

Kort- og langtidsbivirkninger av brystkreftbehandling

De fleste slides er utlånt av Kristin Reinertsen og Anna Sætersdal

Toksisitet kjemoterapi

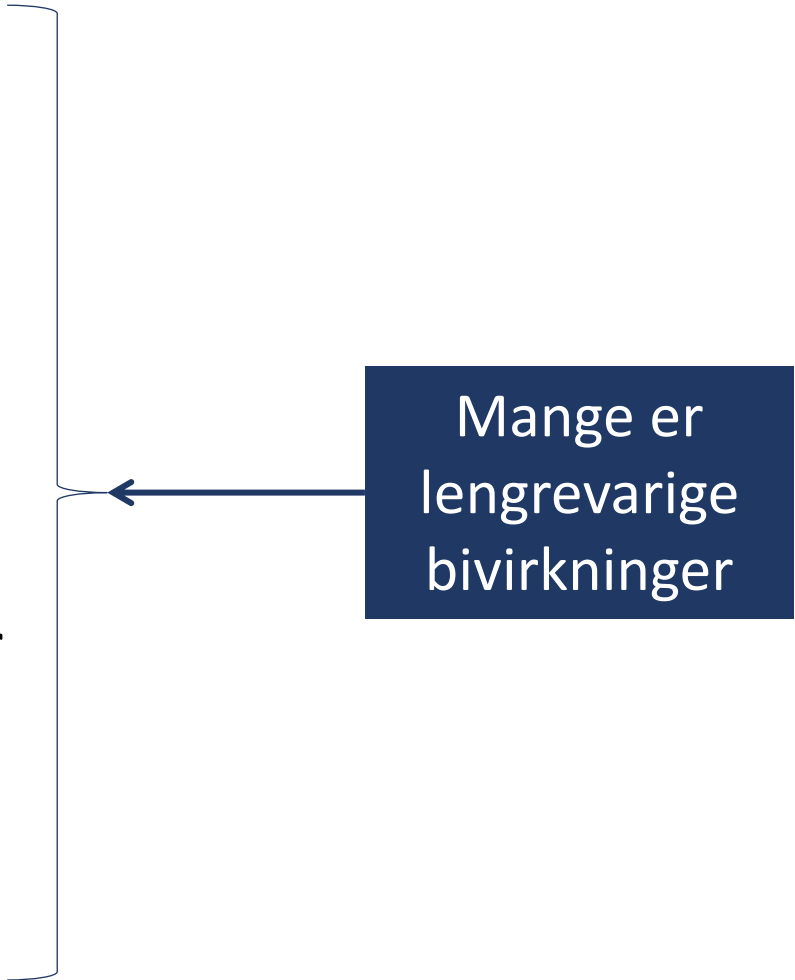
- Kvalme/oppkast (EC90) (god antiemetika gis forebyggende)
- GI-symptomer – obstipasjon
- Febril neutropeni/Sepsis*
- Alopeci
- Konsentrasjonsvansker/kognitive dysfunksjoner
- Polynevropati
- Muskelsmerter
- Negleforandringer
- Fatigue

Vanligvis
korttids-
bivirkninger

*Ved EC90 og ved docetaxel hver 3. uke gis G-CSF (pegfilgrastim) s.c. 24-96 timer etter kur - som primærprofylakse fra første kur

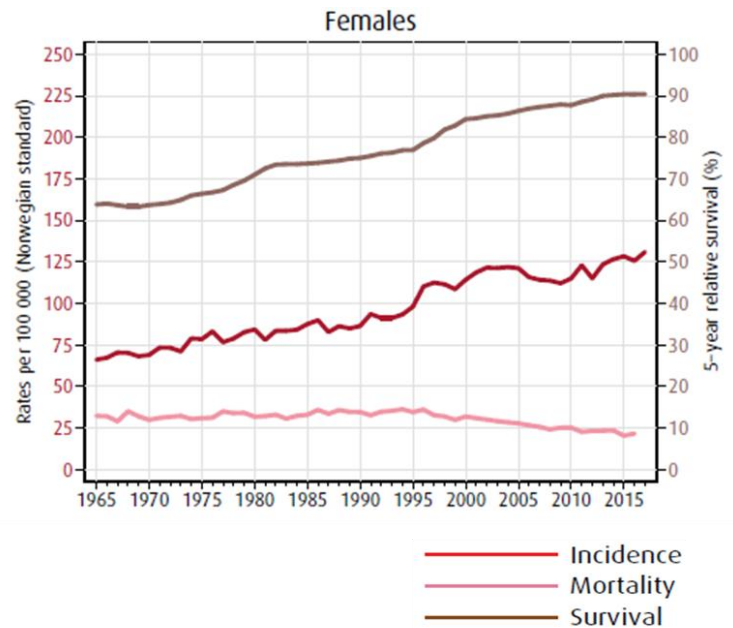
Bivirkninger av kirurgi/strålebehandling/endokrin behandling

- Redusert armbevegelse
- Lymfødem
- Smerter
- Utmattethet/fatigue
- Konsentrasjonsproblemer/hukommelse
- Humørforstyrrelser
- Hetetokter
- Symptomer fra vagina/seksuelle problemer
- Livmorblødninger/symptomer
- Angst/psykososialt ubehag
- Redusert fertilitet
-



Mange er
lengrevarige
bivirkninger

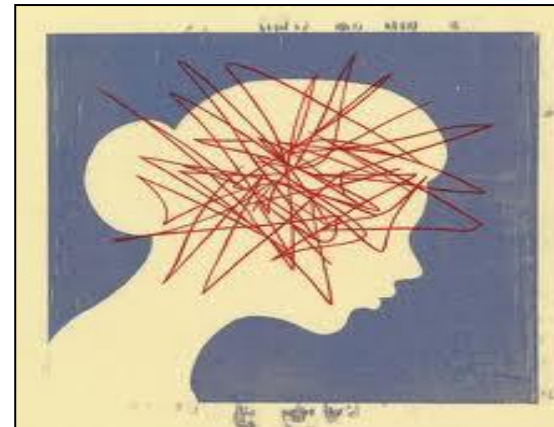
Det er en pris å betale for økende overlevelse ! SENEFFEKTER



Cancer in Norway, 2017



Picture from Squido.com



Seneffekt

- Bivirkning/komplikasjon av kreftsykdommen og/eller behandlingen som
 - Varer ≥ 1 år etter behandling
 - Oppstår etter behandling
 - innimellom flere år senere
- Relatert til alle behandlingsmodaliteter
 - kirurgi, stråleterapi, medikamentell behandling
- Fysisk, psykologisk eller sosial art

Fosså, Loge, Dahl, Kreftoverlevende, 2009

Seneffekter og kunnskapsgrunnlag

- Dagens kunnskap basert på data fra pasienter behandlet med
 - mer omfattende kirurgi
 - gammeldags stråleterapi
 - annen systemisk terapi

Radikal mastektomi



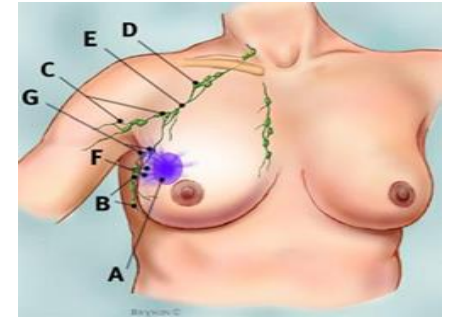
Modifisert
radikal mastektomi



Brystbevarende
kirurgi



Vaktpost
lymfeknute teknikk



1980

1990

2000

Utfordringer og seneffekter etter brystkreft

- Ny kreftsykdom
- Hjertesykdom
- Lymfødem
- Nerveplager (nevropati)
- Smerte, ledd- og muskelplager
- Benhelse
- Lavt stoffskifte
- Fatigue
- For tidlig overgangsalder
 - Barneønske og graviditet
- Menopausale symptomer
- Psykososiale aspekter
- Kognitive plager



Tamoxifen øker risiko for endometrie cancer

- 5 år tamoxifen vs ikke tamoxifen
 - INGEN økt forekomst hos dem som er <55 år
 - NOE økt forekomst hos dem som er >55 år
 - 3.8% hvis tamoxifen vs 1.1% uten tamoxifen

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Lancet 2011

- Tamoxifen i ytterligere 5 år, ATLAS-studien (10 vs 5 år)
 - 3.1% hvis tamoxifen vs 1.6% uten tamoxifen ($p=0.0002$)
 - fortsatt i hovedsak hos postmenopausale
 - Få døde
 - 0.4% hvis tamoxifen vs 0.2 % uten tamoxifen ($p=0.29$)

Davis et al, Lancet, 2013, N= 12 894

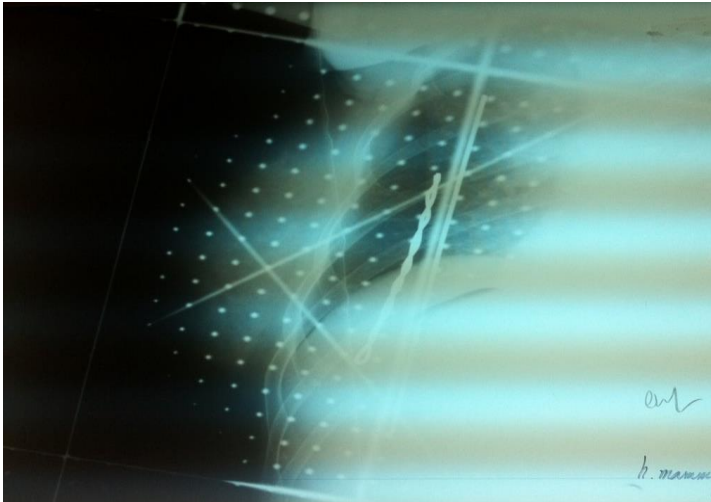
- Ingen sikker gevinst av gynekologisk rutine-kontroll hos asymptotiske pasienter

Fleming et al, Systematisk review, J of Surgery, 2018

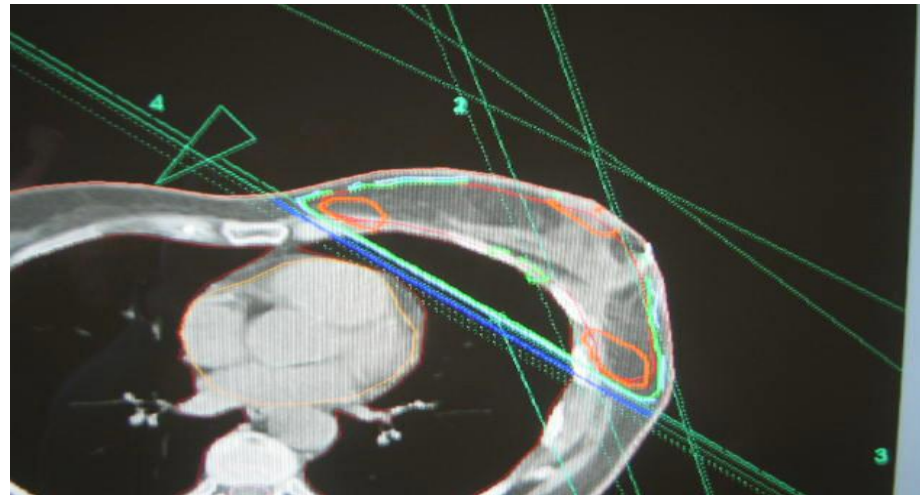
Ny kreftsykdom og hjertesykdom etter strålebehandling

- Manifesterer seg oftest > 10 år etter avsluttet strålebehandling
- Det vi vet om seneffekter etter strålebehandling, er virkelig basert på «gammeldags» behandling

Direkte innstilling



CT doseplanlegging fra slutten av 1990-tallet



Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials

Carolyn Taylor, Candace Correa, Frances K. Duane, Marianne C. Aznar, Stewart J. Anderson, Jonas Bergh, David Dodwell, Marianne Ewertz, Richard Gray, Reshma Jagsi, Lori Pierce, Kathleen I. Pritchard, Sandra Swain, Zhe Wang, Yaochen Wang, Tim Whelan, Richard Peto, and Paul McGale, for the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

A. Meta-analyse, > 40 000 kvinner

- Deltatt i 75 studier +/- strålebehandling, 1972-1997
- Median oppfølgingstid 10 år

B. Litteraturgjennomgang

- Artikler publisert 2010-2015
 - Gjennomsnittlig hjertedose 4.4 Gy (NBCG anbefaler < 2 Gy)
 - Gjennomsnittlig lungedose 5.7 Gy

Metanalysen

Ny kreftsykdom etter «gammeldags» strålebehandling

Second Cancers and Mortality	No. First Events or Deaths (total woman-years)		Adjusted Excess* (95% CI)	Rate Ratio (95% CI)	P
	RT (n = 194,957)	No RT (n = 180,250)			
Second cancer incidence of specified site without prior breast cancer recurrence.					
Contralateral breast	881	673	130 (56 to 204)	1.20 (1.08 to 1.33)	< .001
Leukemia	43	23	17 (2 to 33)	1.71 (1.05 to 2.79)	.03
Lung, years 0-9	71	60	5 (-17 to 27)	1.08 (0.76 to 1.53)	.66
Lung, years ≥ 10	94	40	47 (25 to 69)	2.10 (1.48 to 2.98)	< .001
Pleura	3	0	2 (-1 to 5)	—	.18
Esophagus	23	10	13 (3 to 24)	2.42 (1.19 to 4.92)	.01
Pancreas	42	25	14 (0 to 29)	1.64 (0.98 to 2.76)	.06
Stomach	55	63	-12 (-32 to 8)	0.80 (0.55 to 1.17)	.25
Large intestine	164	136	19 (-14 to 51)	1.15 (0.91 to 1.45)	.26
Ovary	68	68	-1 (-22 to 21)	0.99 (0.70 to 1.41)	.95
Endometrium	109	83	20 (-6 to 47)	1.26 (0.94 to 1.69)	.12
Cervix	31	27	2 (-13 to 16)	1.06 (0.62 to 1.83)	.83
Melanoma	32	25	7 (-8 to 21)	1.28 (0.75 to 2.19)	.36
Soft tissue	23	17	6 (-6 to 17)	1.36 (0.71 to 2.59)	.35
Lymphoma	45	41	4 (-14 to 21)	1.09 (0.71 to 1.70)	.69
Other specified site	171	143	5 (-7 to 58)	1.20 (0.95 to 1.51)	.13
All sites except breast	974	761	168 (90 to 246)	1.23 (1.12 to 1.36)	< .001

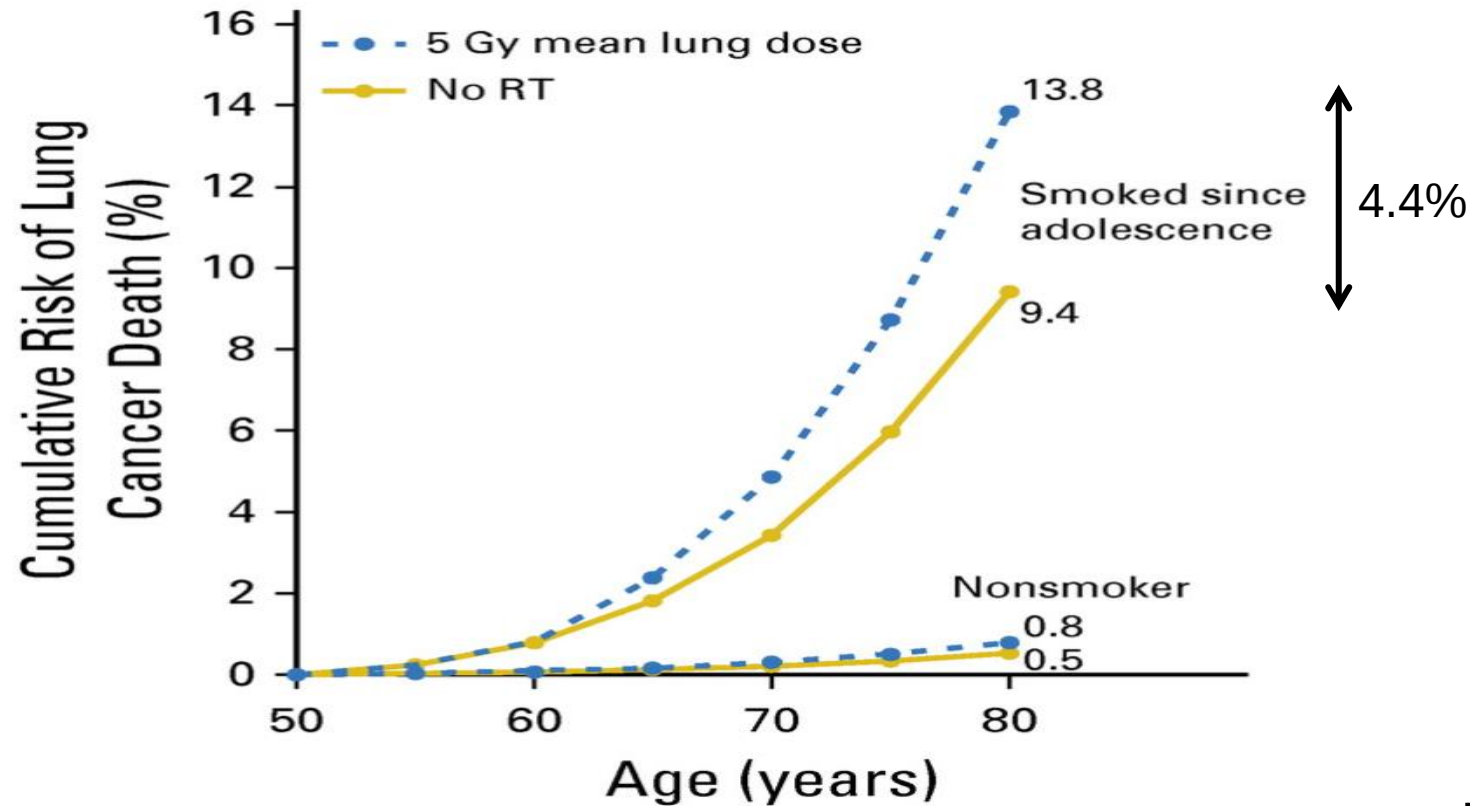
Kontralateral brystkreft:

- Størst risiko i de studiene som brukte utdaterte stråleenergier og – teknikker
- Absolutt risikoøkning i de mer «moderne» studiene: 1%
 - **Lavere risiko ved dagens behandling**

Taylor et al, JCO, 2017

Estimert risiko for å dø av lungekreft etter strålebehandling

- særlig høy hos røykere



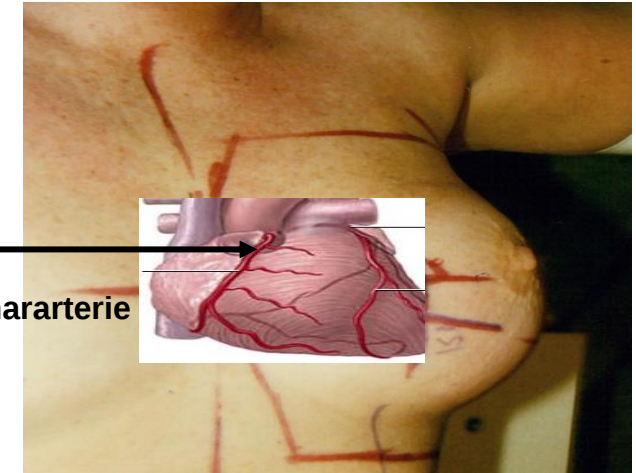
Taylor et al, JCO, 2017

Hjertet og strålebehandling

- Klaffefeil
- Fibrose
- Ischemisk hjertesykdom

Hjertet og «gammeldags» strålebehandling

LAD
fremre venstre coronararterie

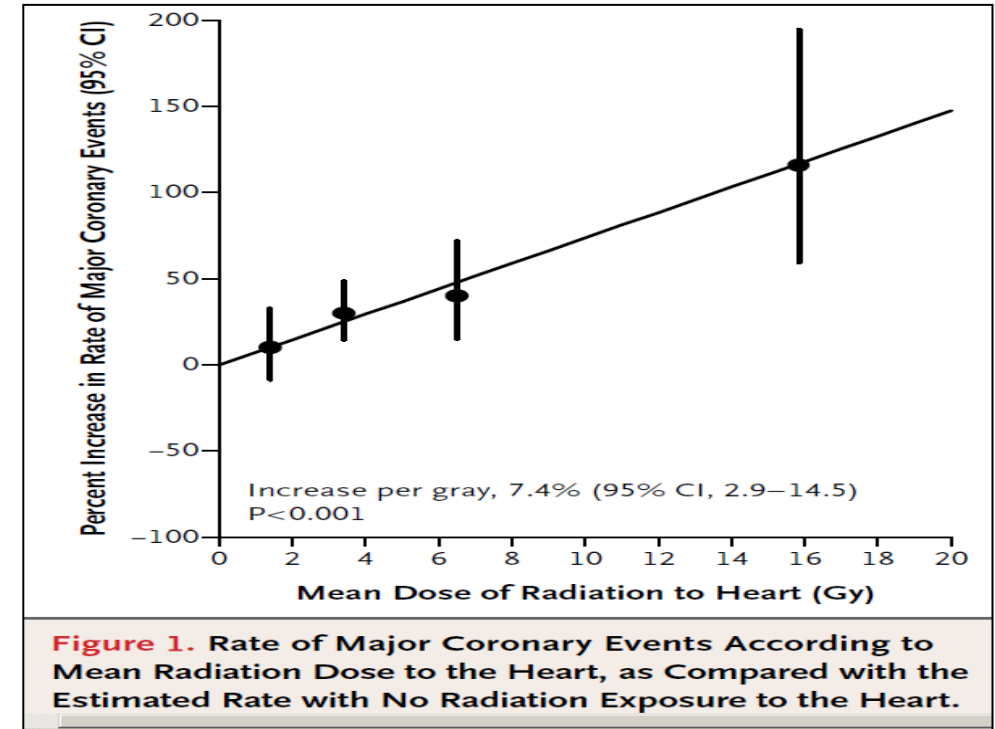


	No radiotherapy			Radiotherapy		
Years since breast cancer diagnosis	Number of deaths left/right	Mortality ratio, left-sided vs right-sided (95% CI)		Number of deaths left/right	Mortality ratio, left-sided vs right-sided (95% CI)	
Death from heart disease						
<5 years	2164/1972	1.03 (0.97–1.09)		700/633	1.04 (0.93–1.15)	
5–9	1632/1479	1.05 (0.98–1.13)		521/442	1.10 (0.97–1.25)	
10–14	806/758	1.01 (0.91–1.11)		281/197	1.37 (1.14–1.64)	
≥15	568/524	1.02 (0.91–1.15)		254/162	1.53 (1.25–1.86)	

Darby et al, IJROBP, 2010, Review , EBCTCG overview, Lancet, 2005, N=42 000, Taylor et al, Clinical Oncology, 2006

Strålebehandling og hjertesykdom

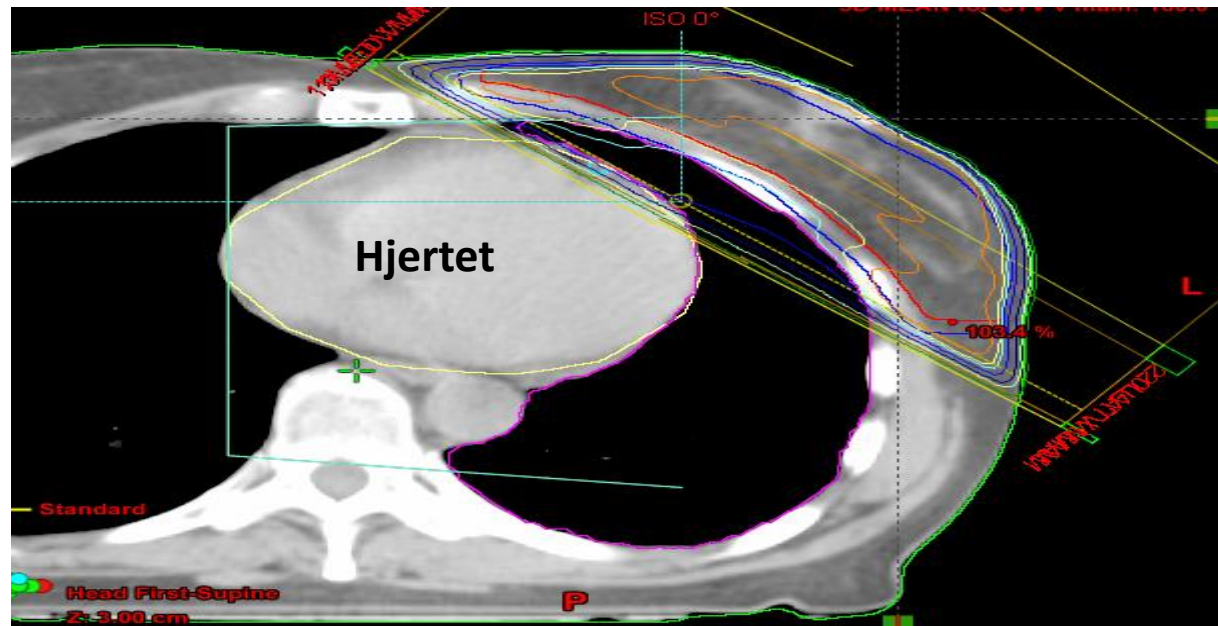
- Lav hjertedose ved moderne stråleterapi
- Strålebehandlet 1976-2006
 - Ingen forskjell i hjertedød
 - Økt hjertesykdom hvis venstresidig bestrålt
- Forekomst av hjertesykdom øker lineært med gjennomsnittlig hjertedose
 - med 7.4% pr Gy



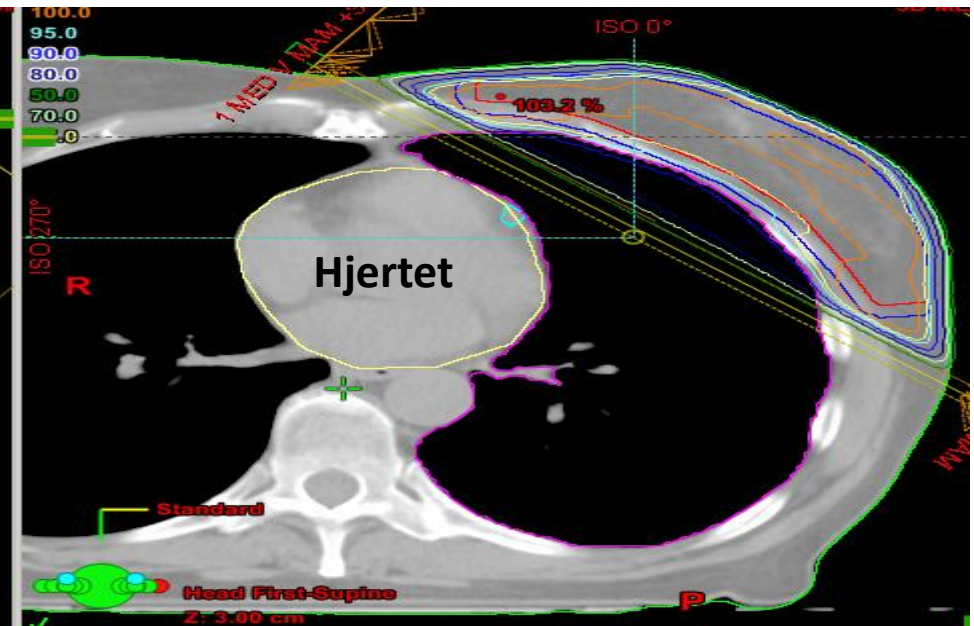
McGale et al, Radiotherapy and Oncology, 2011, N ~ 35 000 Darby et al, NEJM 2013

Pustestyrte teknikk (Gating/DIBH)

Fri pust



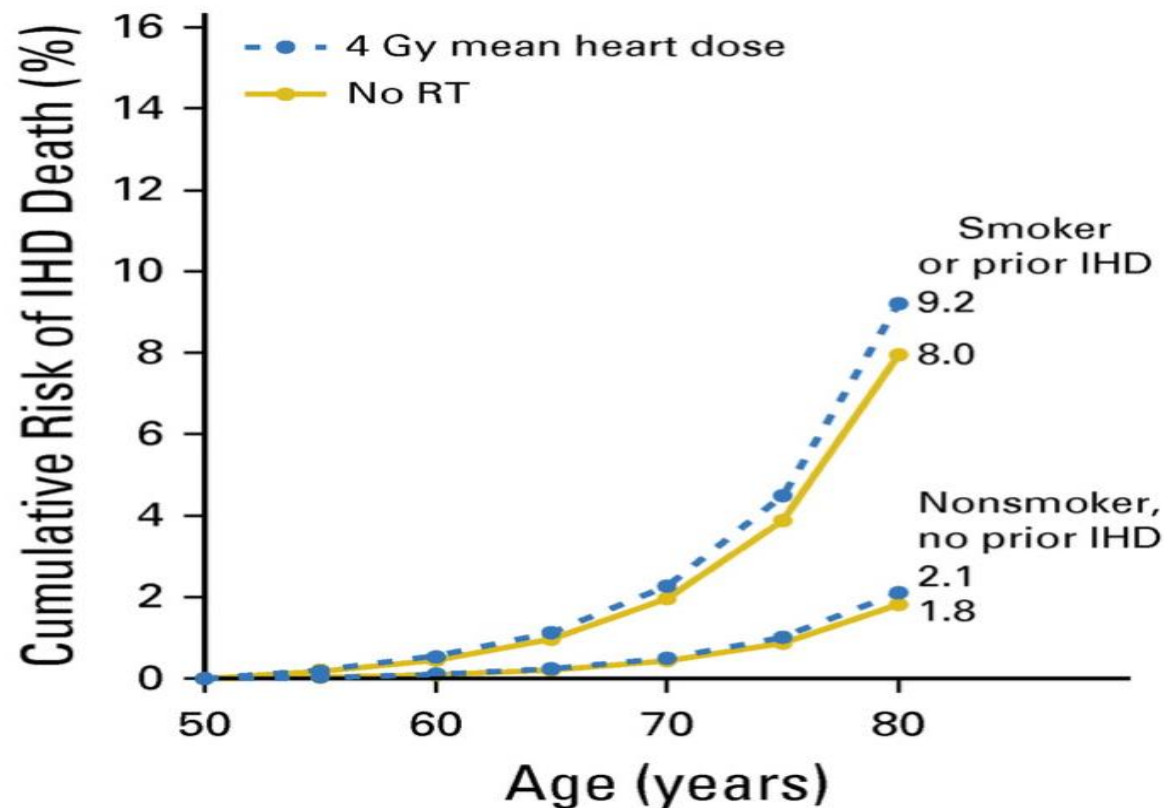
DIBH = Deep Inspiration Breath Hold



- Utstyr for pustestyrte bestråling benyttes på alle stråleterapiavdelinger
- Anbefalt gjennomsnittlig hjertedose <2 Gy

Estimert risiko for hjertedød etter strålebehandling

- økt hos røykere og tidligere hjertesyke



Taylor et al, JCO, 2017

Medikamentell behandling og hjertesvikt

- **EC-kurene:** Antracycliner - økende risiko ved høyere doser
 - < 5% hjertesvikt ved standard doser
 - < 1% symptomatisk hjertesvikt
- Trastuzumab - dose uavhengig
 - 2% symptomatisk hjertesvikt i adjuvante studier
 - Reversibel



(Figur: pfitblog.com)

Ewer og Ewer, Nature Reviews, 2010
Hysing og Wist, Tidsskrift norske legeforening, 2011
Sendur et al, CMRO, 2013
Stan et al, Hematol Oncol Clin, 2013, Review

Risikofaktorer for hjertesvikt ved medikamentell behandling

Antracycliner	HER2 rettet behandling (trastuzumab)
• Økende alder • Hjertesykdom • Tidligere strålebehandling mot brystregionen • Høyt blodtrykk	• Økende alder • Hjertesykdom • Tidligere/samtidig antracyclin • Høy body mass index (BMI)

Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis

Tracey DiSipio, Sheree Rye, Beth Newman, Sandi Hayes. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 500-15

	Included studies (n)	Incidence (%; 95% CI)
Pooled estimate		
Axillary surgery		
SLNB	18	5.6 (6.1–7.9)
ALND	18	19.9 (13.5–28.2)
Measurement method*		
Lymphoscintigraphy	1	5.0 (1.6–14.4)
Bioelectrical impedance	3	15.9 (4.6–42.6)
Self-reported clinical diagnosis	5	12.5 (6.2–23.6)
Clinical diagnosis	7	12.6 (8.1–19.3)
Circumference	38	14.8 (11.4–19.0)
Perometry	17	16.4 (10.9–24.1)
Self-reported swelling	19	20.4 (13.8–29.0)
More than one measure	9	28.2 (11.8–53.5)
Time since breast cancer diagnosis or surgery*		
3 to <6 months	8	10.3 (6.2–16.7)
6 to <12 months	15	13.8 (7.3–24.5)
12 to <24 months	24	18.9 (14.2–24.7)
2 to <5 years	30	18.6 (13.6–24.8)
≥5 years	16	15.6 (10.0–23.5)
More than one time category	6	7.6 (2.7–19.5)

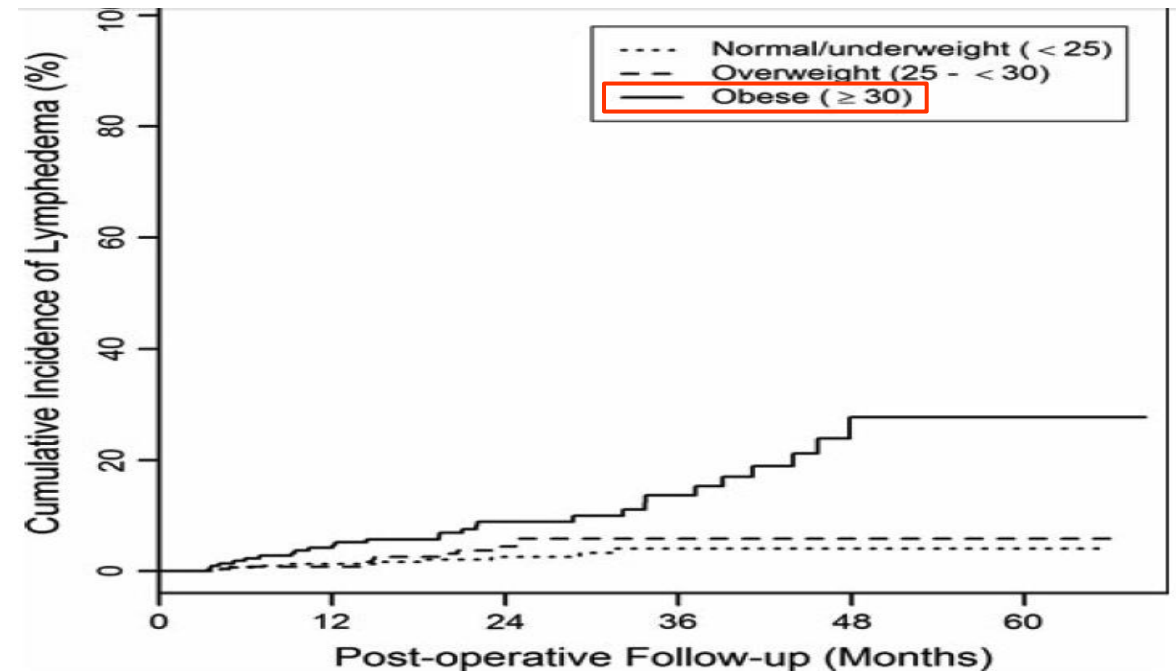
ALND=axillary-lymph-node dissection. SLNB=sentinel-lymph-node biopsy.



White et al, Radiation Toxicity: A practical guide
DiSipio et al, *Lancet Oncology*_2013: Review and meta-analysis

Faktorer assosiert med lymfødem

- Axilledisseksjon
 - øker med antall fjernede LN
- Fjernet bryst
- Strålebehandling
- Skade/infeksjon i armen etter kirurgi
- Overvekt/Fedme
 - mer vev skal dreneres



Nesvold et al, Acta Oncologica, 2008, N=236

McLaughlin, J Clin Oncol, 2008, N=936

Ewertz og Jensen, Acta Oncologica, 2011, Review

Jamallo et al, Br Ca Res Treat, 2013, N=787

Taghian et al, Crit Reviews Oncology Hematology, Review 2014

Smerte etter brystkreft

- 40-50% smerte relatert til brystkreft 1- 6 år etter
 - 50% av disse moderate eller sterke smerter
- 30% smerte relatert til brystkreft ≥ 5 år etter
- Faktorer assosiert med smerte:
 - Større inngrep i armhulen
 - Strålebehandling
 - Karaktertrekk ved pasienten
 - Yngre alder
 - Smertetilstander før brystkreft

Bredal et al, J of Pain and Sympt management, 2014, N=832
Gärtner et al, JAMA, 2009, N=3253
Peuckmann et al, Eur J of Pain, 2009, N=1316
Sivey et al, Annals of surg Oncol, 2018, N= 259-216

Nerveplager (Nevropati)

- Kan skyldes nerveskade ved kirurgi/strålebehandling
- Mest uttalt ved **taxaner**
 - nummenhet, brenning, kuldefølelse, smerte
- Hanske- sokke utbredelse
- Opptrer hos opptil 80%
 - I mer alvorlig grad hos 20 – 30%
- Risikofaktorer
 - kjemoterapi dose
 - eksisterende nevropati
 - diabetes
 - økende alder
 - økende BMI
- Avtar oftest med tiden
 - men vedvarer hos opptil 30%

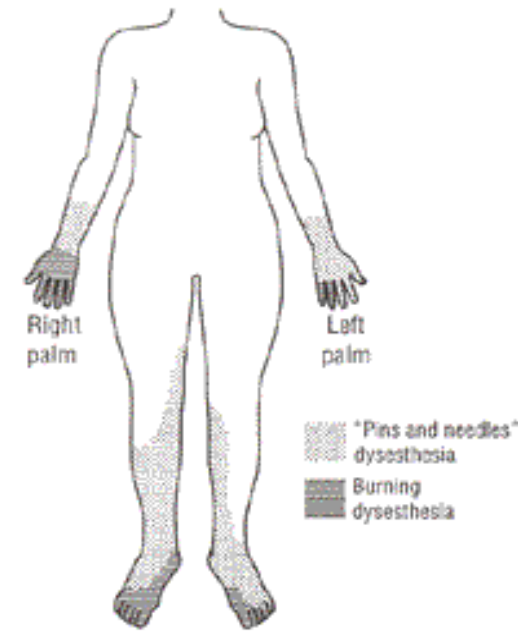


FIGURE 1. PAINFUL PERIPHERAL NEUROPATHY, SHOWING "STOCKING-GLOVE" PATTERN ON LOWER LEGS AND ARMS, AND THE CHARACTERISTIC BURNING PAIN DISTALLY AND "PINS AND NEEDLES" PROXIMALLY

Eckhoff et al, Breast Ca Res Treat, 2013
Ho et al, Cancer Management and Research, 2014, Review
Bao et al, Breast Ca Res Treat 2016, N= 296
Bredal et al, J of Pain and Sympt management, 2014, N=832

ASCO guideline: kjemoterapi-indusert perifer nevropati (2014)

THE BOTTOM LINE

Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Guideline Question

What are the optimum prevention and treatment approaches in the management of chemotherapy-induced neuropathy (CIPN) in adult cancer survivors?

Target Audience

Health care practitioners who provide care to cancer survivors.

Recommendations

Prevention of CIPN

Clinicians should not offer the following agents for the prevention of CIPN to patients with cancer undergoing treatment with neurotoxic agents:

- Acetyl-L-carnitine (ALC)
- Amifostine
- Amitriptyline
- CaMg for patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy
- Diethyldithio-carbamate (DDTC)
- Glutathione (GSH) for patients receiving paclitaxel/carboplatin chemotherapy
- Nimodipine
- Org 2766
- All-*trans*-retinoic acid
- rhuLIF
- Vitamin E

Venlafaxine is not recommended for routine use in clinical practice.

No recommendations can be made on the use of *N*-acetylcysteine, carbamazepine, glutamate, GSH for patients receiving cisplatin or oxaliplatin-based chemotherapy, goshajinkigan, omega-3 fatty acids, or oxycarbazepine for the prevention of CIPN at this time.

Treatment of CIPN

For patients with cancer experiencing CIPN, clinicians may offer duloxetine.

No recommendations can be made on the use of:

- ALC
- Tricyclic antidepressants
- Gabapentin
- A topical gel treatment containing baclofen, amitriptyline HCL, and ketamine

Clinical Drug Investigation
<https://doi.org/10.1007/s40261-019-00882-6>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE



Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial

Ebrahim Salehifar¹ · Ghasem Janbabaie² · Narjes Hendouei³ · Abbas Alipour⁴ · Nasim Tabrizi⁵ · Razieh Avan⁶

© Springer Nature Switzerland AG 2020

Abstract

Background and objective Taxane-induced peripheral neuropathy (TIPN) is a main toxicity of taxanes with no effective treatment. This study aimed to compare the efficacy and safety of pregabalin (150 mg daily) and duloxetine (60 mg daily) for managing TIPN in breast cancer patients.

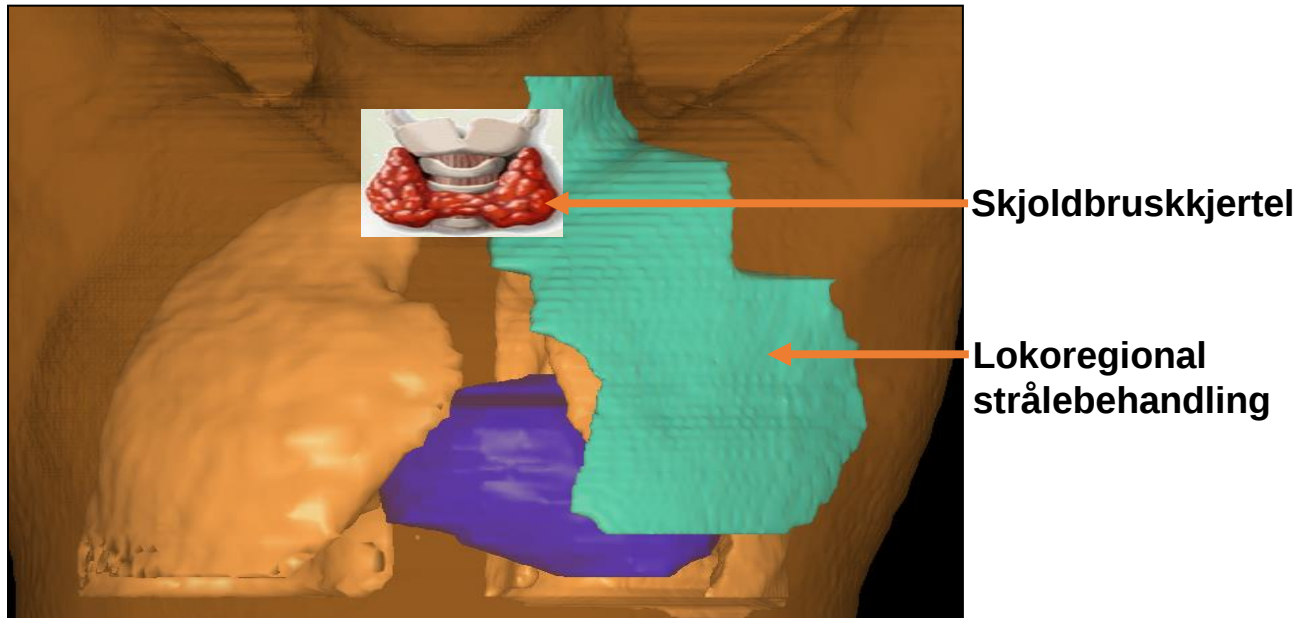
Methods This randomized, double-blind, Phase II clinical trial was carried out at a chemotherapy center affiliated to Mazandaran University of Medical Sciences. Patients with breast cancer who received paclitaxel or docetaxel and had a grade 1 or more neuropathy (based on the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version (NCI-CTCAE v4.03), and who had score 4 or higher neuropathic pain severity [based on the visual analog scale (VAS)]) were enrolled. Response to treatment was assessed based on improvements in the VAS, NCI-CTCAE, and Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) scores during a 6-week trial.

Results Both interventions were effective in decreasing TIPN compared to baseline. At Week 6, the VAS scores were improved in 37/40 (92.5%) and 16/42 (38.1%) of the patients in the pregabalin and duloxetine groups, respectively ($p < 0.001$). Improvement in NCI-CTCAE sensory neuropathy was also more significant with pregabalin (37/40; 92.5%) in comparison to duloxetine (13/42; 31%) ($p < 0.001$). Pregabalin was also more beneficial than duloxetine in improving the PNQ scores by 36/40 (90%) and 13/42 (31%), respectively ($p < 0.001$). Both interventions were tolerated well with mild adverse events.

Conclusions Both pregabalin and duloxetine were well tolerated and efficacious in relieving neuropathic pain, however a 60 mg dose of duloxetine is inferior to a 150 mg dose of pregabalin.

Lavt stoffskifte

- Økt forekomst etter brystkreftbehandling: 18% vs 6%
- Strålebehandling trolig medvirkende årsak



Joensuu et al, Acta Radiol Oncolgy, 1986, N=80
Reinertsen et al, IJROBP, 2009, N=403
Smith et al, Cancer, 2008, N=38 255
Offersen et al, ESTRO guidelines, Radiotherapy and Oncology, 2015

Norske retningslinjer, kontroll av stoffskifte

Skjoldbruskkjertel funksjon skal kontrolleres:

- før og deretter årlig etter lokoregional strålebehandling
 - fT4
 - TSH
 - antiTPO (ved oppstart strålebehandling)

NBCG.no

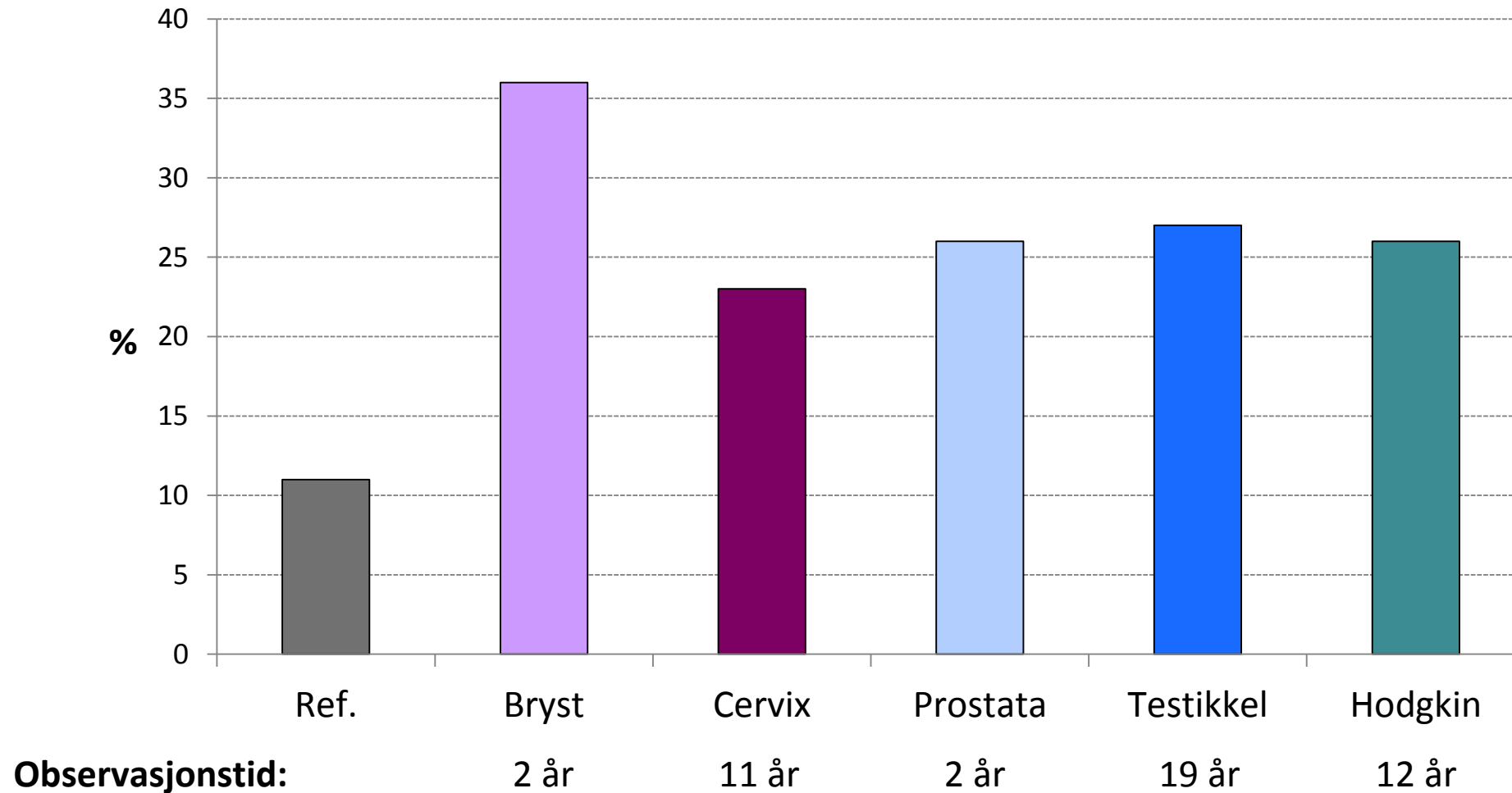
Fatigue - Trøtthet

- Subjektiv opplevelse av uttalt trøtthet, slitenhet, energiløshet og utmattelse
 - ofte også nedsatt konsentrasjonsevne og hukommelse og økt søvnbehov
- Et **symptom**- ikke en diagnose
- **Akutt trøtthet**
 - etter anstrengelse, erfart av alle
- **Kronisk trøtthet**
 - Varighet ≥ 6 måneder
 - Går ikke over ved hvile



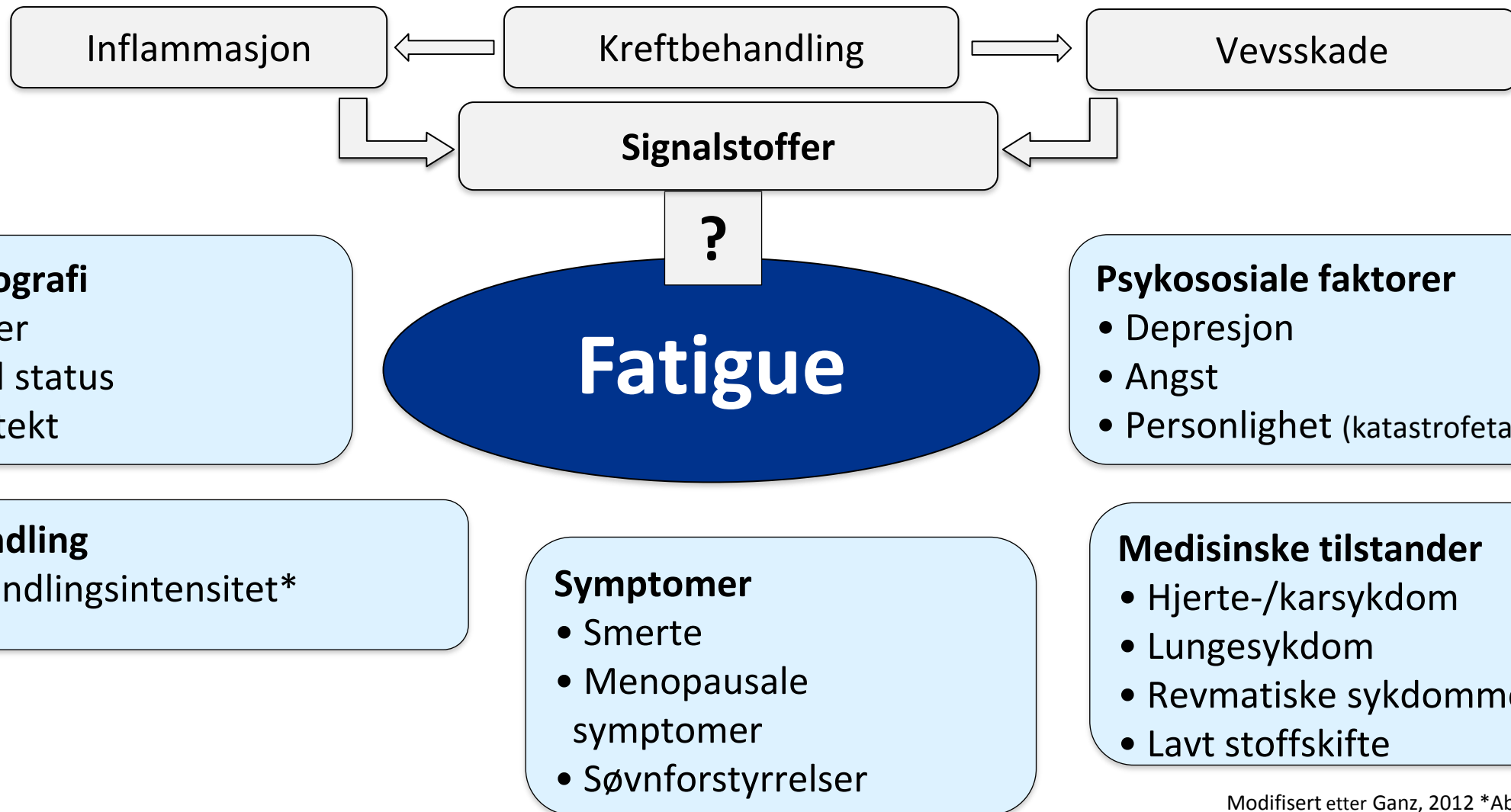
Reinertsen KV, Loge JH, Brekke M, Kiserud C, 2017

Forekomst kronisk fatigue – norske studier



Loge 1998 / Reinertsen 2017 / Steen 2017 / Kyrдалen 2010 / Sprauten 2015 / Loge 1999

Fatigue - et multifaktorielt fenomen



Modifisert etter Ganz, 2012 *Abrahams et al, Ann Oncol 2016

Utredning, fatigue

- **Fatigue-rettet anamnese:**
 - debut, mønster, varighet, utvikling over tid, faktorer som bedrer/forverrer, måle intensitet med skala/skjema
- **Onkologisk sykdomsstatus:**
 - sykdom- og behandlingshistorikk, mistanke om residiv
- **Mulige medvirkende faktorer:**
 - andre medisinske tilstander, medikamenter, alkohol/stoffmisbruk, ernæringsstatus, funksjonsstatus, aktivitetsnivå
- Supplerende undersøkelser og henvisning til andre spesialister vurderes ut fra ovennevnte funn

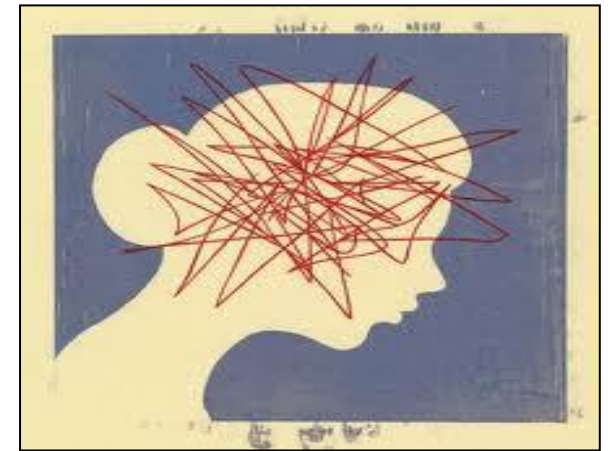
ASCO-guidelines, Bower et al. 2014
Pan Canadian guidelines, Howell, 2015

Tiltak ved kronisk trøtthet

- Behandle bidragende og underliggende faktorer
 - depresjon, hjerte-/lungelidelser, smerter, lavt stoffskifte
- Informasjon og kunnskap
 - realistiske forventninger
 - regelmessig livsførsel
 - tilpasset aktivitet, hvile og søvn, (energiøkonomisering)
- Fysisk aktivitet
- Kognitiv terapi
 - feks ved katastrofetanker og dysfunksjonelle tankemønstre
- Stressreducerende terapi (body-mind)
 - feks ved høyt bekymring- og spenningsnivå

Kognitive forstyrrelser - chemobrain

- Nedsatt hukommelse/ redusert intellektuell funksjon
- Objektivt målt: Nevropsykologiske tester
- Subjektiv opplevelse: Selvrappport
- Sannsynlig hyppigere enn i den generelle befolkning
 - Studier er ikke konklusive
 - Ikke samsvar mellom selvrappport og objektive funn
- Lite kunnskap om årsak
 - Faktorer assosiert med selvrappportert kognitiv forstyrrelse:
 - Psykiske plager
 - Fatigue

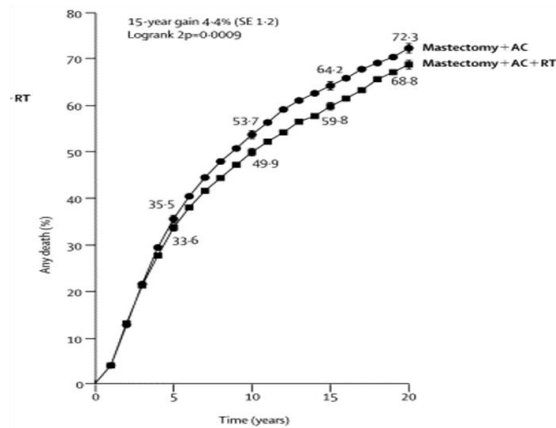


Meattini et al, Review Med Oncol, 2017

Ikke glem: Gevinst av behandling

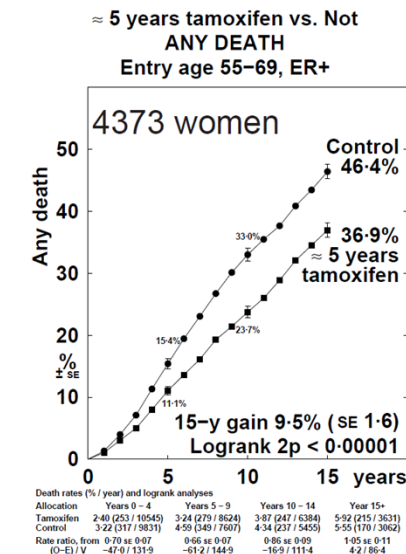
Strålebehandling:

↑ total overlevelse med ca 5%



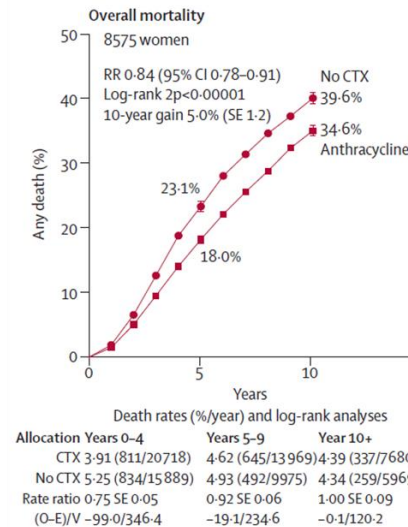
Tamoxifen i 5 år

↑ total overlevelse med ca 10 %



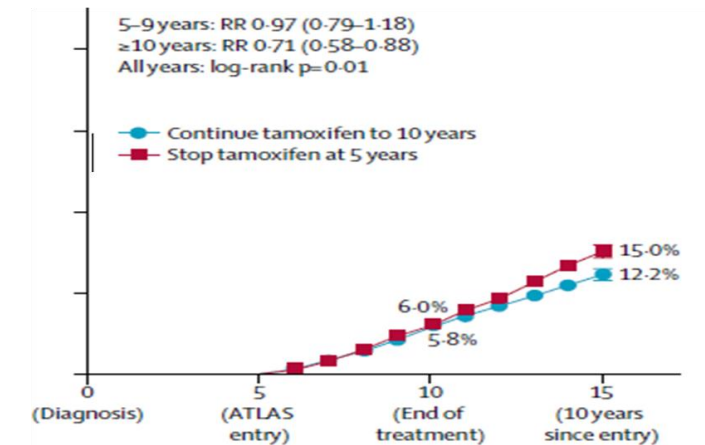
Kjemoterapi

↑ total overlevelse med ca 5-10%



10 år tamoxifen:

Brystkreftdød, ATLAS-studien (N=6846)

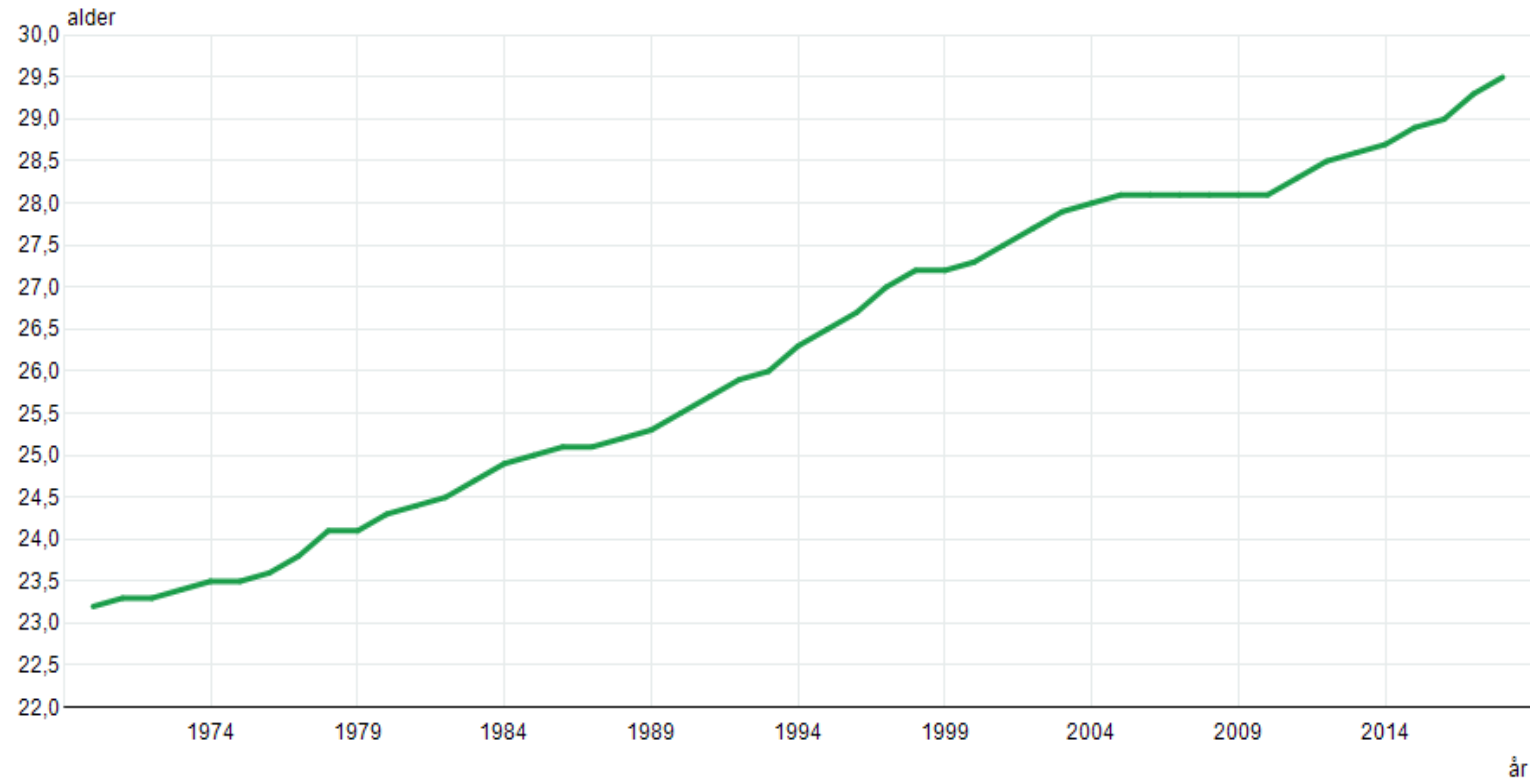


Brystkreft i relasjon til graviditet og graviditet etter brystkreft



Mors alder første barn

07872: Foreldrenes gjennomsnittlige fødealder ved første barns fødsel, etter år. Mors fødealder første barn.



Kilde: Statistisk sentralbyrå



Brystkreft under graviditet

- Krever velfungerende multidisciplinært team med erfaring
- Nært samarbeid med obstetrisk spesialavdeling
- Behandling og oppfølging sentralisert

Brystkreft under graviditet utredning

- Forandringer i brystet vanskelig å tolke
- Ultralyd bryst /axille
- Dersom mistanke mammografi
- Grovnålsbiopsi_FNAC vanskelig å tolke under graviditet
- MR mamma er ikke mulig på grunn av kontrastvæsken
- Metastaseutredning- rtg thorax,UL lever
- MR totalcolumna og bekkenskjelett

Brystkreft under graviditet-behandling

- Kirurgi – mastektomi/BCT trygt
- Viktig med minst mulig stress for pasienten
- SN mulig men uten blåfarge
- Lavmolekylært heparin gis- redusere tromboserisiko

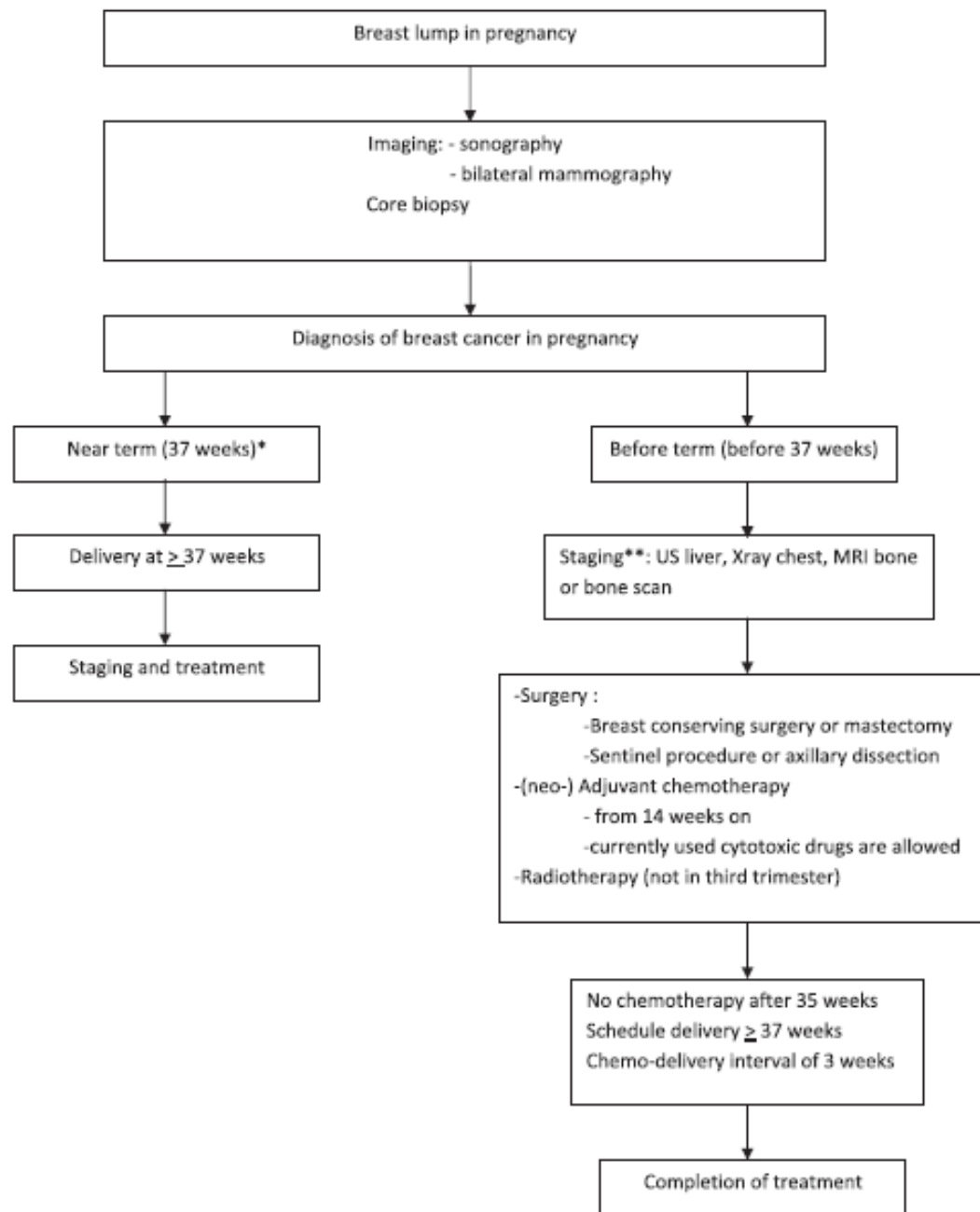
Brystkreft under graviditet-behandling

- Strålebehandling gis etter forløsning
- Cellegift gis i 2. og 3. trimester, uke 16
- Kan gis både neoadjuvant og adjuvant
- Antracyclin holdige regimer er trygge AC, EC
- Taxaner- mindre data, ikke vist alvorlige fosterskader.
 - Brukes i flere land
 - Forsiktige med bruk i Norge, Sverige og Danmark

Brystkreft under graviditet-behandling

- Trastuzumab kontraindisert
- Endokrin terapi kontraindisert
- FORLØSNING helst ved uke 37, 38
- Prematuritet verre enn påvirkning av cellegift

Algoritme for behandling av brystkreft under graviditet



*a waiting policy of 2-4 weeks is allowed to attain fetal maturity

**as far as this will change clinical practice

Brystkreft under graviditet

- Brystkreftbehandling under graviditet er mulig
- Avslutning av graviditet bedrer trolig ikke prognosen
- Henvise til ekspert-multidisiplinært team
- Grundig utredning for å bestemme rett behandling
- Prematuritet må unngås
- Psykologisk støtte viktig- ekstremt sårbar situasjon for kvinnen



Graviditet etter brystkreft

**Er det trygt å bli gravid etter
brystkreftbehandling?**

JA

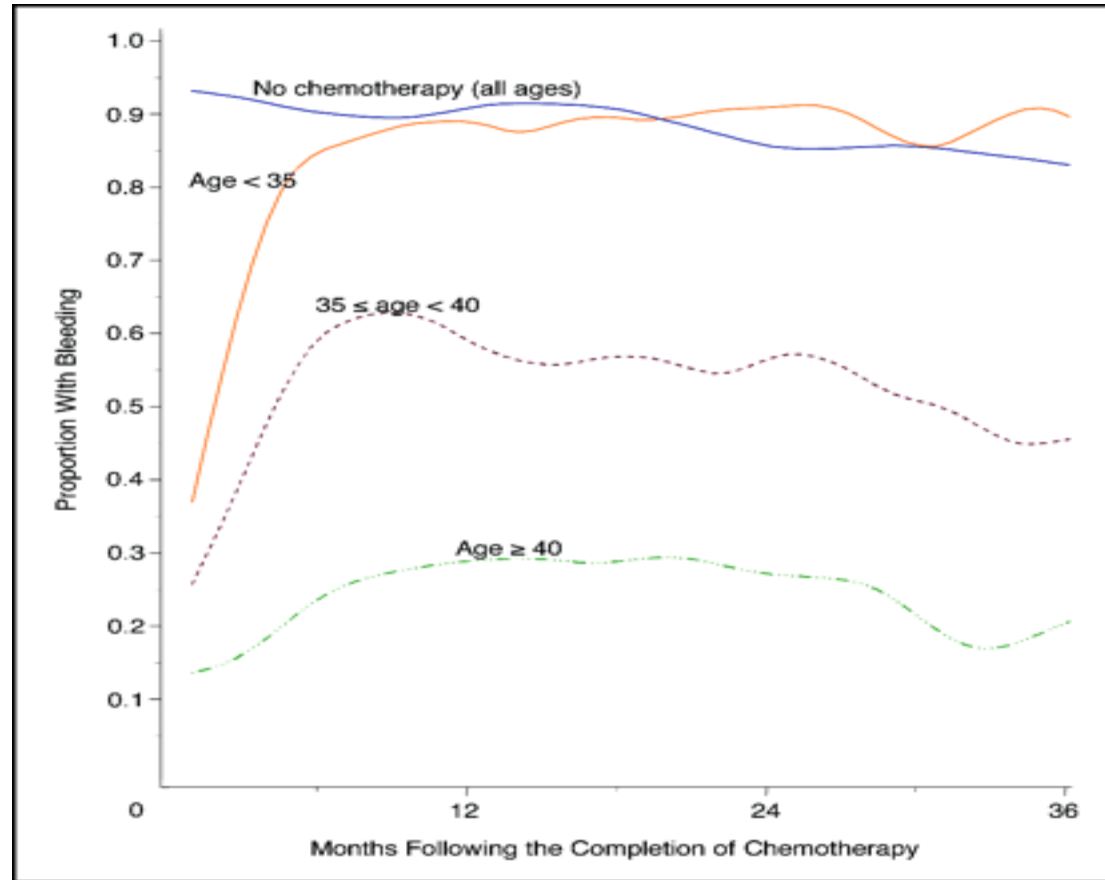
Brystkreft & fertilitet

- Fertilitet endres ved brystkreftbehandling
- Graviditet må utsettes under kjemoterapi og hormonbehandling
- Ovariefunksjon går ned med økende alder
- Brystkreft i sene 30-år og tidl 40 år: nærmest umulig å bli gravid etter avsluttet behandling

Risiko for amenore og prematur menopause

- Alder
- Kjemoterapiregime
 - Cyclofosfamid

Menstruasjonsblødning etter kjemoterapi



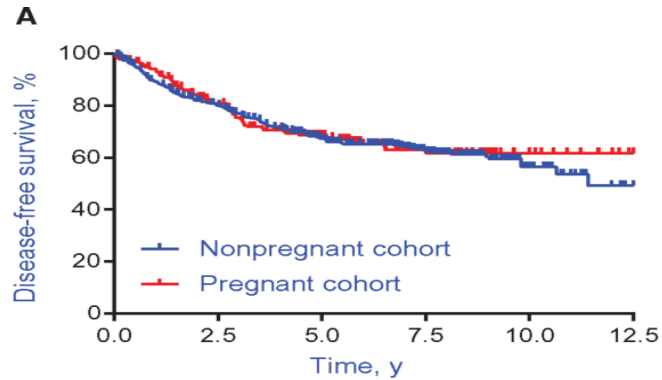
Petrek, J et al JCO 2006

Graviditet etter brystkreft

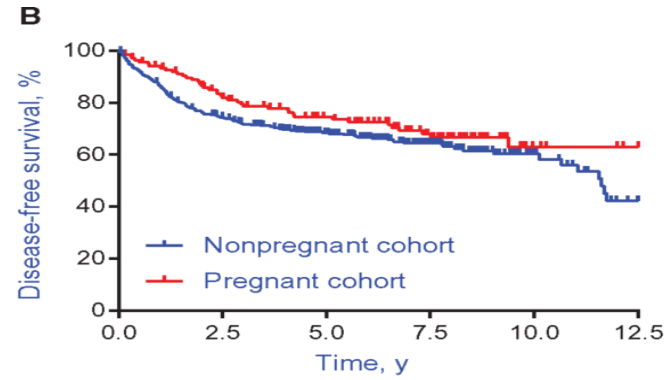
- Multisenter case control study
- Matchet 1:3, Er, lkn, adjuvent beh, alder, diagnoseår
- 333 gravide; 59% ER pos
- 874 ikke gravide

Lambertini et al
J Natl Cancer Inst. 2017;110

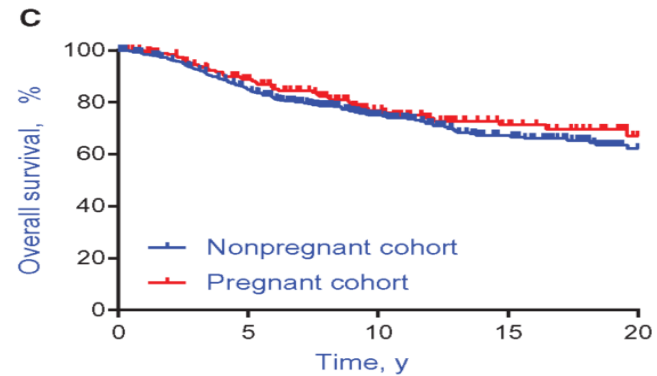
Graviditet etter brystkreft



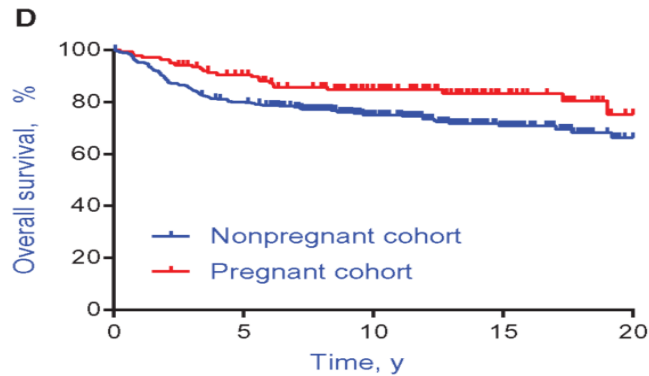
No. at risk	492	346	233	134	32	5
Nonpregnant	194	138	88	50	17	4
Pregnant						



No. at risk	382	264	200	112	30	11
Nonpregnant	139	105	81	52	12	8
Pregnant						



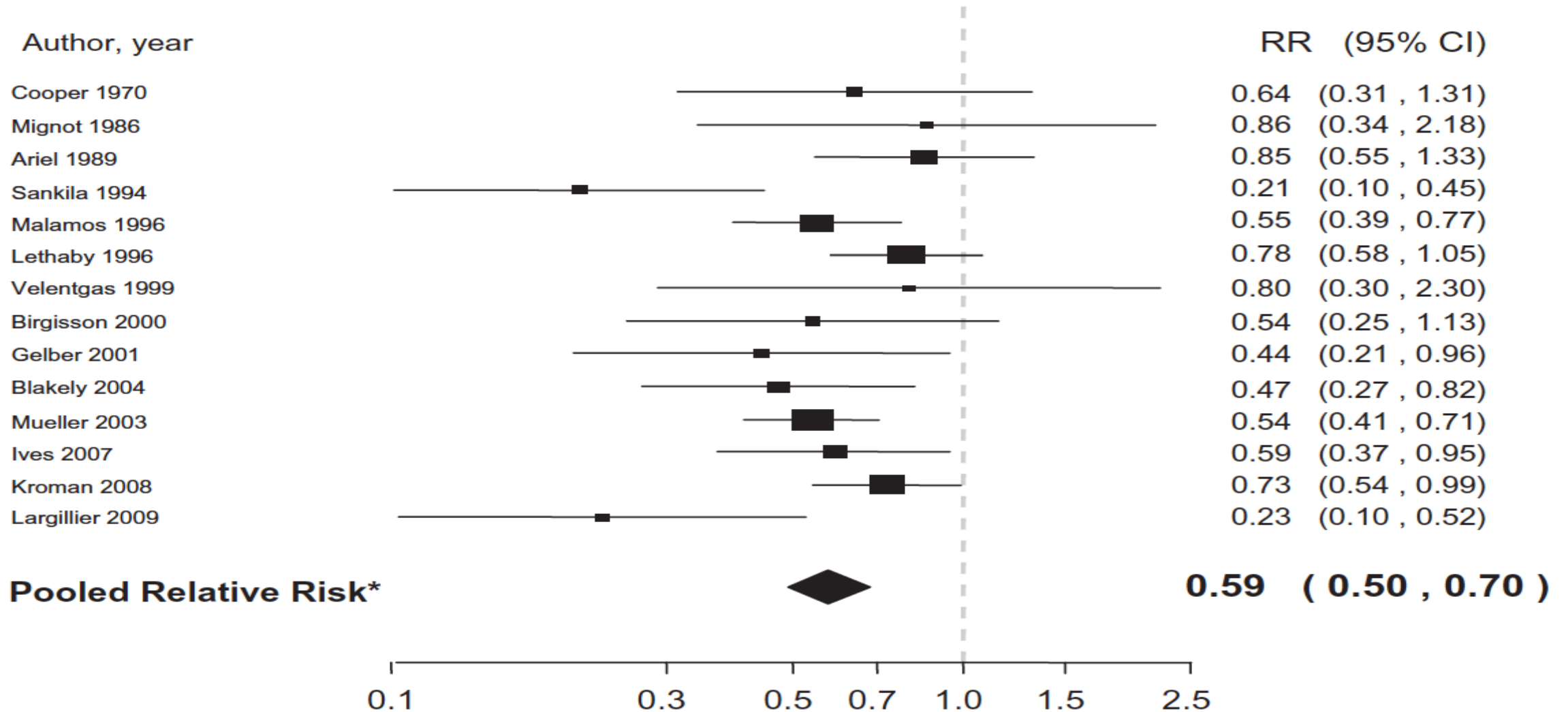
No. at risk	492	381	213	114	48
Nonpregnant	194	148	86	48	24
Pregnant					



No. at risk	382	296	179	80	31
Nonpregnant	139	117	77	35	13
Pregnant					

Long-term Safety of Pregnancy Following Breast Cancer According to Estrogen Receptor Status
J Natl Cancer Inst. 2017;110(4):426-429.
doi:10.1093/jnci/djx206

Meta analyse – overlevelse



41% redusert dødrisiko



Healthy Mother Effect-Subgruppeanalyse

Recurrence-free	No. of deaths/ No. of participants	
	Pregnant	Non-pregnant
Mignot, 1986	10/68	21/136
Velentagis, 2000	5/53	34/265
Gelber, 2001	11/94	35/188
Kroman, 2008	46/199	3397/10037
Subtotal PRR (95% CI)		

0.85 (0.53-1.35)

Q test for Heterogeneity $p=0.31$ $I^2=15.4$

“Mortality”-free

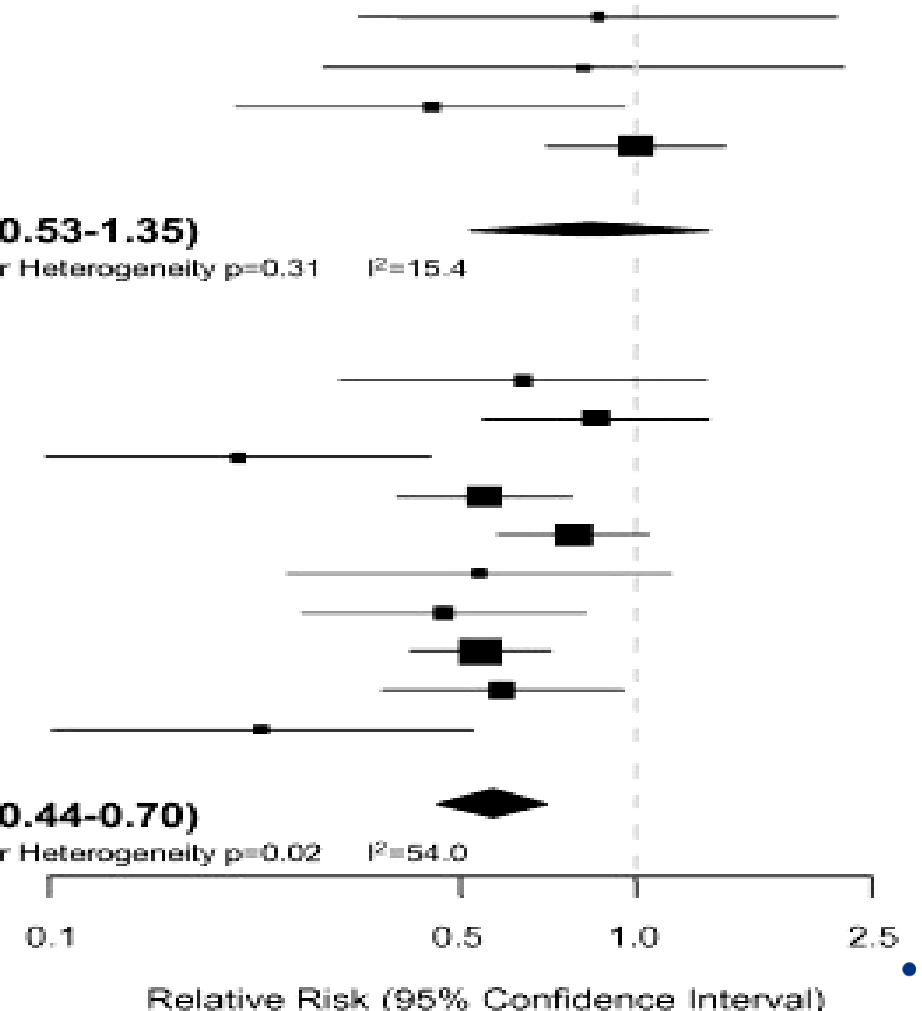
Cooper, 1970	7/28	22/56
Ariel, 1989	14/46	321/900
Sankila, 1994	8/91	145/471
Malamos, 1996	NR/21	NR/222
Lethaby, 1996	5/14	153/334
Birgisson, 2000	5/14	22/33
Blakely, 2003	10/47	147/323
Mueller, 2003	62/328	532/2002
Ives, 2007	NR/123	NR/2416
Largillier, 2009	6/118	222/762

Subtotal PRR (95% CI)

0.56 (0.44-0.70)

Q test for Heterogeneity $p=0.02$ $I^2=54.0$

Between-strata Heterogeneity: Meta-regression P-value=0.038

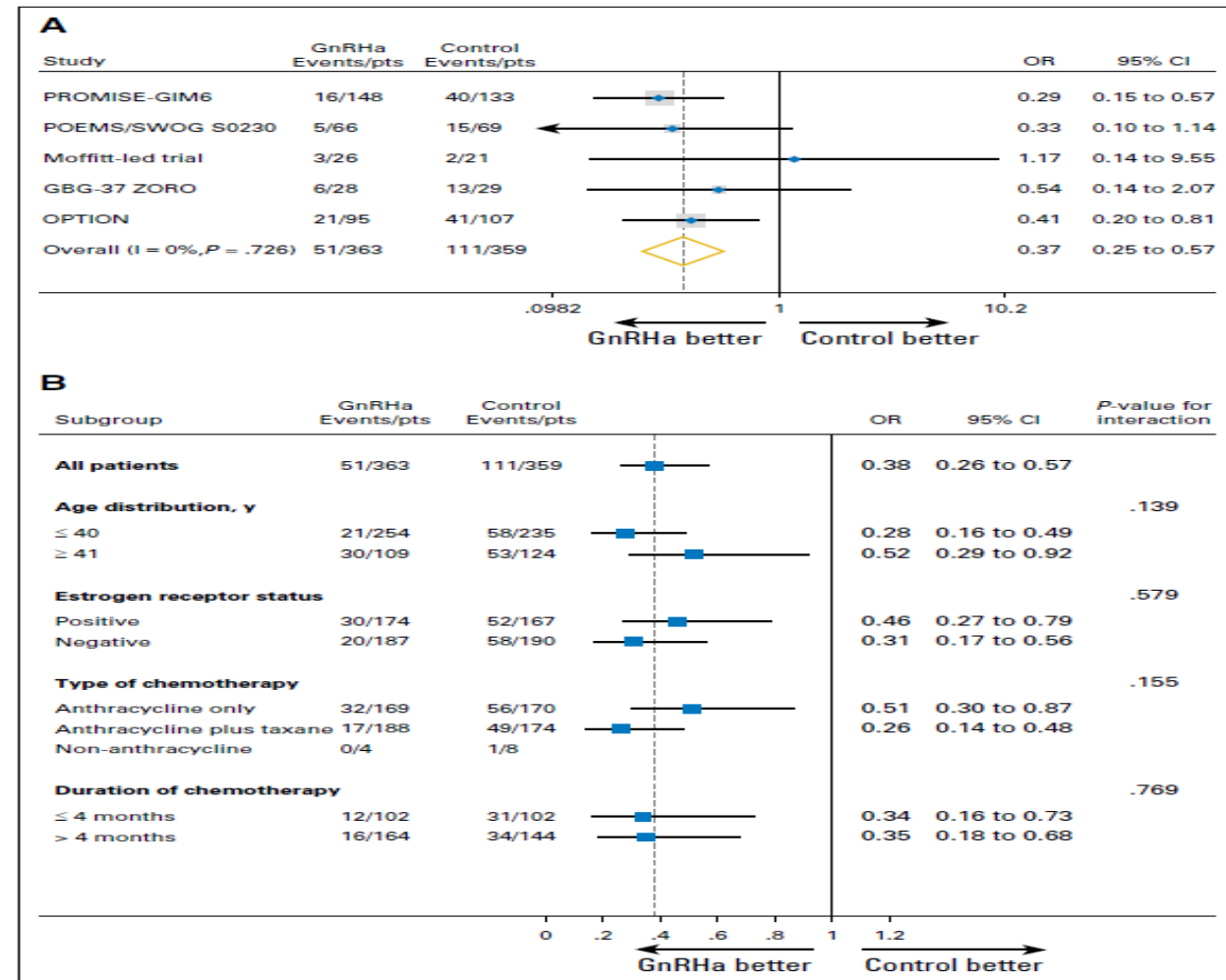


Fertilitetsbevarende strategier

Ovarie suppresjon med Goserelin

- **Poems trial**, hormonreseptor negative, randomisert studie
 - Start 1 uke før oppstart kjemo, avsluttes 2 uker før -- 2 uker etter siste kur
 - N = 218 pas (mål N= 416)
 - Ovariesvikt: 8% med Goserelin, 22% uten
- **Option trial**, impact of goserelin on incidence of premature ovarian failure

Goserelin under kjemoterapi



Goserelin som ovarieproteksjon

Table 1. Randomized Controlled Trials

First Author, Year, Trial	No. of Patients		Agents	Disease Sites	Follow-Up (years)	Primary Outcome	No. of Pregnancies (%)	<i>P</i>
	Enrolled	Evaluable						
Leonard, 2017, OPTION ⁹	106	95	GnRHa	Breast	5.0*	POV	9 (9)	NR
	121	107	Control				6 (6)	
Demeestere, 2016 ⁸	65	32	GnRHa	Lymphoma	5.33	POF	17 (53.1)	NS
	64	35	Control				15 (42.8)	
Moore, 2015, POEMS ⁷	126	105	GnRHa	Breast	4.1	POV	22 (21)	.03
	131	113	Control				12 (11)	
Lambertini, 2015, PROMISE-GIM6 ⁶	148	148	GnRHa	Breast	7.3	POV	8 (5)	NS
	133	133	Control				3 (2)	
Elgindy, 2013 ⁵	25	17	GnRHa	Breast	1.0	Resumption of menses	1 (4)	NS
	25	17	Control				1 (4)	
	25	17	GnRHa				1 (4)	NS
	25	17	Control				0 (0)	
Munster, 2012 ⁴	27	26	GnRHa	Breast	1.6	POV	0 (0)	NS
	22	21	Control				2 (10)	
Gerber, 2011 ³	30	30	GnRHa	Breast	4.0	Resumption of menses	1 (3)	NS
	31	30	Control				1 (3)	

Abbreviations: GnRHa, gonadotrophin-releasing hormone agonist; NR, not reported; NS, not significant; OPTION, Ovarian Protection Trial In Premenopausal Breast Cancer Patients; POEMS, Prevention of Early Menopause Study; POF, premature ovarian failure; POV, preservation of ovarian function; PROMISE-GIM6, Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients—Gruppo Italiano Mammella 6.

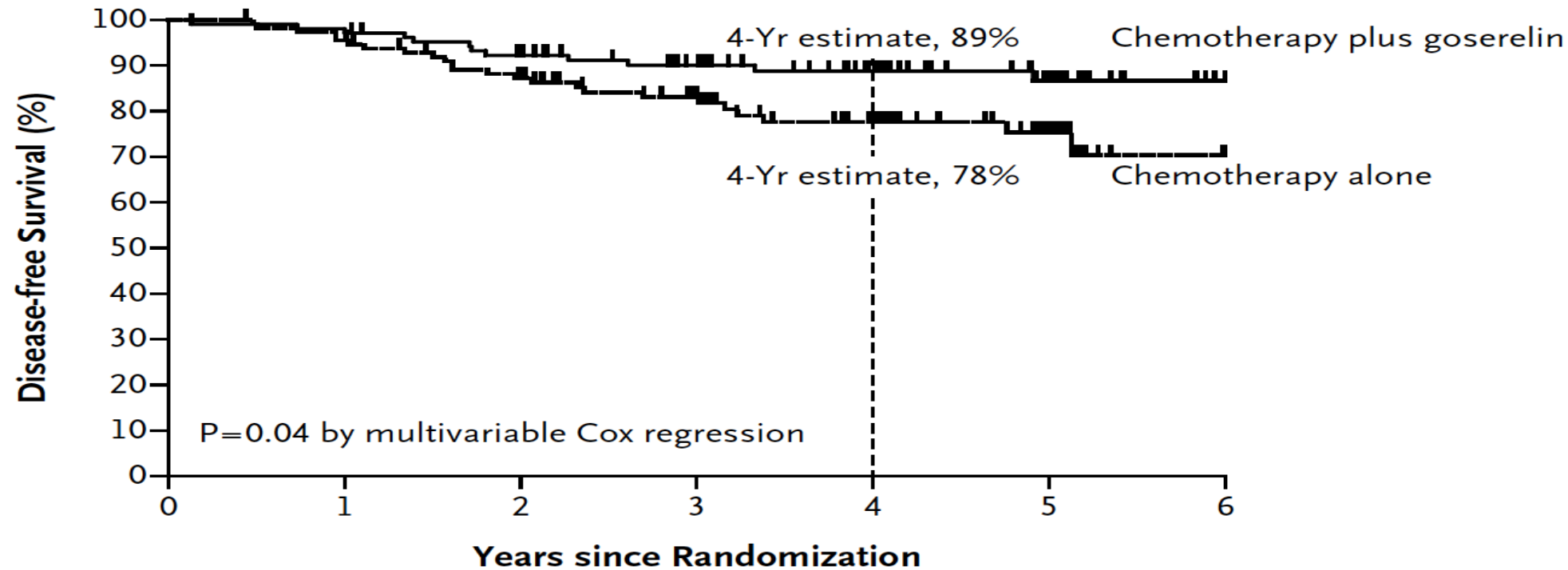
*Median not reported.

POEMS trial

Table 3. Pregnancy Outcomes.

Outcome	Chemotherapy Alone (N = 113)	Chemotherapy plus Goserelin (N = 105)	Odds Ratio with Goserelin	P Value
Attempted pregnancy — no. of patients (%)	18 (16)	25 (24)	1.78	0.12
Achieved pregnancy — no. of patients (%)	12 (11)	22 (21)	2.45	0.03
≥1 delivery — no. of patients (%)	8 (7)	16 (15)	2.51	0.05
Delivery or ongoing pregnancy — no. of patients (%)	10 (9)	19 (18)	2.45	0.04
Babies born — no.†	12	18		
Ongoing pregnancies at last report — no.	3	5		

POEMS trial

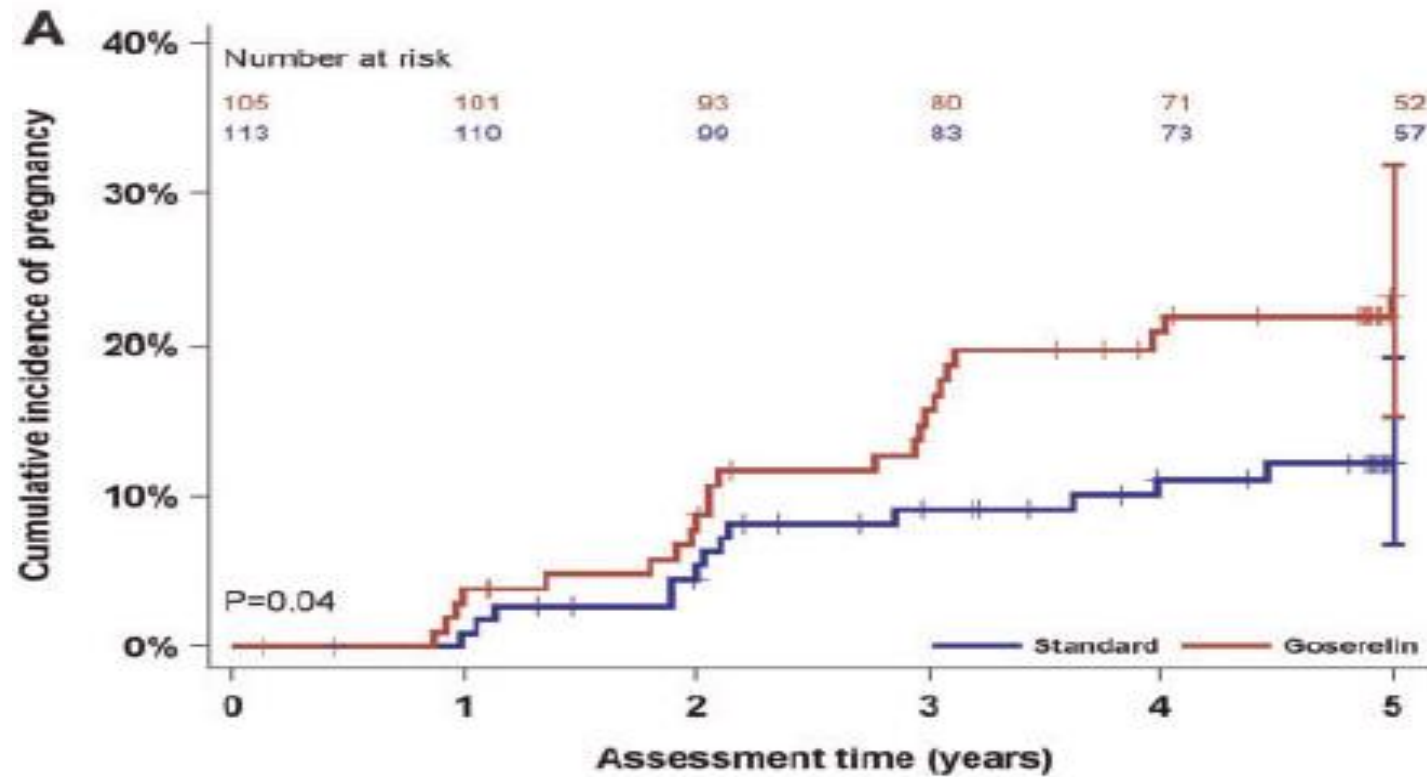


No. at Risk

Chemotherapy plus goserelin
Chemotherapy alone

105	103	94	80	59	37	5
113	109	94	72	49	26	5

POEMS trial



Moore et al, JCO 2018

Fertility Preservation in Patients With Cancer , ASCO guidelines 2018

- Bruk av Goserelin er fortsatt omdiskutert som fertilitetsbevarende behandling
- Det er ikke sikkert vist at det bevarer fertilitet
 - Bare POEMS har graviditet som endpoint
- Bør først sikre seg med etablerte metoder
- Kan ha mange andre positive effekter

Fertility Preservation in Patients With Cancer , ASCO guidelines 2018

- Nedfrysing av embryo
- Nedfrysing av ubefruktede egg
 - Mer fleksible protokoller for stimulering før egguttak
 - Bruk av aromatasehemmere; ikke vist at det øker tilbakefallsrisiko

Nasjonale anbefalinger

8.9 Anbefalinger

Alle brystkreftpasienter i reproduktiv alder bør få informasjon om risiko for infertilitet og alternativer for fertilitetsbevaring.

Informasjon bør tilpasses individuelt.

Pasienten bør henvises til vurdering av fertilitetsbevarende tiltak så tidlig som mulig, helst ved første kirurgiske konsultasjon, for å få tid til slik behandling før oppstart av adjuvant kjemoterapi.

Fertilitetsbevarende behandling må ikke forsinke oppstart med kjemoterapi.

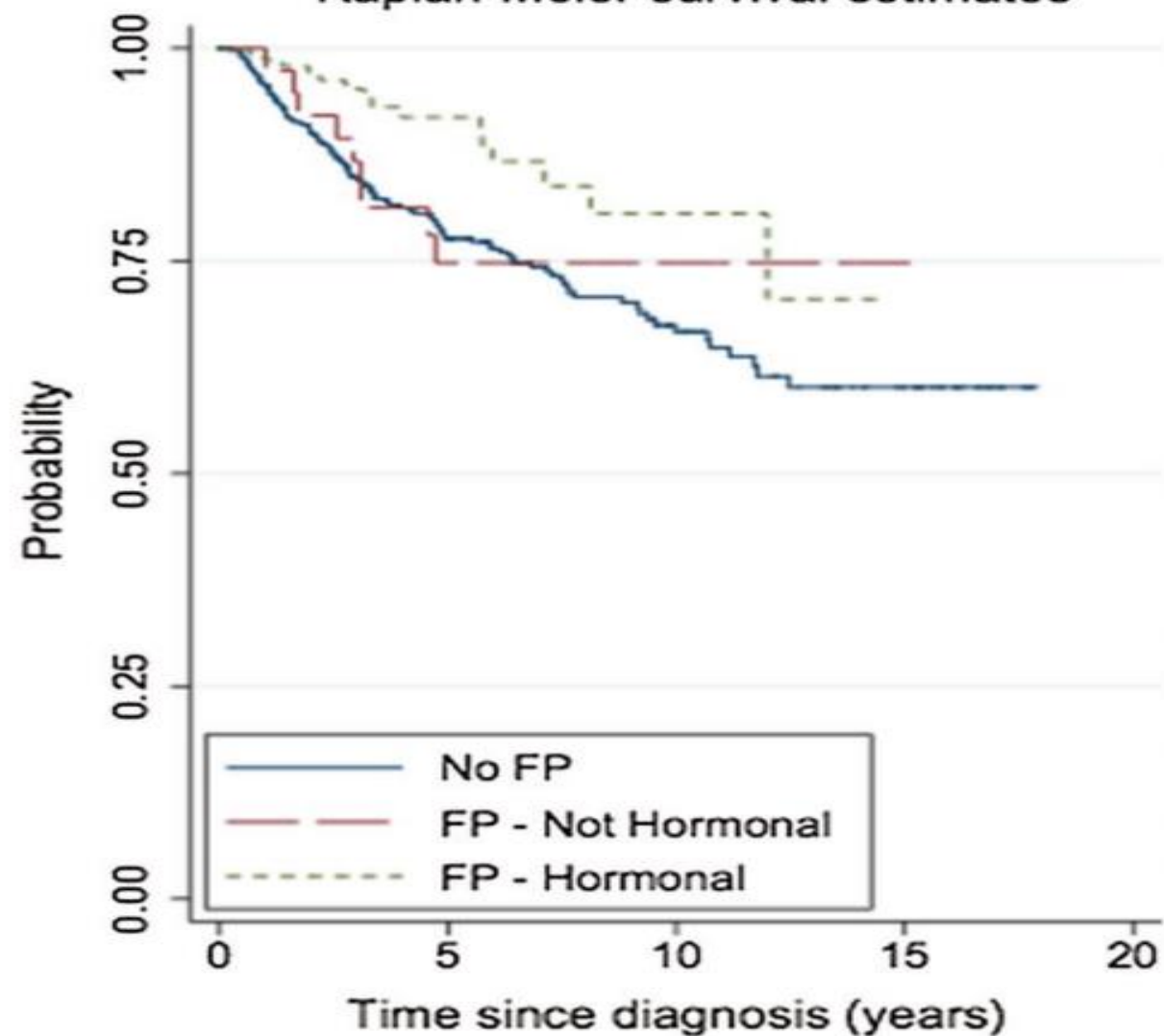
Anbefalt behandlingsmatrise ved kjemoterapi:

Alder	Sivilstatus	Nedfrysing av ubefruktede egg	Nedfrysing av befruktede egg	Nedfrysing av eggstokkvev	Suppresjon med GnRH agonist
<30 år	enslig	X			X
	gift/samboer		X		X
30–35 år	enslig	X		X	X
	gift/samboer		X	X	X
>35 år	enslig	X			X
	gift/samboer		X		X

Sikkerhet av fertilitetsbevarende behandling

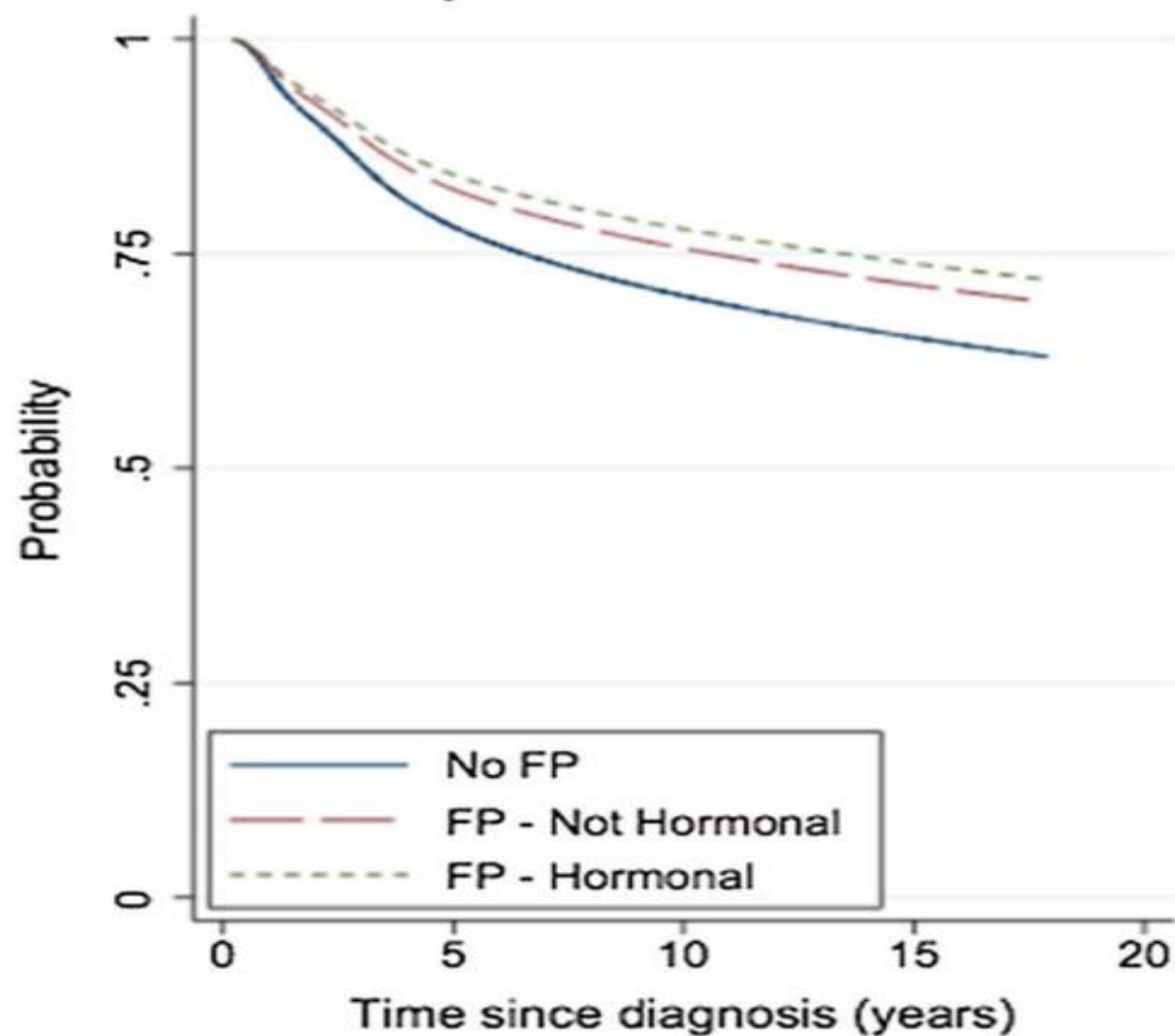
- A matched cohort study; Fertility Preservation in Stockholm from 1999 to 2013 [exposed women (n = 188), age-matched unexposed controls=378]
- Svensk Brystkreftregister
- 149 (79%) stimulert med hormoner, 21% uten
- Ingen forskjell i tilbakefall mellom gruppene

Kaplan-Meier survival estimates



At risk after year:	0	5
No FP:	351	211
FP Not Hormonal:	38	23
FP - Hormonal:	145	61

Adjusted Survival Curves



At risk after year:	10	15	20
No FP:	88	33	0
FP Not Hormonal:	10	1	0
FP - Hormonal:	18	0	0

Brystkreft & fertilitet

- Unge kvinner er interessert i fertilitetsbevarende behandling (FB)
- Kirurg bør raskt henvise til fertilitetsbevarende behandling
- FB bør diskuteres så tidlig som mulig etter diagnose

Takk for meg