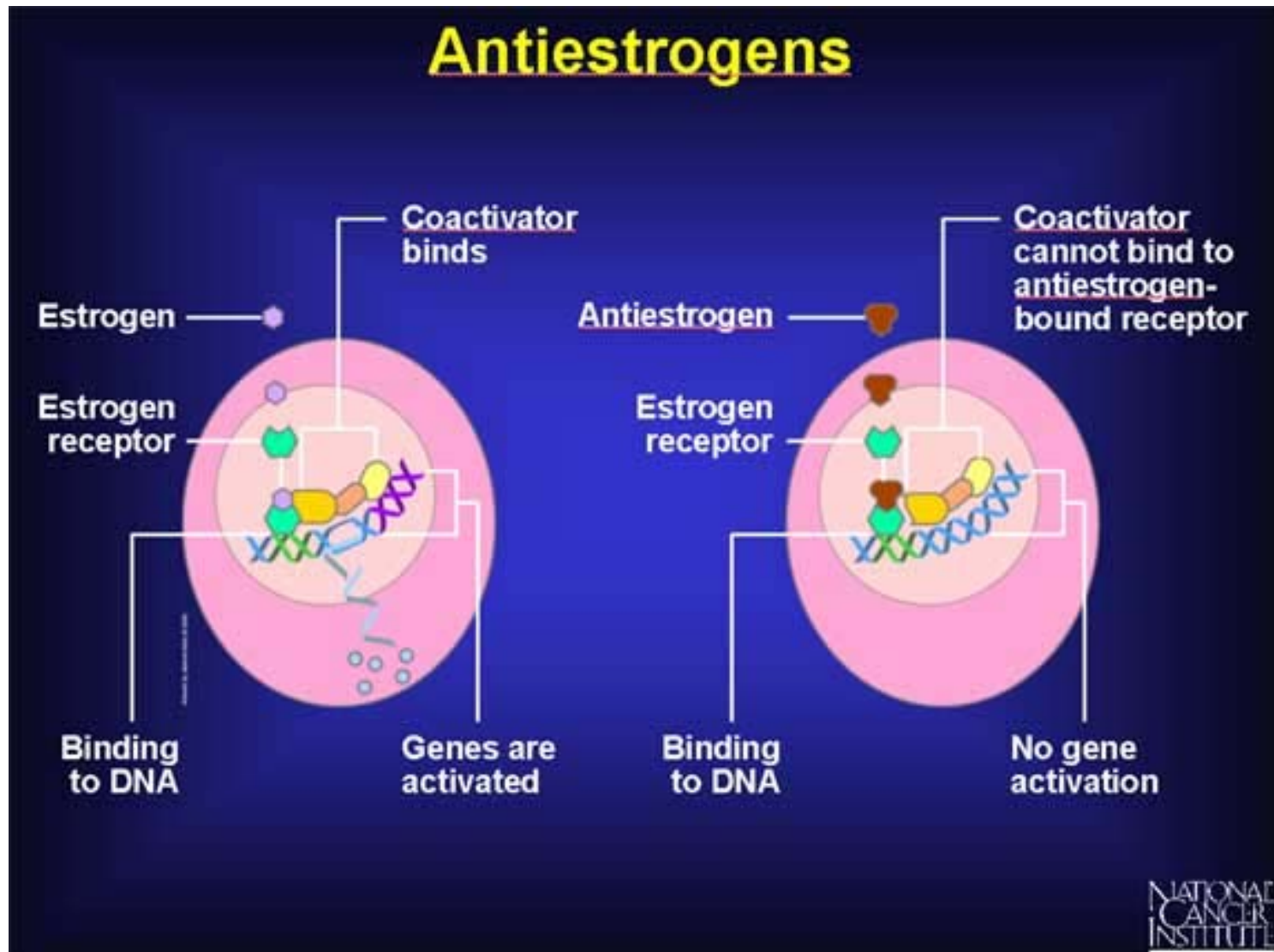
C. Aromatashämmare

- Anastrozol (tabl)
- Letrozol (tabl)
- Exemestan (tabl)

D. GnRH analoger

- Goserelin (sc)

Verkningsmekanism av SERM/Fulvestrant



Aromatashämmare

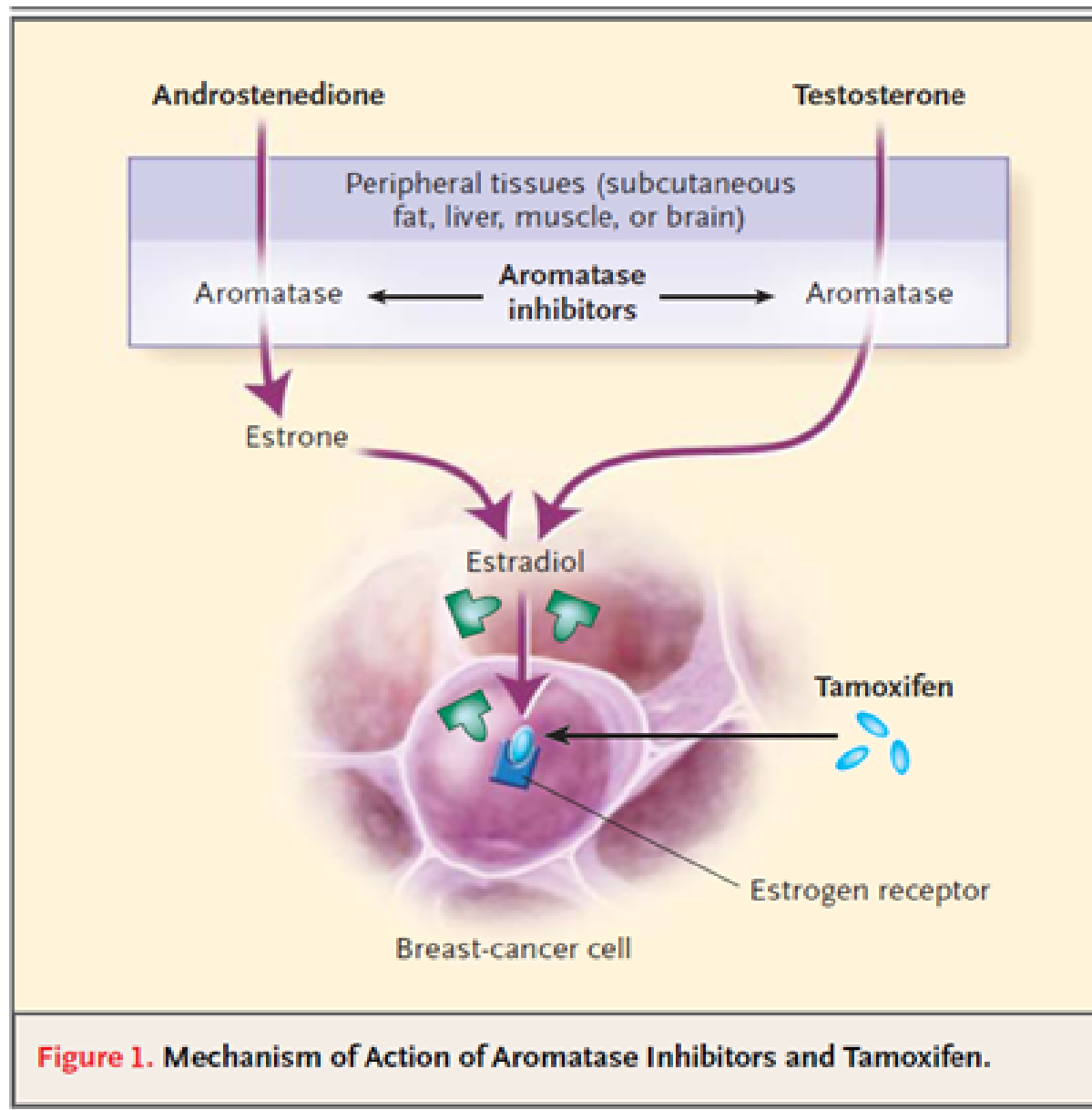
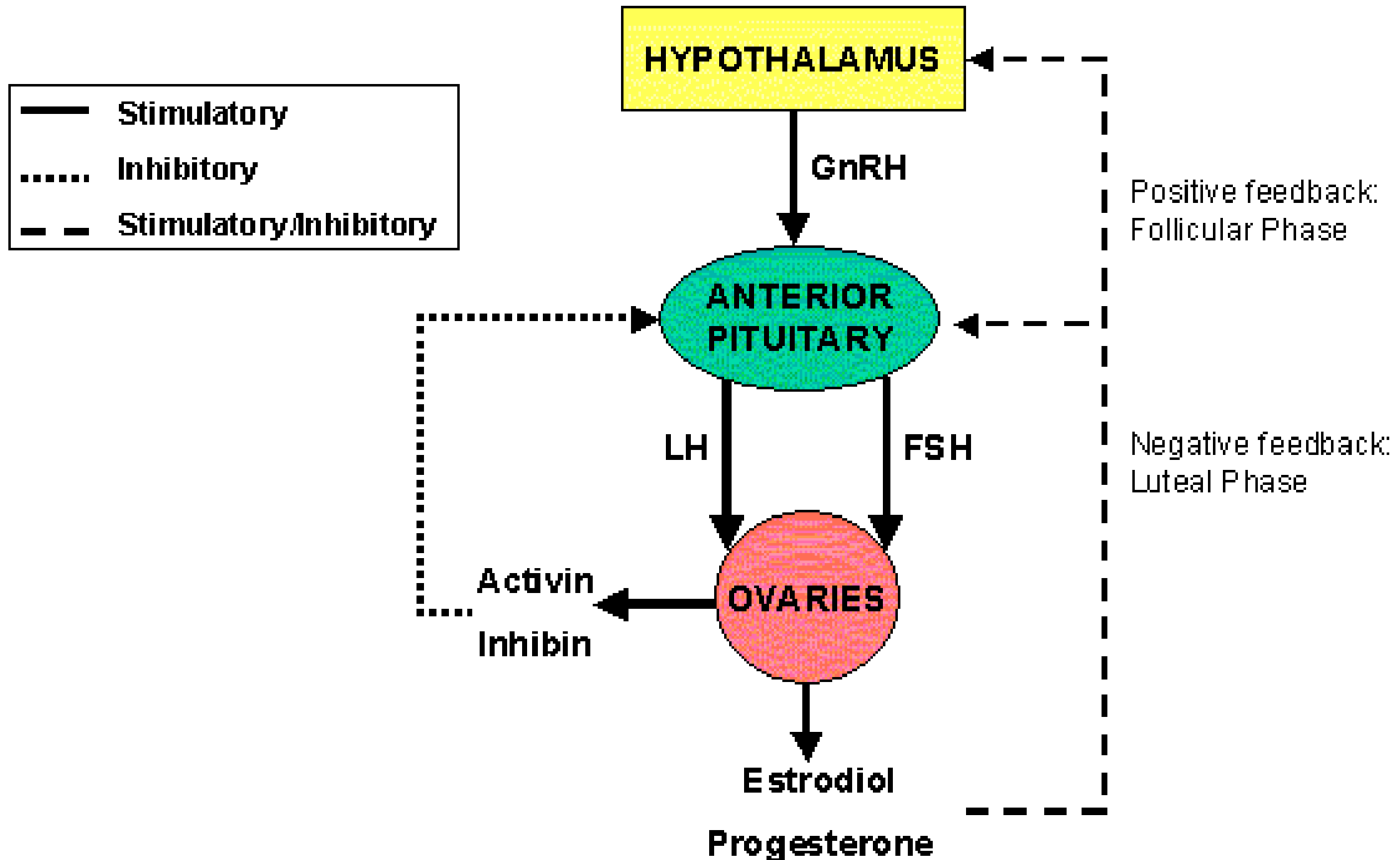


Figure from Smith IE, Dowsett M
N Engl J Med 2003;348:2431-42

Figure 1. Mechanism of Action of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen.

Verkningsmeknism av GnRH-analoger



Vilken typ av behandling väljer man?

- Adjuvant behandling

1. Premenopausal

- Tamoxifen i 5 år +/- Aromatashämmare i 5 år
- GnRH analog + Tamoxifen/aromatashämmare i 5 år

2. Postmenopausal

- Aromatashämmare i 2/3 år => Tamoxifen i 2/3 år. Totalt 5 år
- Aromatashämmare i 5 år

- Palliativ behandling

- Tamoxifen, Toremifen (sällan)
- Aromatashämmare
- Fulvestrant

Klimakterie-liknande symtom I

- Vanligaste biverkningen hos patienter med endokrin behandling
- Cirka 20 % av pat vill sluta med adjuvant beh pga värmevallningar.
- Icke hormonell behandling är rekommenderad:
 - Vit E, SSRI (Venlafaxin, Paroxetin, Citalopram), Gabapentin, Pregabalin (Lyrica)
 - Akupunktur, Yoga, Träning

- Vit E 400 IU x 2 dagligen: minimal effekt.

Barton DL, et al. JCO 1998

- Venlafaxin 75 mg x 1 (loading dos 37,5 mg i en vecka) vs. placebo: minskar symtom upp till 61 % , mindre biverkningar

Loprinzi CL, et al. Lancet 2000

Evans ML, et al. Obstet Gynecol 2005

- Paroxetine 10 mg x 1 (20 mg i selekterade fall) vs. placebo: minskar symtom upp till 62% men biverkningar och interaktion med tamoxifen

Stearns V, et al. JAMA 2003

Stearns V, et al. JCO 2005

- Citalopram 10 eller 20 mg x 1 vs. placebo: minskar symtom upp till 50 % , mindre biverkningar.

Barton DL, et al. ASCO 2008

Roll som andra linjens behandling?

Studie efter Venlafaxin: 53 % effektivitet

Loprinzi CL, et al. J Palliat Med 2005

- Gabapentin 900 mg dagligen (300 mg x 1) vs placebo: effektiv upp till 54 %

Roll som andra linjens behandling?

Studie efter SSRI: 50 % effektivitet

Loprinzi CL, et al. JCO 2007

- Pregabalin 75 mg x 2 vs. placebo: effektiv upp till 65 % men biverkningar

Loprinzi CL, et al. JCO 2011

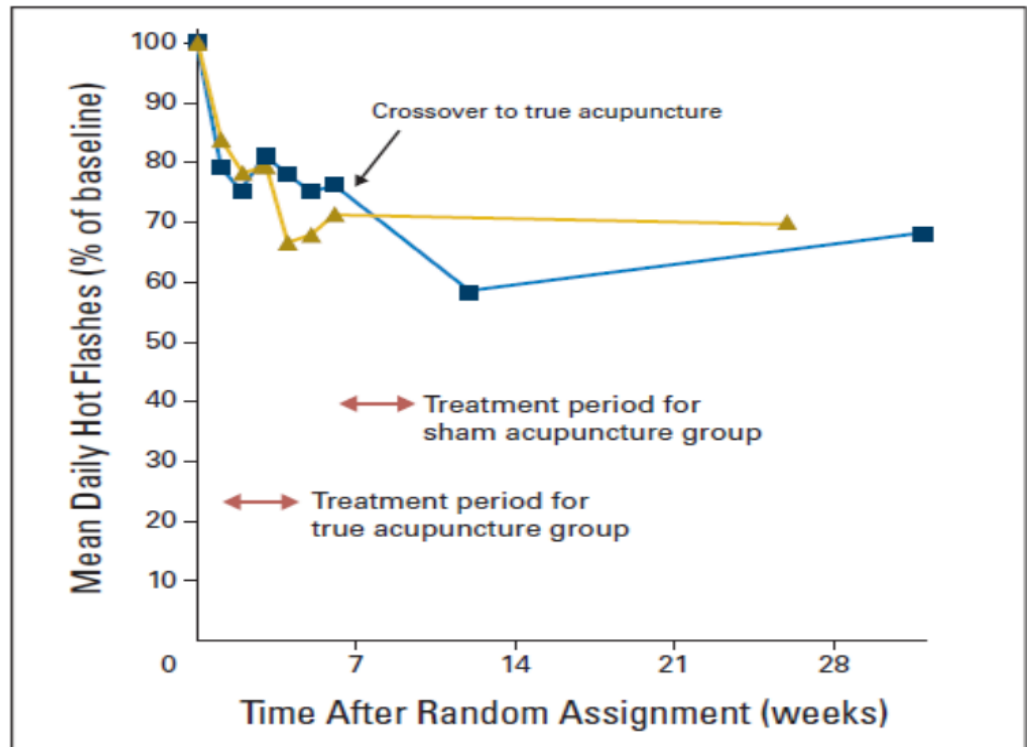
- Akupunktur, Yoga, träning: Oklar effekt. Man kan inte rekommendera men inte utesluta heller

Akupunktur och värmevallningar I

- Några randomiserade studier akupunktur vs. Sham akupunktur
- Data både för och emot användning
- Studier med begränsad antal patienter
- Har akupunktur bara placebo-effekt?

Akupunktur och värmevallningar II

- 72 patienter: Akupunktur vs. Sham akupunktur (2 ggr per vecka i 4 veckor)

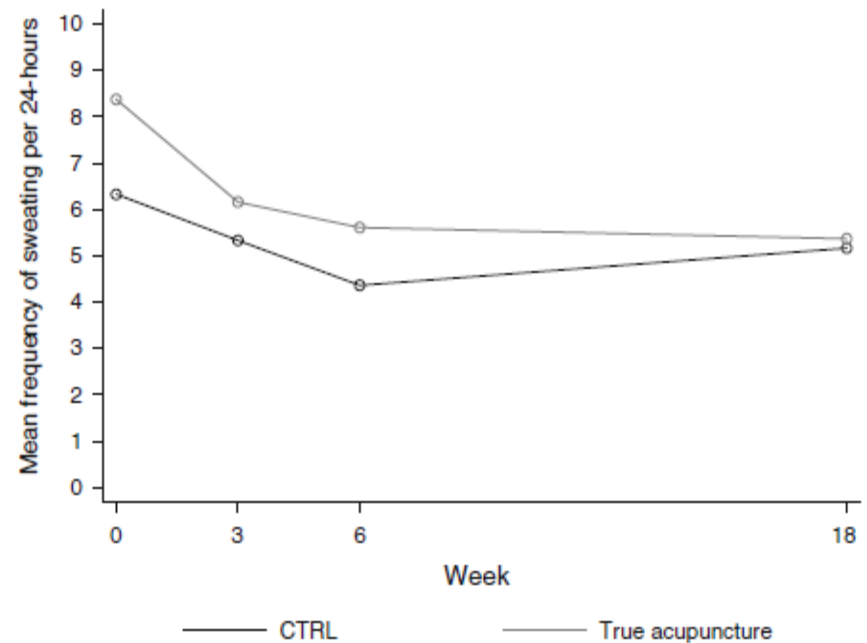
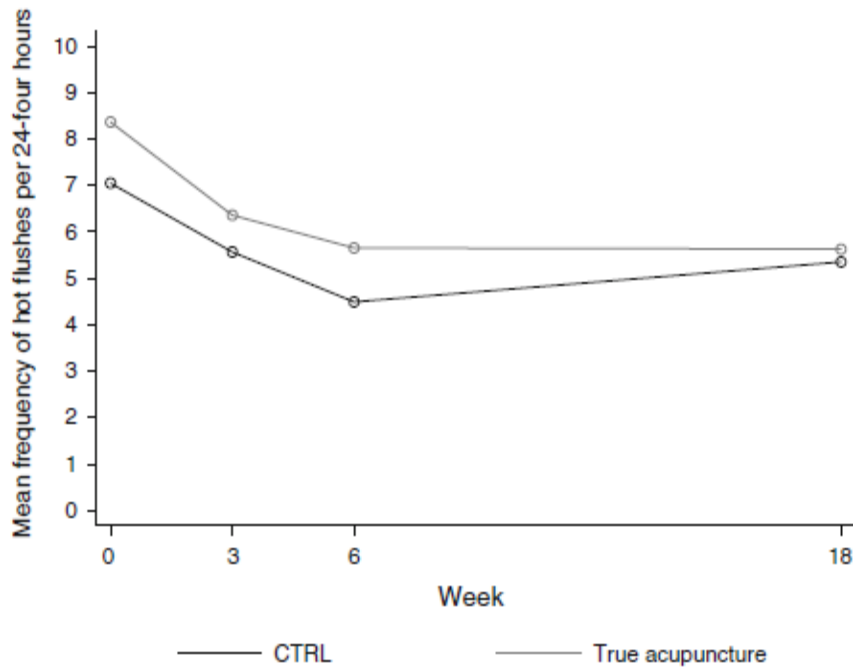


Deng G, et al. JCO 2007

Fig 2. Hot flashes frequency by time on study. Baseline = 100%. Treatment period: week 1 to week 4. (—▲—) true acupuncture group; (—■—) sham acupuncture group.

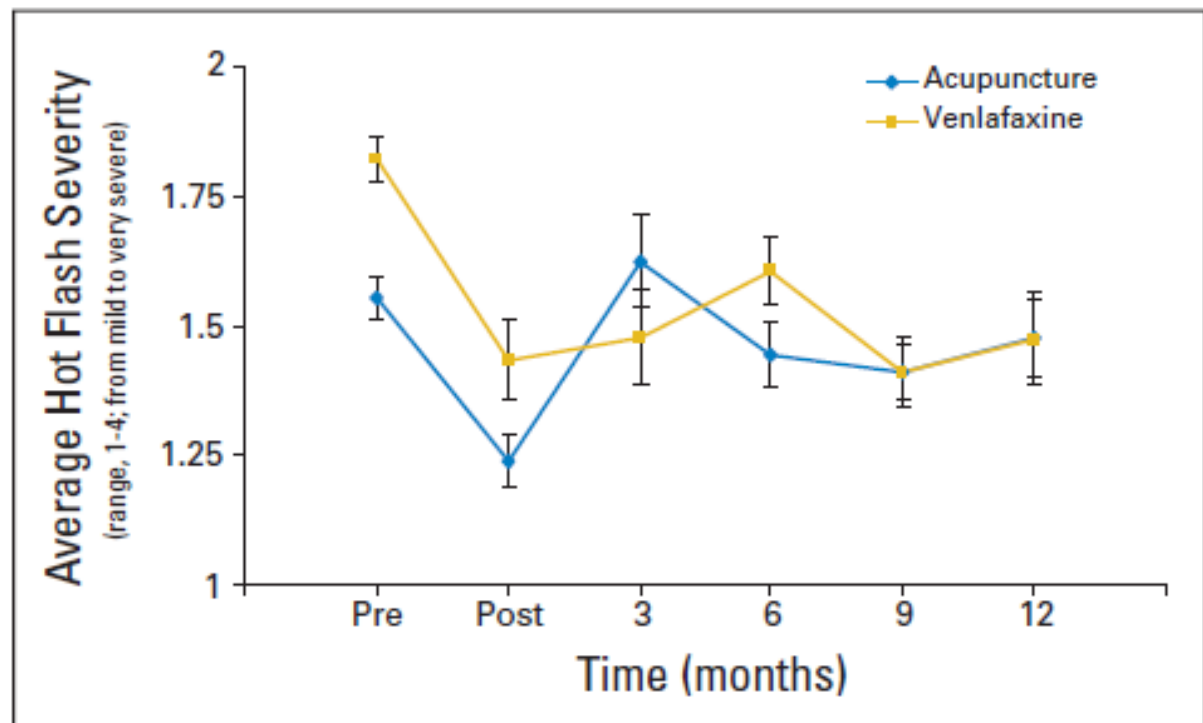
Akupunktur och värmevallningar III

- 84 patienter under behandling med Tamoxifen
- Akupunktur vs. Sham (2 ggr per vecka i 5 veckor)



Är medicinerna bättre än akupunktur?

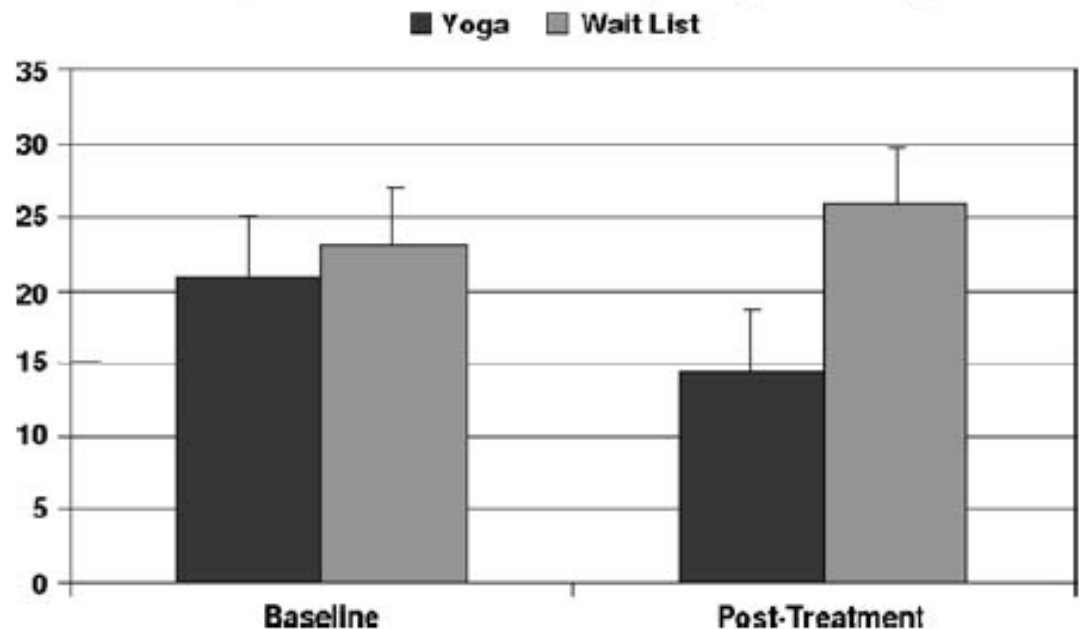
- 50 patienter: Venlafaxin vs. Akupunktur (2 ggr per vecka i 4 veckor => en gång i 8 veckor)



Yoga och värmevallningar

- 37 patienter: yoga (en gång varje vecka i 8 veckor) vs. Ingen behandling (yoga efter 3 mån)

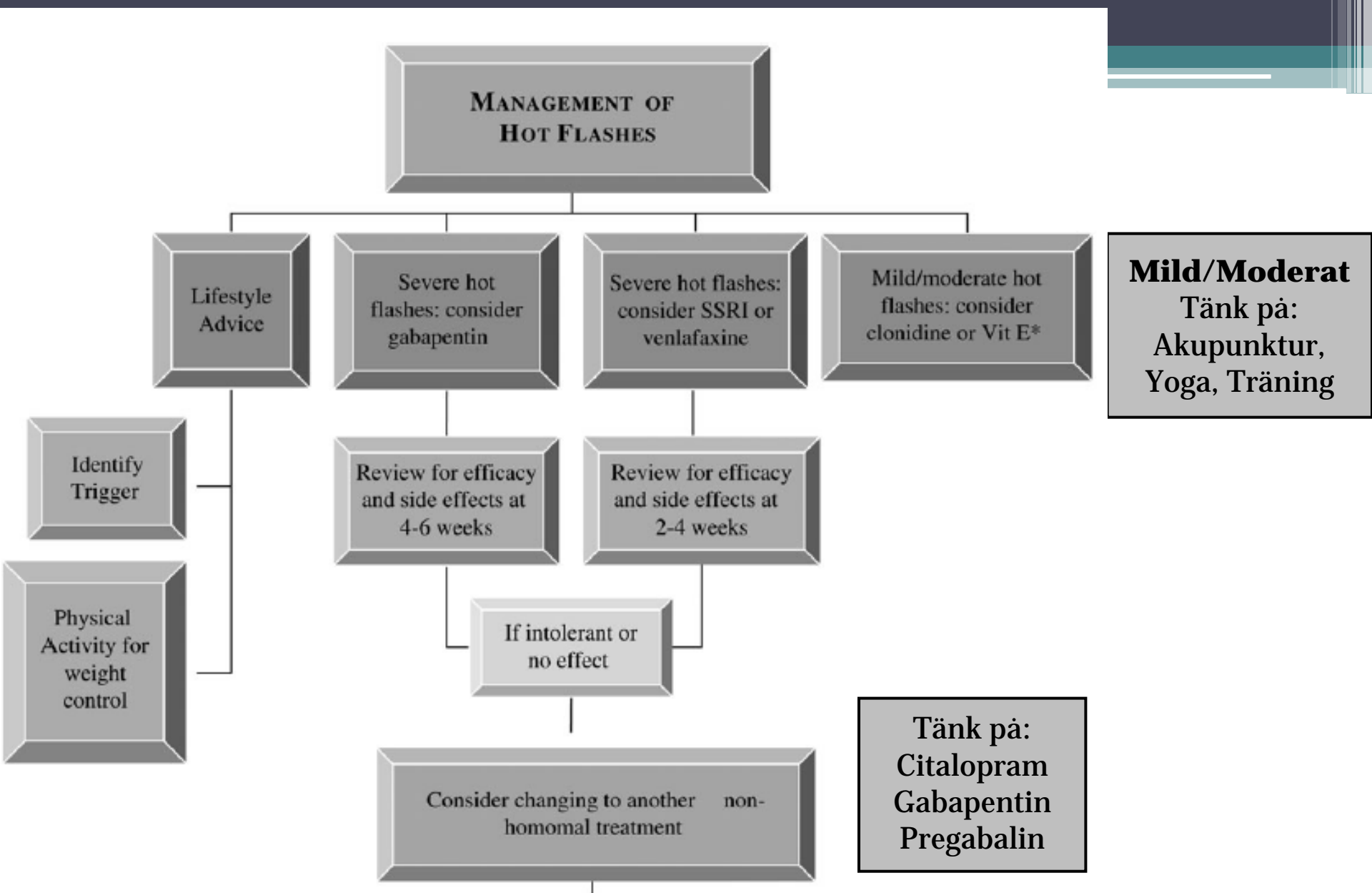
Daily Hot Flash Total (Frequency*Severity)



Carson W, et al. Supp Care Cancer 2009

Träning och värmevallningar

- Randomiserade studier med postmenopausala kvinnor (ej bröstcancer): lovande resultat
- Första randomiserad studie vid bröstcancer är på gång

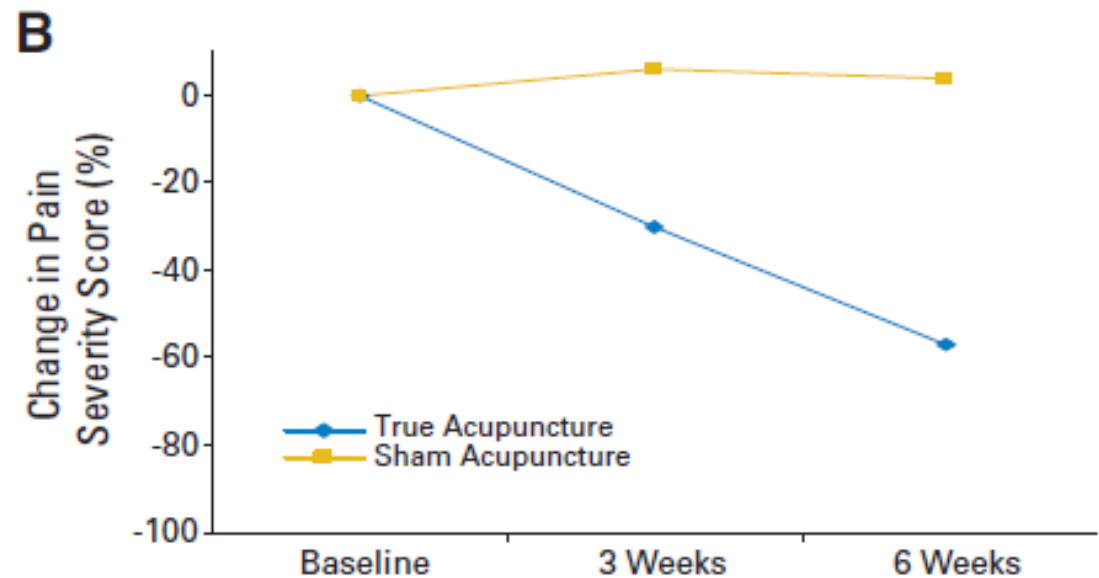


Ledbesvär

- Högre risk med Aromatashämmare: 15-50%
- Problemet som kan påverka compliance
- Risk faktorer: tidigare hormonbehandling, tidigare cellgiftsbehandling, BMI > 30
- Behandling:
 - NSAID
 - Byte behandling till Tamoxifen/Fulvestrant
 - Akupunktur?

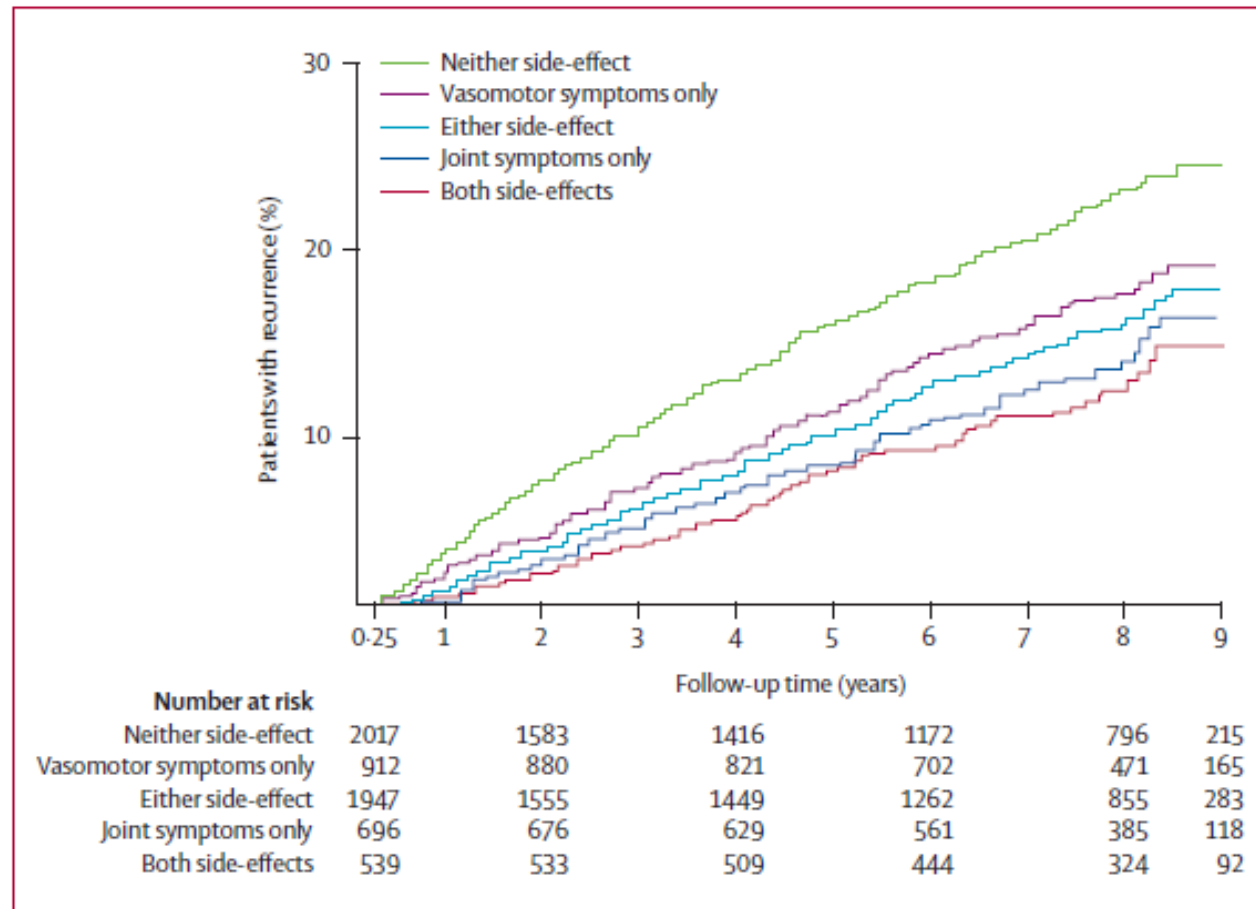
Akupunktur och ledbesvär

- 43 patienter: Akupunktur vs. Sham (2 ggr per vecka i 6 veckor)



Varje mynt har två sidor...

Pat med biverkningar pga endokrinbehandling (värmevallningar och ledbesvär) har bättre prognos!



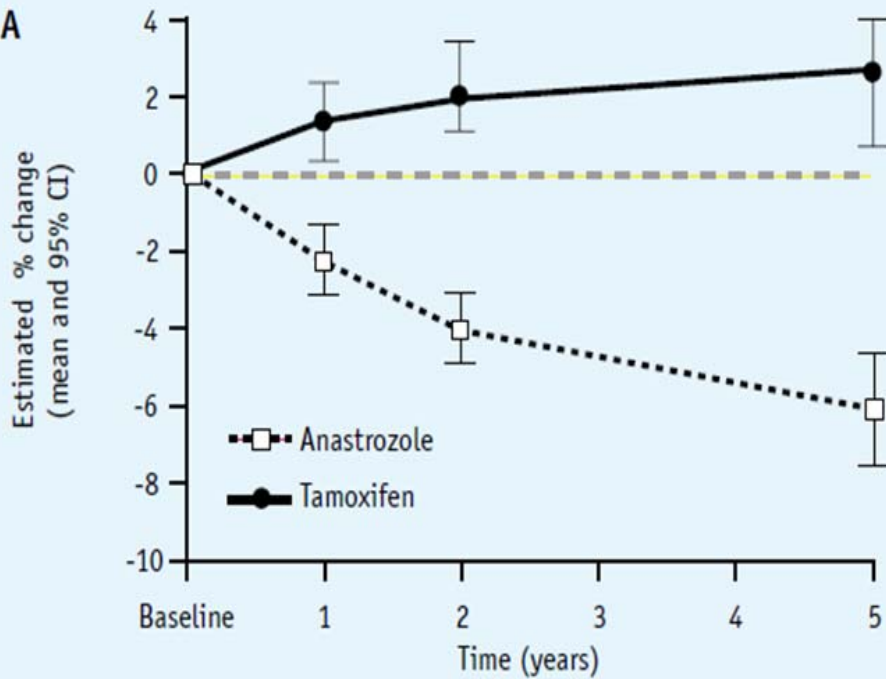
Endokrinbehandling-inducerad osteoporos I

- Bröstcancer patienter har högre risk för osteoporos
 - kemo-iducerad menopaus
 - Endokrinbehandling (aromatashämmare, GnRH-analoger)
- Aromatas-hämmare kan orsaka benförlust och frakturer hos postmenopausala kvinnor
- Tamoxifen orsakar benförlust hos premenopausala kvinnor **men** begränsad.

Endokrinbehandling-inducerad osteoporos

II

A



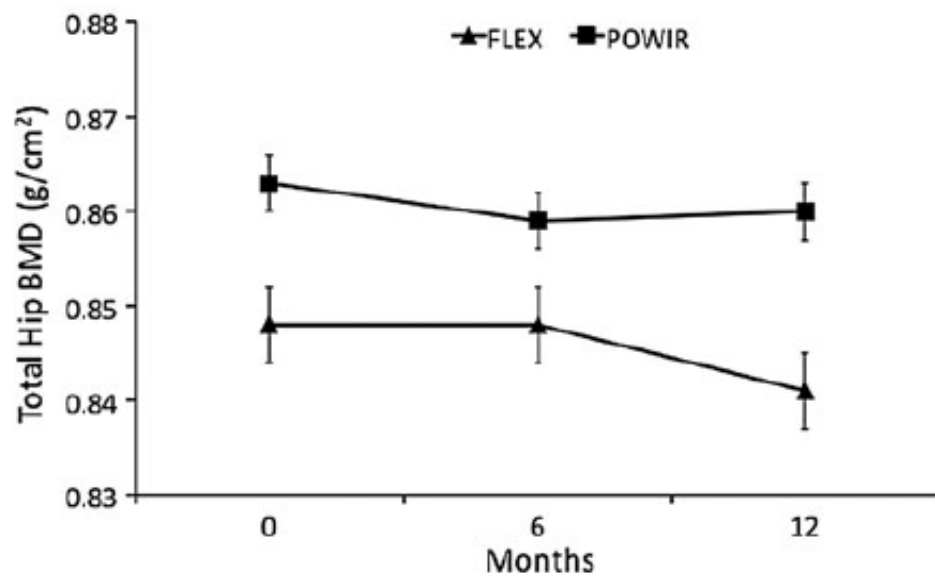
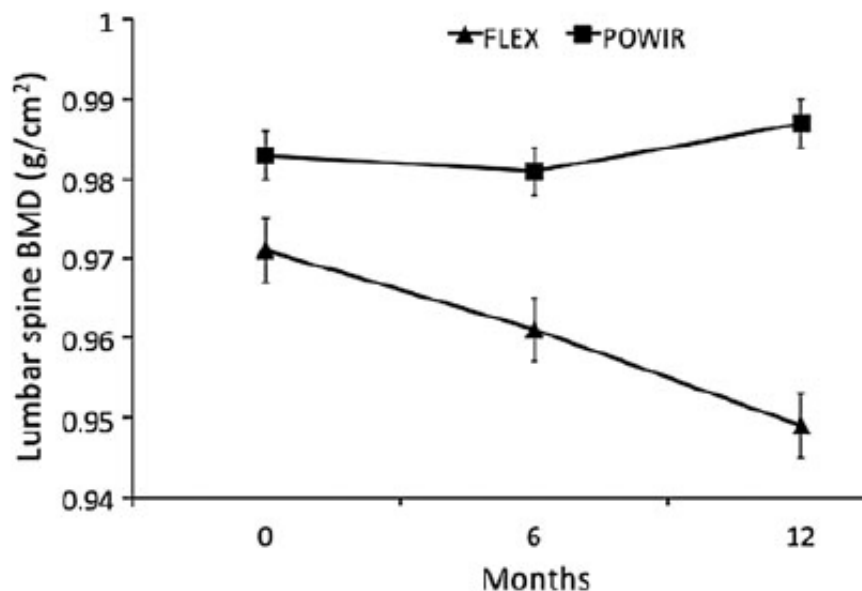
	Aromatase Inhibitor (%)	Tamoxifen / Placebo (%)	% Increase	Reference
ATAC (Anastrozole)	375 (12.0%)	234 (7.5%)	55%*	Forbes <i>et al.</i> ⁶⁴
BIG 1-98 (Letrozole)	211 (8.6%)	141 (5.8%)	50%	Coates <i>et al.</i> ⁶⁸
IES (Exemestane)	162 (7.0%)	115 (4.9%)	41%	Coombes <i>et al.</i> ⁶⁰
ABCSG (Anastrozole)	34 (2.0%)	16 (1.0%)	113%	Jakesz <i>et al.</i> ⁶¹
MA17 (Letrozole)	137 (5.3%)	119 (4.6%)	15%	Perez <i>et al.</i> ⁶⁹

Endokrinbehandling-inducerad osteoporos III

- Risk faktorer: tidigare fraktur, ärftlighet, BMI < 22, steroider > 6 mån, alkohol konsumtion, sjukdomar relaterade till osteoporos
- Utredning: Bentäthetsmätning (lår och ländryggen)
- Behandling:
 - Rådgivning
 - Träning
 - Kalcium/Vit D
 - Bisfosfonater

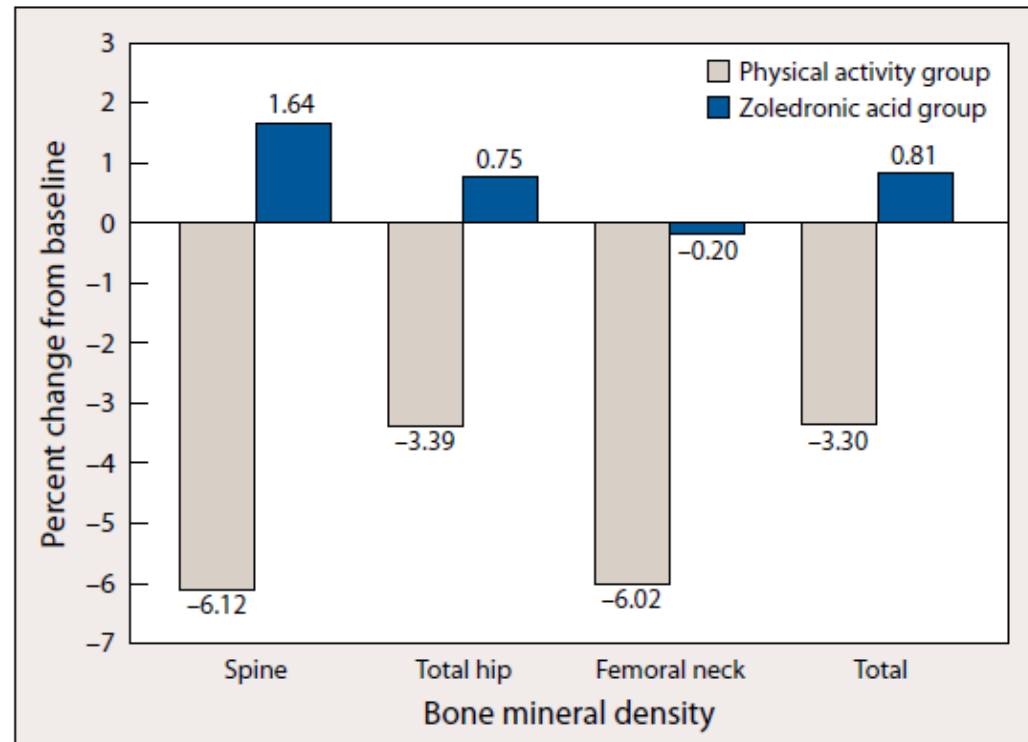
Kan träning minska benförlust?

- 106 patienter med endokrinbehandling: Styrketräning (3 ggr per vecka i 1 år) vs. avslappningsövningar



Är träning bättre än medicinering?

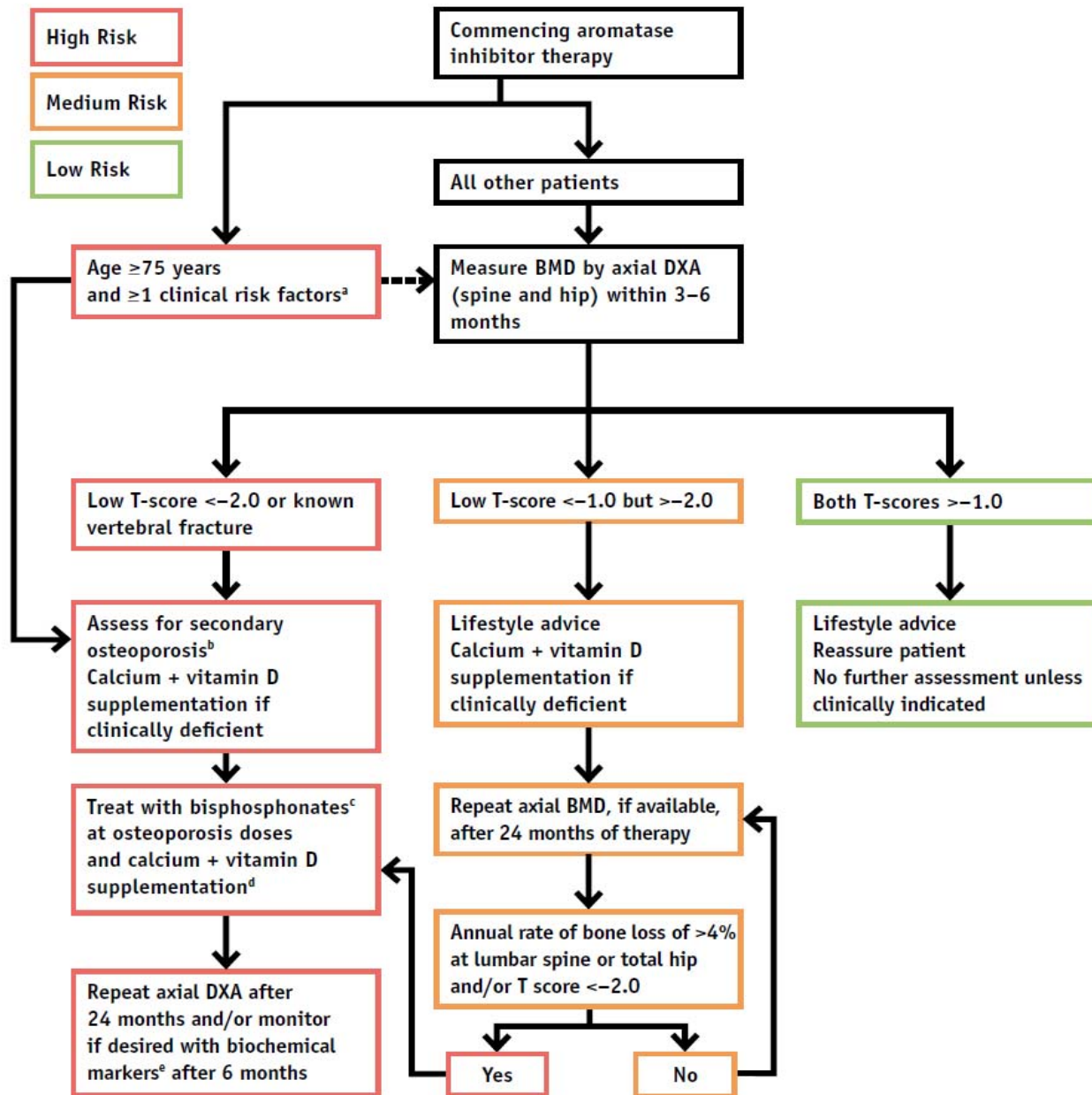
- 72 patienter: Zoledronsyra vs. Home-based walking program (ca 10,000 steg/dag)



Swenson KK, et al. J Support Oncol 2009

Vad händer om man kombinerar träning med medicinering?

- 249 patienter: Risedronat + styrketräning (2 ggr per vecka i 24 mån) vs. enbart Risedronat
- Ökning av BMD: (+) 2.85% (ländrygg), (+) 1.81% (lårben)
- Kvinnor med styrketräning: ytterligare ökning av BMD (+) 0.23% (ländrygg), (+) 0.34% (lårben)



Risk Faktorer

- Ärftlighet
- Tidigare fraktur > 50 år
- BMI < 22
- Sjukdomar relaterade till osteoporos
- Steroider > 6 månader
- Alkohol konsumtion

Bisfosfonater

- Alendronat 70 mg veckovis
- Risedronat 35 mg veckovis
- Ibandronat 150 mg per månad eller 3 mg iv var 6:e månader
- Zoledronsyra 4 mg iv var 6:e månader eller 5 mg iv årligen

Reid DM, et al.

A consensus position statement from a UK Expert Group 2008

Tromboemboliska händelser

- Fördubblad risk vid Tamoxifen eller Fulvestrant
- Lägre risk om patienter < 50 år
- Risk faktorer: Ålder > 60, högt blodtryck, angina, obesity ?, rökning ?
- Man bör välja andra alternativ till patienter med högre risk för tromboemboliska händelser

Vaginal blödning / livmodercancer

- Tamoxifen stimulerar livmoderslemhinnor
- Fyra gånger ökad risk för livmodercancer med Tamoxifen
- 10 % av patienter med Tamoxifen kommer att få vaginal blödning, hyperplasi i livmoderslemhinna eller cancer
- Byte till aromatashämmare

Konklusioner

- Endokrinbehandling är en vanlig men inte biverkningsfri behandling mot bröstcancer
- Yoga och akupunktur verkar ha effekt mot värmevallningar. Träning?
- Akupunktur verkar ha effekt mot ledbesvär
- Inducerad osteoporos är ett stort problem hos patienter med bröstcancer och endokrinbehandling
- Kombination av medicinering och träning är den bästa behandlingen mot osteoporos
- Sjukgymnasten kan spela viktig roll för att förebygga/lindra några biverkningar av endokrinbehandling