



*Pomladno strokovno srečanje Združenja za senologijo 2015*

# **Obvladovanje neželenih učinkov hormonskega zdravljenja raka dojk**

**11. 6. 2015**

**Kristalna palača Ljubljana**



Predavatelji:

**Prof. dr. Diana Lüftner, dr. med.,** Medizinische Klinik und Poliklinik m. S. Onkologie & Hämatologie, Charité Campus Mitte , Berlin

**Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.,** Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Sonja Bebar, dr. med.,** Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

**Doc. dr. Brigita Novak Šarotar, dr. med.,** Psihiatrična klinika Ljubljana

**Mojca Gašperin, dr. med.,** Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana

**Urednica zbornika:**

Simona Borštnar

**Organizator in izdajatelj:**

Združenje za senologijo pri SZD

*Simpozij sta finančno omogočila podjetja Novartis in Roche*

**Ljubljana, junij 2015**

## PROGRAM STROKOVNEGA SREČANJA:

16.00-16.40

*Surveillance of Breast Cancer Patients (Sponzorirano predavanje: Novartis)*

**Diana Lüftner**, predsednica nemškega Združenja za hematologijo in internistično onkologijo (DGHO), Medizinische Klinik und Poliklinik m. S. Onkologie & Hämatologie, Charité Campus Mitte, Berlin

16.40-17.00

*Vpliv hormonskega zdravljenja raka dojk na krvo-žilni sistem*

**Boštjan Šeruga**, Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

17.00-17.20

*Lajšanje ginekoloških neželenih učinkov hormonskega zdravljenja raka dojk*

**Sonja Bebar**, Oddelek za ginekološko onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

17.20-17.40

*Uporaba antidepresivov pri lajšanju menopavznih težav med hormonskim zdravljenjem raka dojk*

**Brigita Novak Šarotar**, Psihiatrična klinika Ljubljana

17.40-18.00

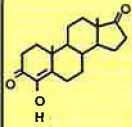
*Lajšanje neželenih učinkov hormonskega zdravljenja z akupunkturo*

**Mojca Gašperin**, Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana

18.00-18.15

Razprava

## Oncology Conference Slovenia



## Follow-Up of Breast Cancer Patients



Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology  
Charité Campus Benjamin Franklin  
University Medicine Berlin  
Humboldt-Universität at Berlin

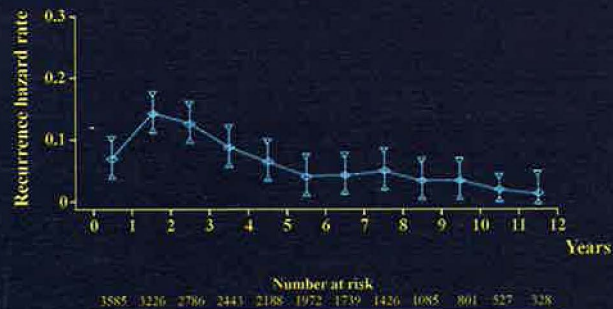


## Follow-Up of Breast Cancer Patients

## Relapses in the Long Run



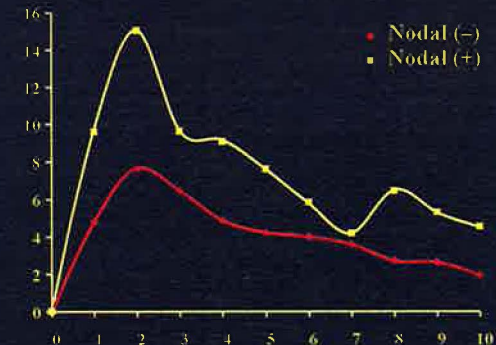
## Recurrence Hazard Rate of Relapse After Primary Therapy of Breast Cancer



(Sapliner et al. J Clin Oncol. 1996;14:2738)



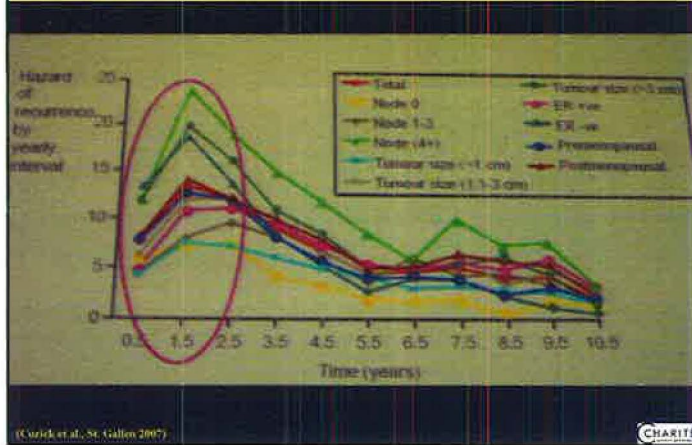
## Recurrence Hazard Rate of Relapse After Primary Therapy of Breast Cancer



(Sapliner et al. J Clin Oncol. 1996;14:2738)



## Hazard Rates of Recurrence in the First Two Years



## Biological Heterogeneity & Individualized Therapy

... contrast to un-individualized after-care of breast cancer patients.

**Is this still correct?**

## Follow-Up of Breast Cancer Patients

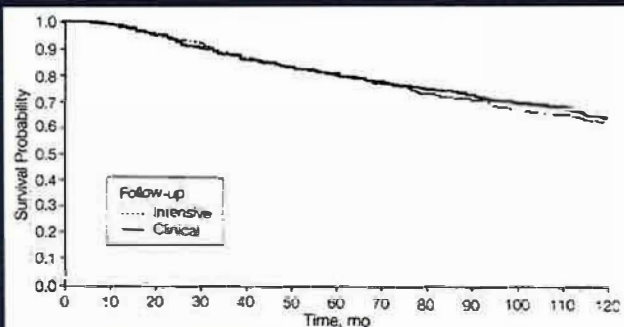
**Study Rationale Against Apparative Medicine**

## Reasons Against Apparative Follow-Up

- Randomized study (1985-1986, 12 centres, 1243 patients)



## Reasons Against Apparative Follow-Up



Median follow-up 10 years

(Pall et al., JAMA 281, 1999)

CHARITE

## World-Wide Positioning Against Tumor Markers

- CA 15-3 is not recommended for early detection
- Stage I: only 9% of patients with relapses show an elevated CA15-3 level
- Stage II: only 19% of patients with relapses show an elevated CA15-3 level
- However: Patients with elevated CA15-3 levels at relapse have a shorter disease-free and overall

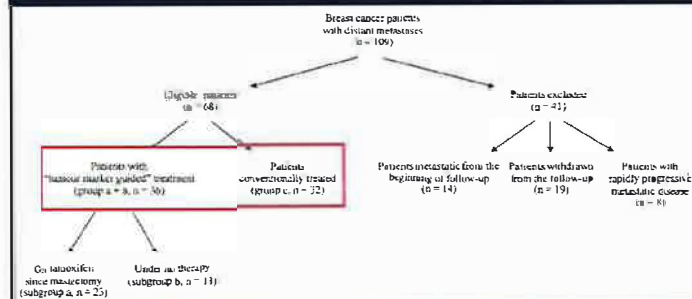
CHARITE

## Follow-Up of Breast Cancer Patients

There are also other arguments ...

CHARITE

## Monitoring of Relapse and Early Treatment

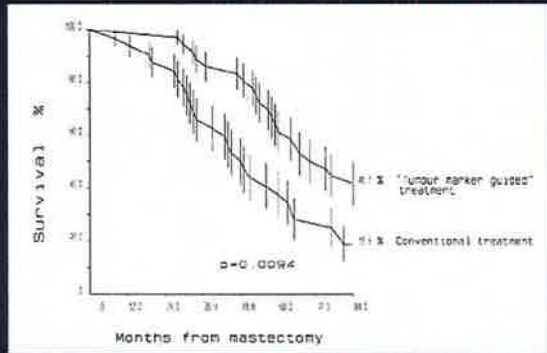


Measurement of CA 15-3 and CEA and TPA

(Narain et al., J Clin Oncol 21, 2003)

CHARITE

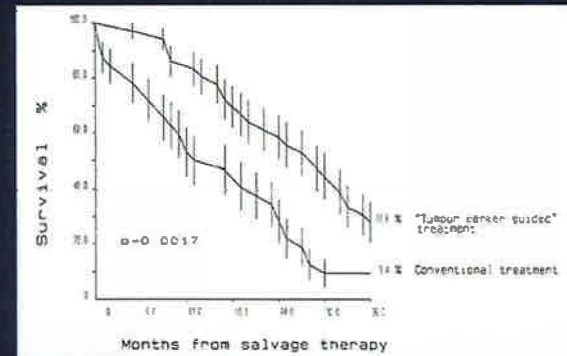
## Monitoring of Relapse and Early Treatment



(Nicolini et al. Breast Pharmacother 2005)

CHARITE

## Monitoring of Relapse and Early Treatment



(Nicolini et al. Breast Pharmacother 2005)

CHARITE

## Follow-Up of Breast Cancer Patients

# AGO- Guidelines

CHARITE

## Breast Cancer Follow-Up Objectives I



AGO e.V.  
in der DGGG e.V.  
www.ago-online.de  
Duisburg Branch  
Version 2015.1

Oxford / AGO  
LoE / GR

### Early detection of curable events

- In-breast recurrence
- Loco-regional recurrence\*

1a B ++  
1a B ++

### Early detection of metastases

- Early detection of symptomatic metastases
- Early detection of asymptomatic metastases

3b C +  
1a A -

www.ago-online.de

Further  
Information

References

© 2015 AGO  
11/2015  
11/2015

\* loco-regional recurrence is associated with higher risk for mortality in node positive, PR negative, younger patients and patients with short time from diagnosis to recurrence

## Breast Cancer Follow-Up Objectives II

AGG  
KAMPF  
GEGEN  
BRUSTKREBLERKRAUKE

AGG e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DGG e.V.  
Gedächtnis Breast  
Verein 2015 1

www.agg-online.de

Further information  
References

FOUNDCEN  
LITZEN  
TITZEN

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- Improve quality of life 2b B +
- Improve physical performance 2b B +
- Reduce therapy related side effects as osteoporosis, cardiac failure, fatigue, neurotoxicity, lymphedema 2b B +

## Breast Cancer Follow-Up Objectives III

AGG  
KAMPF  
GEGEN  
BRUSTKREBLERKRAUKE

AGG e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DGG e.V.  
Gedächtnis Breast  
Verein 2015 1

www.agg-online.de

Further information  
References

FOUNDCEN  
LITZEN  
TITZEN

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- Re-evaluation of current adjuvant therapy 5 D ++
  - incl. monitoring of compliance with endocrine therapies
- Pro-active improvement of compliance: ++
  - Patient information about efficacy data of 5-10 year endocrine therapy
  - Early therapy of side effects (sports, NSAIDs, vitamin D/Calcium)

## Breast Cancer Follow-Up Objectives

AGG  
KAMPF  
GEGEN  
BRUSTKREBLERKRAUKE

AGG e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DGG e.V.  
Gedächtnis Breast  
Verein 2015 1

www.agg-online.de

Further information  
References

FOUNDCEN  
LITZEN  
TITZEN

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

- Psycho-social aspects of support and counseling 4 C +
  - Pregnancy, contraception, sexuality, quality of life, menopausal symptoms, fear for recurrence
- Second opinion on primary therapy 2c B ++
- General counseling (genetics, HRT, prophylactic surgery, breast reconstruction) 2c C +

## Breast Cancer Follow-Up Objectives

AGG  
KAMPF  
GEGEN  
BRUSTKREBLERKRAUKE

AGG e.V.  
in der DGGG e.V.  
sowie  
in der DGG e.V.  
Gedächtnis Breast  
Verein 2015 1

www.agg-online.de

Further information  
References

FOUNDCEN  
LITZEN  
TITZEN

**Oxford / AGO  
LoE / GR**

---

Intervention with regard to co-morbidities and life-style risks in order to reduce negative effects on disease course

- Treatment of type II-diabetes ++  
(>25% undetected DM in postmenopausal BC patients)
- Weight intervention 2a B +  
(if BMI <18.5 and >40)
- Reduction of dietary intake (at least 15 % calories from fat) 2b B +  
in MR neg. breast cancer patients is associated with improved overall survival
- Smoking 2b B ++  
(bc related mortality 2 x and BC unrelated mortality 4 x elevated)
- Reduce alcohol consumption below 6 g/d 2b B +
- Moderate sport intervention when physical activity was reduced 1b A ++  
(rel. reduction of mortality up to 25%)



**Follow-up Objectives Reported by Patients**

Oxford LoE 4 C

- Examination of the breast
- Reassurance
- Guidance of patients, answering questions
- Evaluation of treatment and treatment of side effects
- Psychosocial support

**Follow-up Goals Reported by Health Professionals and Patients**

	Health professionals	Patients
Often mentioned	Early detection of recurrences and second tumors	Examination of the breast
	Psychosocial support	Reassurance
	Guidance, information and referral	Guidance of patients, answering questions
Occasionally mentioned	Evaluation of treatment and treatment side effects	Evaluation of treatment and treatment side effects
	Early detection of metastases	Psychosocial support
	Clinical trials, building own database	

From: Kwaast AB et al, Eur J Cancer Care (Engl). 2013 Nov;22(6):754-64.

**Routine Follow-Up Examinations in Asymptomatic Patients**

Tests:	Oxford / AGO LoE / GR
- History (specific symptoms)	1a A ++
- Physical examination	1a B ++
- Breast self-examination	5 D +
- Mammography	1a A ++
- Sonography of the breast	2a B ++
- Routine MRI of the breast	3b B +/-
- MRI of the breast in case of inconclusive conventional imaging	3b B +
- Pelvic examination	5 D ++

**Routine Follow-Up Examinations in Asymptomatic Patients**

	Oxford / AGO LoE / GR
- Routine biochemistry (incl. tumor markers)	1a A -
- Ultrasound of the liver	1a A -
- Bone scan	1a A -
- Chest X-ray	1a A -
- CT of chest, abdomen and pelvis	2a D -
- Detection of isolated / circulating tumor cells	2a D -
- PET	2b B -
- Whole body MRI	2b B -

**Early Detection of Potentially Curable Events**

AGO e.V. in der DGCG e.V. steht in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2015.1

Oxford / AGO  
LoE / GR

**Local recurrence & in-breast recurrence:**

- Incidence 7–20% (depending on time of F/U)
- Breast self-examination **5 D +**
- Physical examination, mammography & US **1a B ++**
- Magnetic resonance imaging (MRI) **3b B +/-**

www.ago-online.de

Further information

References

FORSCHEIN  
LEBEN  
HEILIG

**Early Detection of Potentially Curable Events**

AGO e.V. in der DGCG e.V. steht in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2015.1

Oxford / AGO  
LoE / GR

**Contralateral breast cancer:**

- Rel. risk: 2,5–5
- Incidence: 0,5–1,0 % / year
- Breast self-examination **5 D +**
- Physical examination, mammography & US **1a A ++**
- Routine breast MRI **5 D -**

www.ago-online.de

Further information

References

FORSCHEIN  
LEBEN  
HEILIG

**Early Detection of Potentially Curable Events**

AGO e.V. in der DGCG e.V. steht in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2015.1

Oxford / AGO  
LoE / GR

**Unrelated site carcinoma:**

- Colon RR 3,0; endometrium RR 1,6  
ovary RR ca. 1,5; lymphoma RR7
- Screening for secondary malignancies according to current guidelines **++**
- Pelvic examination and PAP smear **5 D ++**
- Routine endometrial ultrasound / biopsy **1b B -**

www.ago-online.de

Further information

References

FORSCHEIN  
LEBEN  
HEILIG

**Follow-Up Care for Breast Cancer (incl. LCIS/DCIS)**

Recommendations for asymptomatic pts. [modified ASCO guidelines 2012, NCCN 2.2011 and S3 national German guideline 2012]

Clinical follow-up	Follow-Up*			Screening			
	1	2	3		4	5	> 6
Years after primary therapy							
History, physical examination, counseling	inv.: every 3 months			inv.: every 12 months			
	LCIS / DCIS: every 6-12 months				LCIS/DCIS: every 12 months		
Self-examination	monthly						
Imaging modalities and biochemistry	indicated only by complaints, clinical findings or suspicion of recurrence						
Mammography and sonography	inv.: BCT**		ipsilat.: every 12 months	on both sides: every 12 months			
			contralat.: every 12 months	contralateral every 12 months			
	inv.: Mastectomy		LCIS / DCIS				every 12 months

www.ago-online.de

Further information

References

FORSCHEIN  
LEBEN  
HEILIG

\* Continued follow-up visits if still on adjuvant treatment  
\*\* First mammography 6-12 months after completion of breast-conserving radiotherapy

**Breast Cancer Follow-up Duration. Breast Nurses.**

AGO e.V. in der DGGG e.V. in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2015.1

Oxford / AGO LoE / GR

- Duration of follow-up
  - until 5 yrs 1c A ++
  - until 10 yrs 1c A +
- Surveillance by specialized breast nurses 2b B +/-\*

www.ago-online.de

Further information

References

FORSCHEN LEBEN HEILEN

\*Studies recommended

**Luminal-like, HER2-positive and Triple-negative Breast Cancer Patients**

AGO e.V. in der DGGG e.V. in der DKG e.V. Guidelines Breast Version 2015.1

- Intrinsic typing of breast cancer leads to subgroups with different course of disease. Thus, postoperative surveillance should be adapted to specific time-dependent hazards of recurrence.
- ER-positive patients have stable risk over many years requiring long term surveillance.
- However, patients with HER2-positive disease and TNBC have more risk in the early phase of follow-up and should therefore receive more intense surveillance in the first years of follow-up.

www.ago-online.de

Further information

References

FORSCHEN LEBEN HEILEN

Ribeiltes et al. BCR 2013

**Oncology Conference Slovenia**

**Follow-Up of Breast Cancer Patients**

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Department of Hematology, Oncology and Tumour Immunology  
Charité Campus Benjamin Franklin  
University Medicine Berlin  
Humboldt-Universität at Berlin

CHARITÉ

# Vpliv hormonskega zdravljenja raka dojk na krvno-žilni sistem

Boštjan Šeruga  
Sektor internistične onkologije  
Onkološki inštitut Ljubljana

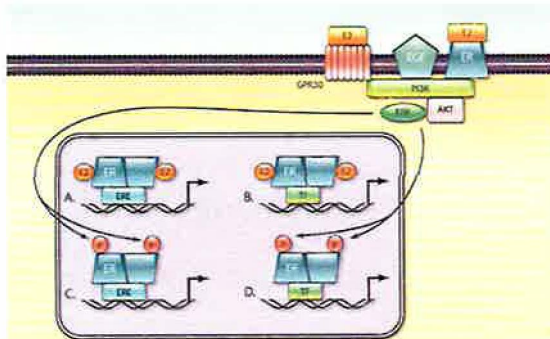
Pomladno strokovno srečanje  
Združenja za senologijo 2015

## Vpliv estrogena na krvno-žilni sistem (pleiotropni učinek)

- izboljša žilno funkcijo
  - estrogen izboljša žilno funkcijo in zmanjša aterosklerozo, ↑ NO
- poveča verjetnost preživetja kardiomiocitov in zarodnih celic
- upočasnjuje razvoj hipertrofije miokarda
- Ugoden vpliv na lipoproteine in koagulacijo
- Antioksidativen učinek

Murphy, Circulation Research, 2010

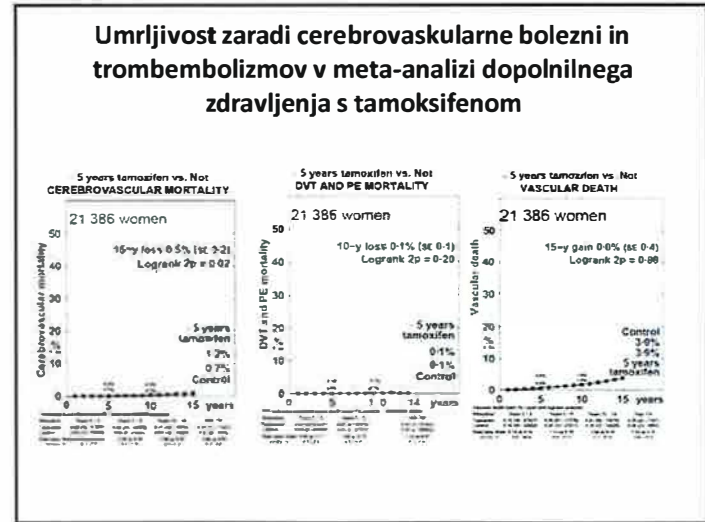
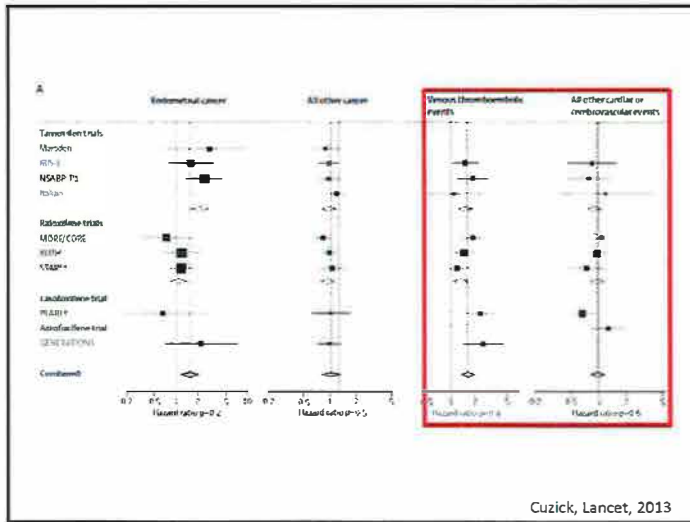
## Estrogenski receptor



## Vpliv selektivnih modulatorjev estrogenskega receptorja (SERM) na krvno-žilno boleznost

- V 9 kliničnih raziskavah, ki so preskušali kemopreventivni učinek SERM: tamoksifen, raloksifen, arzoksifen in lazofoksifen; sodelovalo > 83 000 bolnic
- SERM povečali tveganje za venske tromboembolične dogodke (OR 1.73, 95% CI 1.47-2.05) (375 dogodkov vs. 215 dogodkov)
- SERM niso povečali tveganje za pojav ostalih kardiovaskularnih dogodkov (srčni infarkt, cerebrovaskularni dogodki in TIA) (OR 0.99, 95% CI 0.91-1.09) (831 dogodkov vs. 829 dogodkov)

Cuzick, Lancet, 2013



### Incidenca in umrljivost zaradi škodljivih učinkov podaljšanega zdravljenja s tamoksifenom

ATLAS (15 let po dg.)	Incidenca		Umrljivost	
	10 let	5 let	10 let	5 let
Pljučni embolizmi	0.9%*	0.5%	0.2%	0.2%
CVI	3.2%	3.4%	-	-
Ishemična srčna bol.	2.7%*	3.4%	4.0%	4.3%

\*Statistično značilno

- ### Factor V Leiden Mutation and Thromboembolism Risk in Women Receiving Adjuvant Tamoxifen for Breast Cancer
- Rizzo F, Galimberti S, Sardanelli F, Sessa M, Tolkachev T, Ellis A, Archetti L, Carlini M, Arzoo S, Di Leo A, Di Leo G, Di Leo M, Di Leo N, Di Leo P, Di Leo R, Di Leo S, Di Leo T, Di Leo U, Di Leo V, Di Leo W, Di Leo X, Di Leo Y, Di Leo Z, Di Leo AA, Di Leo AB, Di Leo AC, Di Leo AD, Di Leo AE, Di Leo AF, Di Leo AG, Di Leo AH, Di Leo AI, Di Leo AJ, Di Leo AK, Di Leo AL, Di Leo AM, Di Leo AN, Di Leo AO, Di Leo AP, Di Leo AQ, Di Leo AR, Di Leo AS, Di Leo AT, Di Leo AU, Di Leo AV, Di Leo AW, Di Leo AX, Di Leo AY, Di Leo AZ, Di Leo BA, Di Leo BB, Di Leo BC, Di Leo BD, Di Leo BE, Di Leo BF, Di Leo BG, Di Leo BH, Di Leo BI, Di Leo BJ, Di Leo BK, Di Leo BL, Di Leo BM, Di Leo BN, Di Leo BO, Di Leo BP, Di Leo BQ, Di Leo BR, Di Leo BS, Di Leo BT, Di Leo BU, Di Leo BV, Di Leo BW, Di Leo BX, Di Leo BY, Di Leo BZ, Di Leo CA, Di Leo CB, Di Leo CC, Di Leo CD, Di Leo CE, Di Leo CF, Di Leo CG, Di Leo CH, Di Leo CI, Di Leo CJ, Di Leo CK, Di Leo CL, Di Leo CM, Di Leo CN, Di Leo CO, Di Leo CP, Di Leo CQ, Di Leo CR, Di Leo CS, Di Leo CT, Di Leo CU, Di Leo CV, Di Leo CW, Di Leo CX, Di Leo CY, Di Leo CZ, Di Leo DA, Di Leo DB, Di Leo DC, Di Leo DD, Di Leo DE, Di Leo DF, Di Leo DG, Di Leo DH, Di Leo DI, Di Leo DJ, Di Leo DK, Di Leo DL, Di Leo DM, Di Leo DN, Di Leo DO, Di Leo DP, Di Leo DQ, Di Leo DR, Di Leo DS, Di Leo DT, Di Leo DU, Di Leo DV, Di Leo DW, Di Leo DX, Di Leo DY, Di Leo DZ, Di Leo EA, Di Leo EB, Di Leo EC, Di Leo ED, Di Leo EE, Di Leo EF, Di Leo EG, Di Leo EH, Di Leo EI, Di Leo EJ, Di Leo EK, Di Leo EL, Di Leo EM, Di Leo EN, Di Leo EO, Di Leo EP, Di Leo EQ, Di Leo ER, Di Leo ES, Di Leo ET, Di Leo EU, Di Leo EV, Di Leo EW, Di Leo EX, Di Leo EY, Di Leo EZ, Di Leo FA, Di Leo FB, Di Leo FC, Di Leo FD, Di Leo FE, Di Leo FF, Di Leo FG, Di Leo FH, Di Leo FI, Di Leo FJ, Di Leo FK, Di Leo FL, Di Leo FM, Di Leo FN, Di Leo FO, Di Leo FP, Di Leo FQ, Di Leo FR, Di Leo FS, Di Leo FT, Di Leo FU, Di Leo FV, Di Leo FW, Di Leo FX, Di Leo FY, Di Leo FZ, Di Leo GA, Di Leo GB, Di Leo GC, Di Leo GD, Di Leo GE, Di Leo GF, Di Leo GG, Di Leo GH, Di Leo GI, Di Leo GJ, Di Leo GK, Di Leo GL, Di Leo GM, Di Leo GN, Di Leo GO, Di Leo GP, Di Leo GQ, Di Leo GR, Di Leo GS, Di Leo GT, Di Leo GU, Di Leo GV, Di Leo GW, Di Leo GX, Di Leo GY, Di Leo GZ, Di Leo HA, Di Leo HB, Di Leo HC, Di Leo HD, Di Leo HE, Di Leo HF, Di Leo HG, Di Leo HH, Di Leo HI, Di Leo HJ, Di Leo HK, Di Leo HL, Di Leo HM, Di Leo HN, Di Leo HO, Di Leo HP, Di Leo HQ, Di Leo HR, Di Leo HS, Di Leo HT, Di Leo HU, Di Leo HV, Di Leo HW, Di Leo HX, Di Leo HY, Di Leo HZ, Di Leo IA, Di Leo IB, Di Leo IC, Di Leo ID, Di Leo IE, Di Leo IF, Di Leo IG, Di Leo IH, Di Leo II, Di Leo IJ, Di Leo IK, Di Leo IL, Di Leo IM, Di Leo IN, Di Leo IO, Di Leo IP, Di Leo IQ, Di Leo IR, Di Leo IS, Di Leo IT, Di Leo IU, Di Leo IV, Di Leo IW, Di Leo IX, Di Leo IY, Di Leo IZ, Di Leo JA, Di Leo JB, Di Leo JC, Di Leo JD, Di Leo JE, Di Leo JF, Di Leo JG, Di Leo JH, Di Leo JI, Di Leo JJ, Di Leo JK, Di Leo JL, Di Leo JM, Di Leo JN, Di Leo JO, Di Leo JP, Di Leo JQ, Di Leo JR, Di Leo JS, Di Leo JT, Di Leo JU, Di Leo JV, Di Leo JW, Di Leo JX, Di Leo JY, Di Leo JZ, Di Leo KA, Di Leo KB, Di Leo KC, Di Leo KD, Di Leo KE, Di Leo KF, Di Leo KG, Di Leo KH, Di Leo KI, Di Leo KJ, Di Leo KK, Di Leo KL, Di Leo KM, Di Leo KN, Di Leo KO, Di Leo KP, Di Leo KQ, Di Leo KR, Di Leo KS, Di Leo KT, Di Leo KU, Di Leo KV, Di Leo KW, Di Leo KX, Di Leo KY, Di Leo KZ, Di Leo LA, Di Leo LB, Di Leo LC, Di Leo LD, Di Leo LE, Di Leo LF, Di Leo LG, Di Leo LH, Di Leo LI, Di Leo LJ, Di Leo LK, Di Leo LL, Di Leo LM, Di Leo LN, Di Leo LO, Di Leo LP, Di Leo LQ, Di Leo LR, Di Leo LS, Di Leo LT, Di Leo LU, Di Leo LV, Di Leo LW, Di Leo LX, Di Leo LY, Di Leo LZ, Di Leo MA, Di Leo MB, Di Leo MC, Di Leo MD, Di Leo ME, Di Leo MF, Di Leo MG, Di Leo MH, Di Leo MI, Di Leo MJ, Di Leo MK, Di Leo ML, Di Leo MM, Di Leo MN, Di Leo MO, Di Leo MP, Di Leo MQ, Di Leo MR, Di Leo MS, Di Leo MT, Di Leo MU, Di Leo MV, Di Leo MW, Di Leo MX, Di Leo MY, Di Leo MZ, Di Leo NA, Di Leo NB, Di Leo NC, Di Leo ND, Di Leo NE, Di Leo NF, Di Leo NG, Di Leo NH, Di Leo NI, Di Leo NJ, Di Leo NK, Di Leo NL, Di Leo NM, Di Leo NN, Di Leo NO, Di Leo NP, Di Leo NQ, Di Leo NR, Di Leo NS, Di Leo NT, Di Leo NU, Di Leo NV, Di Leo NW, Di Leo NX, Di Leo NY, Di Leo NZ, Di Leo OA, Di Leo OB, Di Leo OC, Di Leo OD, Di Leo OE, Di Leo OF, Di Leo OG, Di Leo OH, Di Leo OI, Di Leo OJ, Di Leo OK, Di Leo OL, Di Leo OM, Di Leo ON, Di Leo OO, Di Leo OP, Di Leo OQ, Di Leo OR, Di Leo OS, Di Leo OT, Di Leo OU, Di Leo OV, Di Leo OW, Di Leo OX, Di Leo OY, Di Leo OZ, Di Leo PA, Di Leo PB, Di Leo PC, Di Leo PD, Di Leo PE, Di Leo PF, Di Leo PG, Di Leo PH, Di Leo PI, Di Leo PJ, Di Leo PK, Di Leo PL, Di Leo PM, Di Leo PN, Di Leo PO, Di Leo PP, Di Leo PQ, Di Leo PR, Di Leo PS, Di Leo PT, Di Leo PU, Di Leo PV, Di Leo PW, Di Leo PX, Di Leo PY, Di Leo PZ, Di Leo QA, Di Leo QB, Di Leo QC, Di Leo QD, Di Leo QE, Di Leo QF, Di Leo QG, Di Leo QH, Di Leo QI, Di Leo QJ, Di Leo QK, Di Leo QL, Di Leo QM, Di Leo QN, Di Leo QO, Di Leo QP, Di Leo QQ, Di Leo QR, Di Leo QS, Di Leo QT, Di Leo QU, Di Leo QV, Di Leo QW, Di Leo QX, Di Leo QY, Di Leo QZ, Di Leo RA, Di Leo RB, Di Leo RC, Di Leo RD, Di Leo RE, Di Leo RF, Di Leo RG, Di Leo RH, Di Leo RI, Di Leo RJ, Di Leo RK, Di Leo RL, Di Leo RM, Di Leo RN, Di Leo RO, Di Leo RP, Di Leo RQ, Di Leo RR, Di Leo RS, Di Leo RT, Di Leo RU, Di Leo RV, Di Leo RW, Di Leo RX, Di Leo RY, Di Leo RZ, Di Leo SA, Di Leo SB, Di Leo SC, Di Leo SD, Di Leo SE, Di Leo SF, Di Leo SG, Di Leo SH, Di Leo SI, Di Leo SJ, Di Leo SK, Di Leo SL, Di Leo SM, Di Leo SN, Di Leo SO, Di Leo SP, Di Leo SQ, Di Leo SR, Di Leo SS, Di Leo ST, Di Leo SU, Di Leo SV, Di Leo SW, Di Leo SX, Di Leo SY, Di Leo SZ, Di Leo TA, Di Leo TB, Di Leo TC, Di Leo TD, Di Leo TE, Di Leo TF, Di Leo TG, Di Leo TH, Di Leo TI, Di Leo TJ, Di Leo TK, Di Leo TL, Di Leo TM, Di Leo TN, Di Leo TO, Di Leo TP, Di Leo TQ, Di Leo TR, Di Leo TS, Di Leo TT, Di Leo TU, Di Leo TV, Di Leo TW, Di Leo TX, Di Leo TY, Di Leo TZ, Di Leo UA, Di Leo UB, Di Leo UC, Di Leo UD, Di Leo UE, Di Leo UF, Di Leo UG, Di Leo UH, Di Leo UI, Di Leo UJ, Di Leo UK, Di Leo UL, Di Leo UM, Di Leo UN, Di Leo UO, Di Leo UP, Di Leo UQ, Di Leo UR, Di Leo US, Di Leo UT, Di Leo UU, Di Leo UV, Di Leo UW, Di Leo UX, Di Leo UY, Di Leo UZ, Di Leo VA, Di Leo VB, Di Leo VC, Di Leo VD, Di Leo VE, Di Leo VF, Di Leo VG, Di Leo VH, Di Leo VI, Di Leo VJ, Di Leo VK, Di Leo VL, Di Leo VM, Di Leo VN, Di Leo VO, Di Leo VP, Di Leo VQ, Di Leo VR, Di Leo VS, Di Leo VT, Di Leo VU, Di Leo VV, Di Leo VW, Di Leo VX, Di Leo VY, Di Leo VZ, Di Leo WA, Di Leo WB, Di Leo WC, Di Leo WD, Di Leo WE, Di Leo WF, Di Leo WG, Di Leo WH, Di Leo WI, Di Leo WJ, Di Leo WK, Di Leo WL, Di Leo WM, Di Leo WN, Di Leo WO, Di Leo WP, Di Leo WQ, Di Leo WR, Di Leo WS, Di Leo WT, Di Leo WU, Di Leo WV, Di Leo WW, Di Leo WX, Di Leo WY, Di Leo WZ, Di Leo XA, Di Leo XB, Di Leo XC, Di Leo XD, Di Leo XE, Di Leo XF, Di Leo XG, Di Leo XH, Di Leo XI, Di Leo XJ, Di Leo XK, Di Leo XL, Di Leo XM, Di Leo XN, Di Leo XO, Di Leo XP, Di Leo XQ, Di Leo XR, Di Leo XS, Di Leo XT, Di Leo XU, Di Leo XV, Di Leo XW, Di Leo XX, Di Leo XY, Di Leo XZ, Di Leo YA, Di Leo YB, Di Leo YC, Di Leo YD, Di Leo YE, Di Leo YF, Di Leo YG, Di Leo YH, Di Leo YI, Di Leo YJ, Di Leo YK, Di Leo YL, Di Leo YM, Di Leo YN, Di Leo YO, Di Leo YP, Di Leo YQ, Di Leo YR, Di Leo YS, Di Leo YT, Di Leo YU, Di Leo YV, Di Leo YW, Di Leo YX, Di Leo YY, Di Leo YZ, Di Leo ZA, Di Leo ZB, Di Leo ZC, Di Leo ZD, Di Leo ZE, Di Leo ZF, Di Leo ZG, Di Leo ZH, Di Leo ZI, Di Leo ZJ, Di Leo ZK, Di Leo ZL, Di Leo ZM, Di Leo ZN, Di Leo ZO, Di Leo ZP, Di Leo ZQ, Di Leo ZR, Di Leo ZS, Di Leo ZT, Di Leo ZU, Di Leo ZV, Di Leo ZW, Di Leo ZX, Di Leo ZY, Di Leo ZZ
- Raziskava primer-kontrola (127 bolnic zdravljenih s tamoksifenom, ki so utrpel venske trombembolizme proti 254 bolnicam na tamoksifenu, ki trombembolizmov niso utrpel)
  - Vključene bolnice iz 34 inštitucij CALGB
  - Pojavnost Faktor V Leiden mutacije: 18.5% vs. 4.8% (OR=4.66, p<0.001)

### Factor V Leiden Mutation and Thromboembolism Risk in Women Receiving Adjuvant Tamoxifen for Breast Cancer

Judy F. Garber, Susan Halebs, Sara M. Tolaney, Ellen Kaplan, Laura Archer, James N. Atkins, Stephen J.ogg, Charles I. Singria, Lynn D'Esposito, E. Leslie M. Paskett, Gretchen Kautzsch, Jochen Drouot, Anthony S.ultz, Eric Winer, Elia Lemin, Navee Shattell, Nancy Beniner, for the Cancer and Leukemia Group B

**Table 4.** Logistic regression modeling the probability of the risk of thromboembolism among breast cancer patients taking adjuvant tamoxifen\*

Variable	OR (95% CI)	P†
<b>Factor V Leiden mutation</b>		
Yes vs no	4.73 (2.10 to 10.68)	<.001
<b>Prior history of clot</b>		
Yes vs no	3.05 (1.18 to 7.87)	.021
<b>Family history of clot</b>		
Yes vs no	2.06 (1.04 to 4.11)	.040
Unknown vs no	1.34 (0.67 to 2.66)	.411
<b>Smoking status</b>		
Yes vs no	2.97 (1.34 to 6.56)	.007
Unknown vs no	0.37 (0.07 to 1.87)	.230

### Sočasna uporaba tamoksifena in varfarina

- Sočasna uporaba tamoksifena in varfarina lahko poveča tveganje za krvavitve
  - v literaturi poročajo o 31 bolnicah, ki so prejemale to kombinacijo, od teh je 8 imelo komplikacije s krvavitvami
- Točen mehanizem interakcije ni povsem povsem jasen, možna je inhibicija CYP2C9 s tamoksifenom

Givens, Ann Pharmacotherapy, 2009

### HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ARIMDEX safely and effectively. See full prescribing information for ARIMDEX.

**ARIMDEX® (anastrozole) tablet for oral use**

**Initial U.S. Approval: 1995**

#### Ischemic Cardiovascular Events

Between treatment arms in the overall population of 6186 patients, there was no statistical difference in ischemic cardiovascular events (4% ARIMDEX vs. 3% tamoxifen).

In women with pre-existing ischemic heart disease (465/6186 (7.5%)), the incidence of ischemic cardiovascular events was 17% in patients on ARIMDEX and 10% in patients on tamoxifen. In this patient population, angina pectoris was reported in 25/216 (11.6%) patients receiving ARIMDEX and 13/249 (5.2%) patients receiving tamoxifen; myocardial infarction was reported in 2/216 (0.9%) patients receiving ARIMDEX and 8/249 (3.2%) patients receiving tamoxifen.

Drugs@FDA

### Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

Estan Azpil, Bostjan Suruga, Seta Fritula, Lindsev Carlsson, Alberto Durini

- Metaanaliza publiciranih izsledkov raziskav, ki so primerjale zaviralce aromataze s tamoksifenom v adjuvantnem zdravljenju raka dojk
- Vključeni izsledki 7 raziskav, ki so vključevale 30,027 bolnic

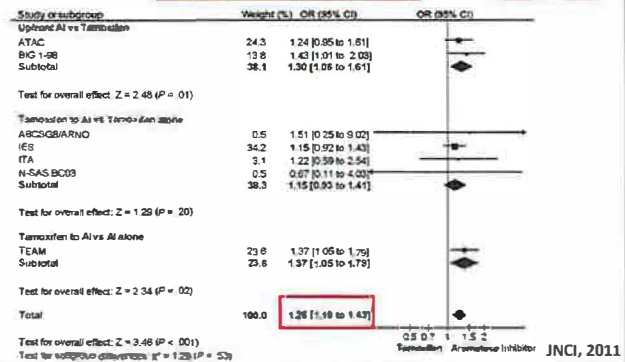
JNCI, 2011

## Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

E. I. Amis, B. S. Sengup, S. N. Naidu, L. Lindsay, C. G. Orsini, A. B. Orsini

### Kardiovaskularni dogodki

NNH=132

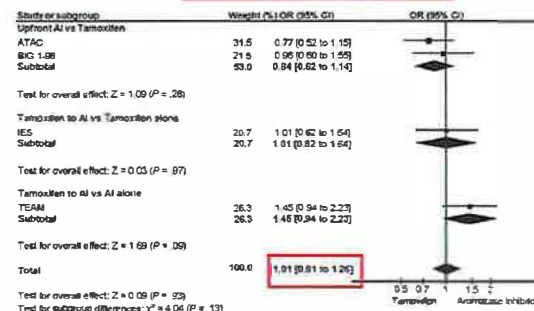


JNCI, 2011

## Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

E. I. Amis, B. S. Sengup, S. N. Naidu, L. Lindsay, C. G. Orsini, A. B. Orsini

### Cerebrovaskularni dogodki



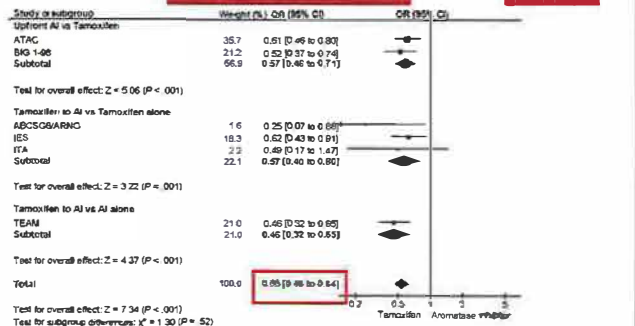
JNCI, 2011

## Toxicity of Adjuvant Endocrine Therapy in Postmenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

E. I. Amis, B. S. Sengup, S. N. Naidu, L. Lindsay, C. G. Orsini, A. B. Orsini

### Venski tromboembolizmi

NNH=79



JNCI, 2011

## Zakaj bi zaviralci aromataze lahko povečali tveganje za pojav kardiovaskularnih dogodkov?

- Hiperholesterolemija
  - Daljše kot je zdravljenje z zaviralcem aromataze, večje je tveganje za pojav hiperholesterolemije
- Aromataza je prisotna tudi v endotelu in gladkih mišičah žil
  - Inhibicija aromataze zmanjša produkcijo NO v žilni steni

### Association of Aromatase Inhibitors With Coronary Heart Disease in Women With Early Breast Cancer

B. Seruga,<sup>1</sup> V. Zadnik,<sup>2</sup> C. Grasic Kuhar,<sup>1</sup> T. Marinko,<sup>3</sup> T. Cufer,<sup>4</sup> B. Zakotnik,<sup>1</sup> D. Zorman,<sup>5</sup> A. Ocana,<sup>6</sup> and E. Amir<sup>7</sup>

- observacijska (populacijska) raziskava
- vključene slovenske bolnice z rakom dojk zdravljene s hormonsko terapijo, ki so v obdobju od 2004-2010 zaradi kakršnegakoli vzroka imele opravljeno koronarografijo (n=74)
- Cilj raziskave je bil ugotoviti ali imajo bolnice, ki prejemajo zaviralce aromataze večje tveganje, da bodo imele opravljeno koronarografijo zaradi ishemičnih srčnih dogodkov kot tiste, ki so bile zdravljene s tamoxifenom

Cancer Investigation, 2014

### Association of Aromatase Inhibitors With Coronary Heart Disease in Women With Early Breast Cancer

B. Seruga,<sup>1</sup> V. Zadnik,<sup>2</sup> C. Grasic Kuhar,<sup>1</sup> T. Marinko,<sup>3</sup> T. Cufer,<sup>4</sup> B. Zakotnik,<sup>1</sup> D. Zorman,<sup>5</sup> A. Ocana,<sup>6</sup> and E. Amir<sup>7</sup>

- Neodvisni napovedni dejavniki za ishemični srčni dogodek ugotovljen med koronarografijo:
  - Uporaba zaviralcev aromataze (HR 3.23, p=0.01)
  - Sladkorna bolezen (HR 3.0, p=0.05)
  - Predhodni miokardni infarkt (HR 4.14, p=0.03)

## Zaključki

- Estrogen ima številne učinke na krvnožilni sistem, zato je ob hormonski terapiji raka dojk pričakovati posledice
- Tamoksifen poveča tveganje za venske tromboembolizme in cerebrovaskularno bolezen, ne poveča pa tveganja za kardiovaskularne dogodke
- Zaviralci aromataze v primerjavi s tamoksifenom zvečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke
- Ob predpisovanju hormonske terapije je potrebno dobro pretehtati morebitne neželene učinke, ki jih s tem zdravljenjem lahko povzročimo.



## LAJŠANJE GINEKOLOŠKIH NEŽELJENIH UČINKOV PRI HORMONSKEM ZDRAVLJENJU RAKA DOJK

Sonja Bebar, dr. med

## HORMONSKO ZDRAVLJENJE RAKA DOJKE

SERM (selectiv estrogen receptor modulator)

- ☐ Tamoksifen
- ☐ Nesteroidni antiestrogen
- ☐ Blokator estrogenskih receptorjev

AROMATAZNI INHIBITORJI

- ☐ Anastrozol, eksamestan, letrozol
- ☐ Preprečujejo tvorbo estrogena

- ☐ Adjuvantno zdravljenje raka dojke, NSABP B14
- ☐ Zdravljenje metastatskega raka dojke

## STRANSKI UČINKI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA TAMOKSIFEN

POGOSTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vročinski valovi, nočno potenje</li> <li>• Nožnični izcedek</li> <li>• Suha nožnica</li> <li>• Neredne krvavitve</li> </ul>
MANJ POGOSTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motnje spolnosti</li> </ul>
REDKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Globoka venska tromboza</li> <li>• Pljučna embolija</li> <li>• Izguba kostnine (premenopavzne)</li> <li>• Endometrijski karcinom (postmenopavzne)</li> <li>• Katarakta</li> <li>• MI</li> </ul>

## STRANSKI UČINKI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA AROMATAZNI INHIBITORJI

POGOSTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vročinski valovi, nočno potenje</li> <li>• Bolečine v sklepih in mišicah</li> <li>• Izguba kostnine, osteoporozna</li> <li>• Suha nožnica</li> </ul>
REDKI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrom karpalnega kanala</li> <li>• Tanki lasje</li> <li>• Kardialne težave</li> <li>• Visok krvni pritisk</li> <li>• Povišan holesterol</li> <li>• Motnje razpoloženja</li> <li>• Depresija</li> </ul>

## STRANSKI UČINKI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA

- ☐ **Menopavzne težave** - vročinski valovi
  - nočno potenje
  - palpitacije
  - motnje razpoloženja
  - izcedek iz noznice
  - glavoboli
  - krvavitve
  - ↓ libida
- ☐ Spremembe na maternici in jajnikih
- ☐ Endometrijski karcinom
- ☐ Slabosti
- ☐ Depresija
- ☐ Večja telesna teža

## STRANSKI UČINKI HORMONSKEGA ZDRAVLJENJA

- ☐ Pljučna embolija
- ☐ Globoka venska tromboza
- ☐ Možganska kap
- ☐ Katarakta
- ☐ Osteoporoza

## Side Effects of Endocrine Therapy Adjunct Hormonal Treatment of Breast Cancer: Weighing the Side Effects

- |                      |                    |               |
|----------------------|--------------------|---------------|
| ↓ Arthralgia/myalgia | Neurocognition?    | ↓ DVT, CVA    |
| ↓ Hyperlipidemia     | Sexual function?   | ↓ Uterin CA   |
| ↓ Osteoporosis risk  | Cardiovascular Dz? | ↓ Hot flashes |

Tamoxifen

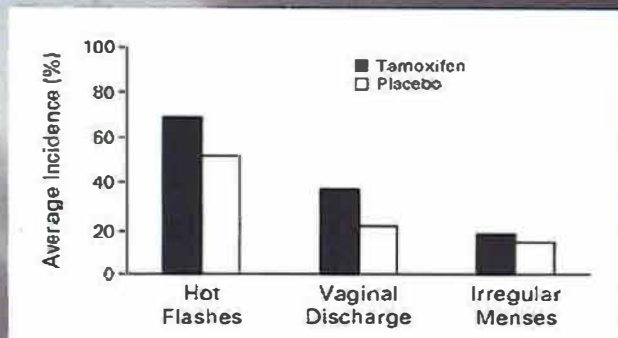


Aromatase  
Inhibitors

## VAZOMOTORNI SIMPTOMI VROČINSKI VALOVI, NOČNO POTENJE

- ☐ Nenaden, intenziven občutek vročine v področju zgornjega dela trupa in obraza ali glave
- ☐ Lahko se pojavi tudi pospešeno bitje srca, potenje, občutek slabosti ali nemoči, glavobol,
- ☐ Variirajo v času trajanja, intenziteti in pogostosti
- ☐ Pogostejši so zgodaj dopoldne in pozno popoldne
- ☐ Intenzivnejši so pri 10 - 15% žensk, pojavljajo se pri ¾ žensk v perimenopavznem obdobju
- ☐ Pri terapiji s tamoxifenom se pojavljajo v 50 - 75%

Average Incidence of Hot Flashes, Vaginal Discharge, and Irregular Menses in Women Treated with Tamoxifen or Placebo in National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trials B-24 and P1.



Keenan CL, Beebe D, H. Engl J Med. 2001;344:1997-2006.

NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

## Lajšanje težav

- ▣ Izogibamo se znanin sprožilcem kot so alkohol, kofein, kajenje, začinjena hrana, vroči prostori
- ▣ Priporočljiva je nošnja bombažnih oblačil, ne sintetičnih oziroma umetnih materialov
- ▣ Uživanje zadostnih količin tekočine
- ▣ Hladno bivalno okolje
- ▣ Zadostna fizična aktivnost
- ▣ Relaksacijske tehnike (joga, meditacija, masaža, dihalne vaje)
- ▣ Akupunktura
- ▣ Sprememba prehrane
- ▣ Zmanjšanje telesne teže



## Lajšanje težav

- ▣ Vitamin E (800 IU dnevno)?
- ▣ Klonidin,  $\alpha$  adrenergični agonist, antihipertenziv
- ▣ Cabapentin
- ▣ Antidepresivi (SSRI)
- ▣ Rastlinski preparati (izoflavoni-soja proteini, rdeča detelja, grozdnata svetlika, svetlin, ginseng)



## Suha nožnica

- ▣ AI, tamoksifen
- ▣ ↓ E povzroči tanjšanje sluznice nožnice
- ▣ Zmanjša se tvorba sluzi
- ▣ Nožnica postane suha in manj elastična
- ▣ Boleči spolni odnosi
- ▣ Pogostejša vaginalna vnetja
- ▣ Pogostejša vnetja mehurja

## Lajšanje težav

- ❑ Lubrikanti na vodni osnovi
- ❑ Vlažilci sluznice
- ❑ Izogibanje dražečih mil in gelov za tuširanje
- ❑ Preprečevanje vaginalnih in urinarnih infektov



## Vagifem?

- ❑ Preparat s topičnim vaginalnim estrogenom za lajšanje atrofičnega vaginitisa
- ❑ Signifikantno poveča nivo serumskega estrogena po dveh tednih uporabe

Čas	Koncentracija serumskega E <sub>2</sub> pmol/l
Bazično	3 (3 - 7,4)
2 tedna	72 (3 - 232)
4 tedne	16 (3 - 40)
7 - 10 tednov	17 (3 - 219)

Kimball A, Chivers M, Redbird E et al. Changes in vaginal estradiol exposure to the circulation during the postmenopausal treatment with vaginal A1. Ann Oncol 2006

## Povečan izcedek iz nožnice

- ❑ Obilnejši izcedek, ki je spremenjen po barvi, vonju, konsistenci
- ❑ Pogostejši pri tamoksifenu
- ❑ Uporaba blagih mil in tople vode pri umivanju
- ❑ Intimna mila, vaginalni spreji ali dezodoranti poslabšajo stanje
- ❑ Priporočljivo bombažno in udobno spodnje perilo

## MATERNICA, JAJČNIKI tamoksifen

### PREMENOPAVZNE

- ❑ Menstrualne motnje
- ❑ Ovarijske ciste
- ❑ Endometriski polipi
- ❑ Hitrejša rast miomov

### POSTMENOPAVZNE

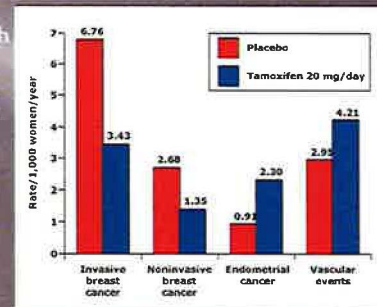
- ❑ Endometrijska priliferacija
- ❑ Polipi
- ❑ Hiperplazija
- ❑ Krvavitve
- ❑ Ovarijske ciste
- ❑ Endometrijski karcinom

## Endometrijski karcinom

- 2 - 2,5x večje tveganje za nastanek endometrijskega karcinoma pri zdravljenju s tamoksifenom v prvem in drugem letu
- RR se po petih letih poveča za 4x
- Velja za postmenopavzno obdobje, pri premenopavzalnih uporabnicah je tveganje za nastanek tega raka minimalno povečano
- Prvi znak bolezni je krvavitev iz nožnice, potrebna je abrazija
- Običajno gre za zgodnji stadij bolezni in dobro diferenciran karcinom (G1)
- Zdravljenje je kirurško.
- Prognosa je dobra

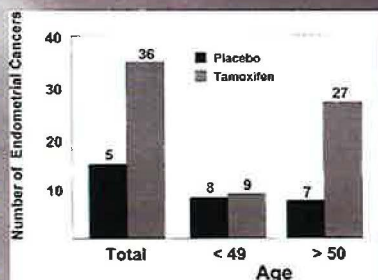
## Breast Cancer Prevention Trial

- Več endometrijskih rakov
- Več žilnih bolezni
- Manj karcinoma dojke



Fisher et al, 1998

## Endometrijski karcinom in tamoksifen



The incidence of endometrial cancers screened for in women during the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project tamoxifen prevention trial P-1. The increased incidence of endometrial cancer was seen primarily in postmenopausal patients. (Adapted from Fisher B, Costantino JP, Wickersham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer. J Natl Cancer Inst 90:137, 1998.)

## ACOG priporočila

- Obstetrics & Gynecology, June 2014
- Informiranje bolne na tamoksifenu o večjem tveganju za nastanek endometrijskega karcinoma je pomembno
- Redni ginekološki pregledi v skladu s priporočili
- Pri pojavu krvavega izcedka, spottinga ali krvavitvi iz nožnice je potrebna diagnostična obdelava (abrazija, histeroskopija)
- Skrining z vaginalnim UZ in merjenjem debeline endometrija je pri asimptomatskih ženskah neúčinkovit in nepotreben
- Znané endometrijske polipe je pred uvedbo HI priporočljivo odstraniti
- Endometrijska hiperplazija je indikacija za kirurško odstranitev maternice
- Pri potrjenem endometrijskem karcinomu je potreben enak kirurški poseg kot je tudi sicer predviden pri zdravljenju te bolezni

## Uporaba antidepresivov pri lajšanju menopavznih težav med hormonskim zdravljenjem raka dojk

doc.dr. Brigita Novak Šarotar, dr.med.  
Univerzitetna psihiatrična klinika

Pomladno strokovno srečanje Združenja za senologijo 2015  
*Obvladovanje neželenih učinkov hormonskega zdravljenja raka dojk*

11.6.2015

## Kriza

porušenje emocionalnega ravnotežja zaradi izgube ali grožnje  
pred izgubo, presežene so posameznikove zmožnosti  
obvladovanja

KRINEIN (grško) ločiti se/od običajnega

### Razvojne krize

- življenjski ciklusi
- adolescenca
- osamosvojitve
- nastop službe
- ustvarjanje družine
- odhod otrok od doma
- klimakterij
- upokojitve

### Travmatske krize

- naključne
- nepredvidljive
- različni dogodki ali doživetja, ki nosijo v sebi izgubo ali grožnjo pred izgubo

### SIMPTOMI KRIZNEGA STANJA

- anksioznost, nemoč, jeza, nemir
- zmedenost
- regres, naraščajoča osamljenost
- nihanje razpoloženja, motnje spanja in apetita
- usmerjena pozornost
- spremenjena časovna perspektiva
- povečana sugestibilnost
- preplavljenost z informacijami
  
- ♦ samomor!

## Polovica bolnikov z rakom ima spremljajočo psihiatrično motnjo

Grassi 1996, Fann 2008, Burgin 2005, Melwert 2014

- prilagoditvena motnja 30%
- akutna stresna motnja
- posttravmatska stresna motnja 11-22%
- panična motnja
- generalizirana anksiozna motnja 4%
- depresivne motnje 13-20%
- posledica malignoma (tumorji centralnega živčnega sistema, hormonsko aktivni tumorji itn.)
- somatski zapleti - elektrolitsko neravnovesje, virusne encefalopatije, uremija
- stranski učinek zdravljenja (citostatiki, kortikosteroidi, analgetiki)
- samomor
- kancerofobija

## Interakcija tamoksifen - antidepresivi

- Tamoksifen se uporablja v zdravljenju hormonsko odvisnega raka dojke.
- Je predzdravilo, ki se s pomočjo jetrnega citokromnega sistema CYP2D6 presnovi v aktivne presnovke z močnim anti-estrogenskim učinkom.
- Zmanjšana oz. odsotna aktivnost CYP2D6, ki je lahko podedovana in/ali posledica jemanja zaviralcev CYP2D6, lahko vodi v slabši izhod boleznih pri ženskah z rakom dojke, ki so zdravljene s tamoksifenom.
- Med zdravili, ki so lahko močni zaviralci CYP2D6 in se še posebej pogosto predpisujejo ženskam z rakom dojke, so antidepresivi.

## Antidepresivi

### Reverzibilni inhibitorji MAO (RIMA)

- moklobemid (Aurorix)

### Triciklični antidepresivi (TCA)

- amitriptilin (Amyzol)
- maprotilin (Ladomil)
- doksepin (Sinequan)
- klomipramin (Anafranil)
- trazodon (Trittico)

### Selektivni inhibitorji ponovnega prevzema serotonina (SSRI)

- fluoksetin (Prozac)
- sertralini (Zoloft, Asentra, Mapron)
- citalopram (Cipramil)
- escitalopram (Cipra ex, Ecytara)
- paroksetin (Seroxat, Paroxat)

### Povečanje ponovnega prevzema serotonina

- tianeptin (Coaxil)

### Selektivni inhibitorji ponovnega prevzema noradrenalina (NARI)

- reboksetin (Edronax)

### Noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (NaSSA)

- mirtazapin (Mirzaten)
- mianserin (Tolvon)

### Inhibitorji ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI)

- venlafaksin (Efectin, Alventa)
- duloksetin (Cymbalta)

### Inhibitorji ponovnega prevzema noradrenalina in dopamina (NDRI)

- bupropion (Wellbutrin)

### Melatonergični

- agomelatin (Vaklozan)

## Pri bolnicah z rakom dojke so antidepresivi najverjetneje najpogosteje predpisani zaviralci CYP2D6.

### Reverzibilni inhibitorji MAO (RIMA)

- moklobemid (Aurorix)

### Triciklični antidepresivi (TCA)

- amitriptilin (Amyzol)
- maprotilin (Ladomil)
- doksepin (Sinequan)
- klomipramin (Anafranil)
- trazodon (Trittico)

### Selektivni inhibitorji ponovnega prevzema serotonina (SSRI)

- fluoksetin (Prozac, Fodiss, Fluvial, Portal)
- sertralini (Zoloft, Asentra, Mapron)
- citalopram (Cipramil, Citalon, Citalox)
- escitalopram (Cipralox, Ecytara, Equores)
- paroksetin (Seroxat, Paroxat, Pilsii)

### Povečanje ponovnega prevzema serotonina

- tianeptin (Coaxil)

### Selektivni inhibitorji ponovnega prevzema noradrenalina (NARI)

- reboksetin (Edronax)

### Noradrenergični in selektivni serotoninergični antidepresivi (NaSSA)

- mirtazapin (Mirzaten)
- mianserin (Tolvon)

### Inhibitorji ponovnega prevzema serotonina in noradrenalina (SNRI)

- venlafaksin (Efectin, Alventa)
- duloksetin (Cymbalta)

### Inhibitorji ponovnega prevzema noradrenalina in dopamina (NDRI)

- bupropion (Wellbutrin)

### Melatonergični

- agomelatin (Valdoxan)

- Dieudonne AS et al: How often did Belgian physicians co-prescribe tamoxifen with strong CYP2D6 inhibitors over the last 6 years? Acta Clin Belg. 2014 Jan-Feb;69(1):47-52
- Carvalho AH et al: Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials. Cancer Treat Rev. 2014 Apr;40(3):349-55.
- De Berardis D et al: Successful use of agomelatine in the treatment of major depression in a woman taking tamoxifen: a case report. Clin Neuropharmacol. 2014 Jan-Feb;37(1):31-3
- Kelly CM et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ. 2010;340.
- Chittaranjan A. Breast Cancer and Antidepressant Use. J Clin Psychiatry 2012;73(9).

## Zaključek

- Pri ženskah z rakom dojke je priporočljivo izogibanje sočasnemu predpisovanju tamoksifena in močnih zaviralcev encima CYP2D6, saj le to lahko zmanjša učinkovitost tamoksifena.
- Ob prvi epizodi anksiozne oz. depresivne motnje ženskam zdravljenim s tamoksifenom ne uvajamo močnih zaviralcev CYP2D6: paroksetina, fluoksetina, bupropiona in duloksetina. Priporočena je izbira venlafaksina, escitaloprama ali mirtazapina, varna pa sta verjetno tudi citalopram in sertralin.
- V primeru, da se je močnim zaviralcem CYP2D6 nemogoče izogniti, je potrebno razmisliti o zamenjavi tamoksifena z zaviralci aromataze v kolikor le ti niso kontraindicirani.

**Hvala za pozornost!**



## Lajšanje neželenih učinkov hormonskega zdravljenja z akupunkturo

Mojca Gašperin, dr. med.,  
Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativni strok, Onkološki inštitut

## Uvod

- ▶ Zdravljenje raka dojke privede do prezgodnje menopavze in z njo povezanih težav
- ▶ Od teh so najpogostejši vročinski oblivi
  - ▶ Patofiziologija vročinskih oblivov ni v celoti pojasnjena
  - ▶ V osnovi gre za nestabilnost termoregulatornega centra v hipotalamusu.
  - ▶ Drugi ali pridruženi mehanizem pa je preko centralnih alfa 2 adrenergičnih receptorjev, ki regulirajo vazodilatacijo v koži in potenje.

## Nehormonsko lajšanje menopavznih simptomov

### Medikamentozno

- ▶ klonidin,
- ▶ metildopa,
- ▶ gabapentin,
- ▶ vitamin E,
- ▶ antidepresivi (SSRI in SNRI)

### Nemedikamentozno

- ▶ akupunktura,
- ▶ meditacija,
- ▶ joga,
- ▶ ajurveda,
- ▶ aromaterapija
- ▶ hipnoza itd

## Akupunktura

- ▶ Akupunktura je danes uveljavljena in vedno pogosteje uporabljena komplementarna metoda

- ▶ Definicija komplementarne, alternativne in integrativne medicine.



## Kako akupunktura deluje

### ▶ Zahodni pogled:

- ▶ spremenjeni nivoji endorfinov
- ▶ nevrottransmiterjev
- ▶ funkcionalni MRI

### ▶ Izvorna ideja:

- ▶ **podprta z filozofskimi temelji , iz katerih izhaja kitajska tradicionalna medicina**



## Kitajska tradicionalna medicina (KTM)

### ▶ ZKTM ne zdravimo simptomov, zdravimo človeka

- ▶ Po taoistični filozofiji je energija veselja v nenehnem dinamičnem ravnovesju in to velja tudi za človeka.
- ▶ Njegovi notranji organi in njim pridružene funkcije so v nenehnem ravnovesju in energija notranjih organov se projicira na površini telesa v določenih energetskih poteh, meridianih.
- ▶ Z zabadanjem iglic v določene točke na teh meridianih poskušamo vzpostaviti nazaj porušeno ravnovesje.

### ▶ Pristop k zdravljenju je celosten



## Kako poteka zdravljenje

### ▶ Na Onkološkem inštitutu izvajamo akupunkturo v okviru protibolečinske terapije.

- ▶ Bolnice večinoma napotijo onkologi, nekatere nas poiščejo tudi same.
- ▶ Najprej opravimo pogovor, kjer se osredotočimo na potek zdravljenja, terapijo, ki jo prejemajo, domače in socialno okolje in seveda na simptome ( oblivi, nespečnost, tesnoba, zmanjšana sposobnost koncentracije, palpitacije , bolečine )
- ▶ Eno zdravljenje obsega 10 obiskov dvakrat tedensko. Po vstavitvi iglic bolnice ležijo pol ure.

### ▶ Rezultati se pokažejo šele proti koncu terapij ali kasneje, potrebna je potrpežljivost.



## Kontraindikacije in zapleti

### ▶ Absolutnih kontraindikacij praktično ni.

- ▶ Ne zabadamo iglic v področje kjer je infekt, rana, maligna rast.
- ▶ Ne zabadamo iglic v roko, kjer je bila limfadenektomija.
- ▶ Če so zaradi KT zelo znižani trombociti ali levkociti, terapijo odložimo.

### ▶ Možni zapleti

- ▶ Hematom ali bolečina na mestu vboda iglice, alergija
- ▶ Sistemski so možno prehodno poslabšanje simptomov ali utrujenost.



## Rezultati

- ▶ **Na leto z akupunkturo zdravimo okoli 120 bolnic**
  - ▶ doslej rezultatov nismo sistematično spremljali,
  - ▶ potreben je vprašalnik in sledenje čez nekaj mesecev, da bi bili rezultati primerljivi.
- ▶ **Glede na to, da se dve tretjini redno vračata po približno pol leta, kolikor naj bi pričakovano trajal učinek zdravljenja, pa je vsaj pri njih znatno olajšanje potrjeno.**



## Zaključek

- ▶ **Akupunktura je pri bolnicah s karcinomom dojke primerna in uspešna metoda za lajšanje z zdravljenjem povzročenih menopavznih simptomov.**
- ▶ **Pristop k zdravljenju je celosten**
  - ▶ vzpostavim osebni kontakt, spodbuda k zdravemu življenjskemu slogu (zdrava prehrana, gibanje, opustitev kajenja).
- ▶ **Veseli nas, da lahko akupunkturo kot komplementarno metodo izvajamo na Onkološkem inštitutu.**



1000

1000

1000

1000

1000