



Karolinska
Institutet

Biverkningar av antihormonbehandling

Alexios Matikas

Docent, Överläkare

Bröstcentrum, Karolinska Universitetssjukhuset

VAD ÄR ANTIORMONBEHANDLING?

Historiska aspekter

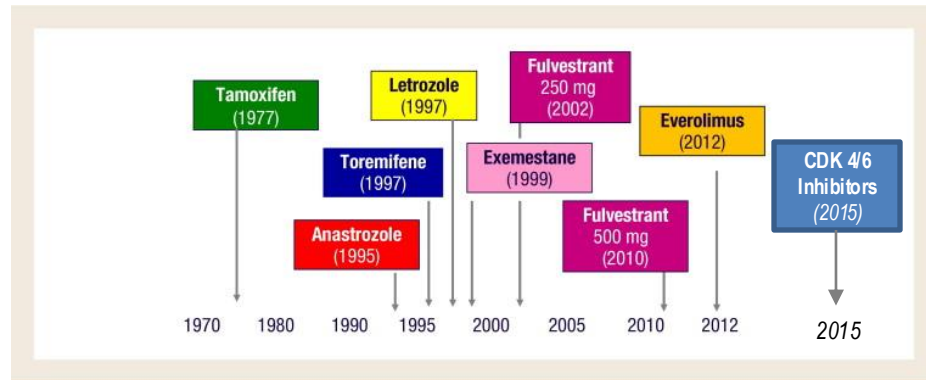
ON THE TREATMENT OF INOPERABLE CASES OF CARCINOMA OF THE MAMMA: SUGGESTIONS FOR A NEW METHOD OF TREATMENT, WITH ILLUSTRATIVE CASES.¹

By GEORGE THOMAS BEATSON, M.D. EDIN.,
SURGEON TO THE GLASGOW CANCER HOSPITAL; ASSISTANT SURGEON
GLASGOW WESTERN INFIRMARY; AND EXAMINER IN SURGERY
TO THE UNIVERSITY OF EDINBURGH.

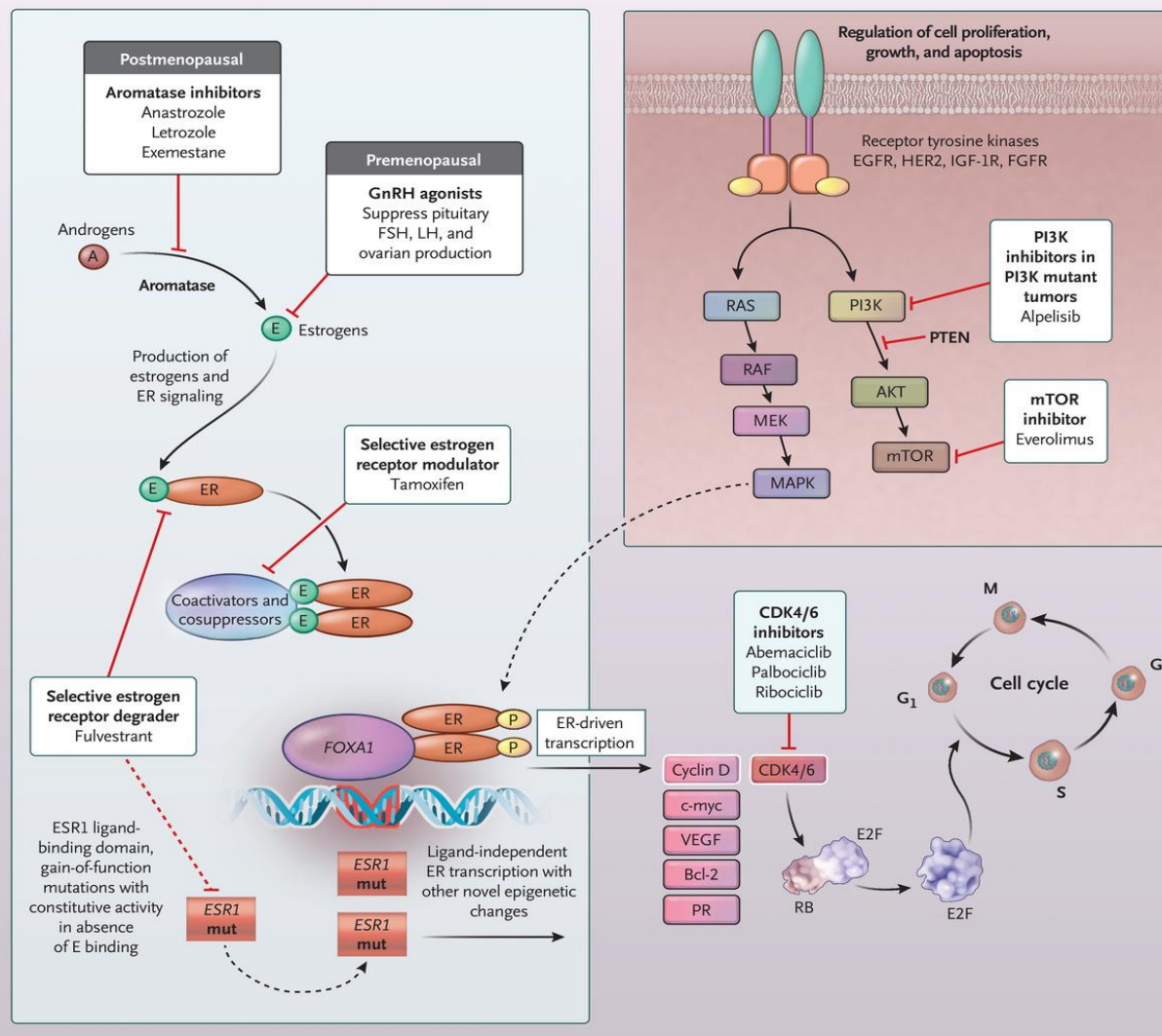
(Concluded from page 167).

THE next case that I wish to bring under notice is that of a married woman aged forty years, with no family, who was admitted to the Glasgow Cancer Hospital on Sept. 2nd, 1895, suffering from a large tumour of the right mamma. It had existed to the patient's knowledge for five and a half years and had not been operated on. Her family history was satisfactory, and personally she had been a very healthy woman all her life. She began to menstruate at thirteen years of age and the menses still continue. At present they come every three weeks. The account she gave of the appearance of the tumour was that it followed an injury five and a half years ago, that at first it grew very slowly,

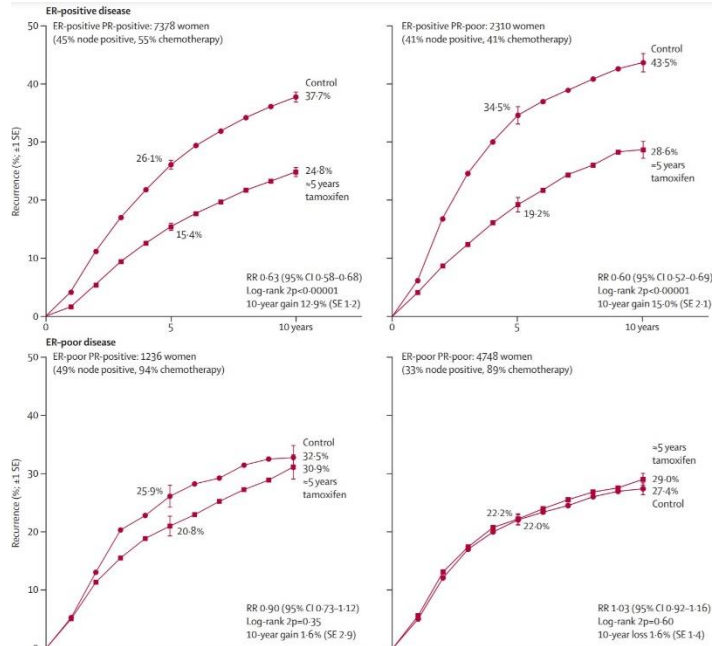
To recapitulate, I would urge the following points:—
1. That there seems evidence of the ovaries and testicle having control in the human body over local proliferations of epithelium. 2. That the removal of the tubes and ovaries has effect on the local proliferation of epithelium which occurs in carcinoma of the mamma and helps on the tendency carcinoma naturally has to fatty degeneration. 3. That this effect is best seen in cases of carcinoma in young people, a class of case where local removal of the disease is often unsatisfactory.



1. Perou C et al. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
2. Sørlie T et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869-74



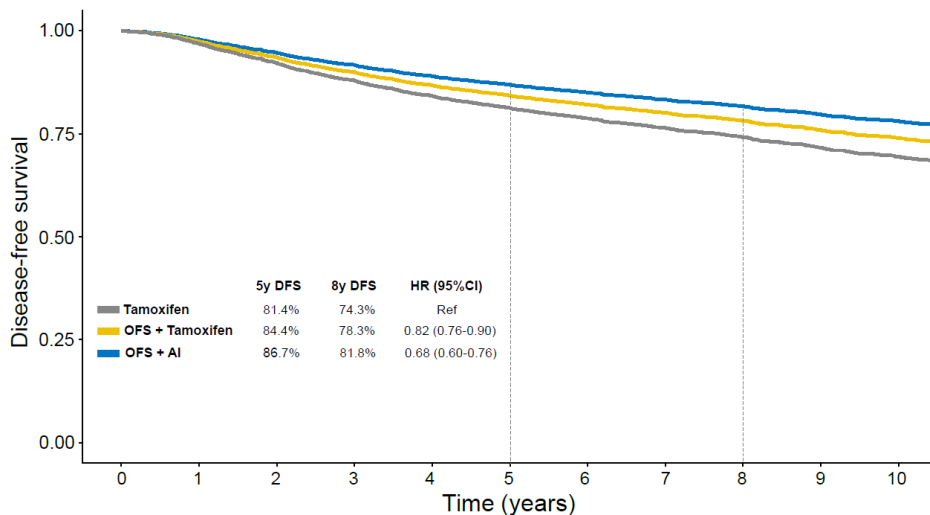
Varför behandlar vi med postoperativ antihormonbehandling?



- Sedan 80-talet har studier visat att tamoxifen förbättrar överlevnaden efter bröstcancerkirurgi
- Effekt endast hos patienter med hormonkänslig (estrogenreceptor positiv) bröstcancer, cirka **70%** av alla bröstcancrar

Successiv eskalering av antihormonbehandling

c)

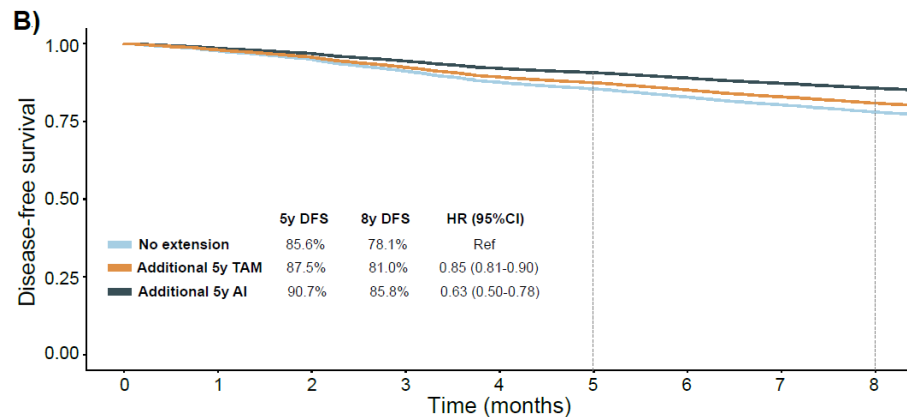


- Aromatashämmare är effektivare (och giftigare) än tamoxifen
- Aromatashämmare kräver mycket låg estrogen i kroppen – kombineras med spruta Zoladex hos unga kvinnor

Varför förlängd antihormonbehandling?

Table 1. Association of Tumor Size and Nodal Status and Grade with the Risk of Distant Recurrence in Years 5 to <10 and in Years 10 to 20.*

Variable	Women Who Were Event-free at 5 Yr		Annual Rate of Distant Recurrence		Cumulative Risk from 5 Yr to 20 Yr
	Total	Chemotherapy Scheduled	5 to <10 Yr	10 to 20 Yr	
	<i>no.</i>	<i>no. (%)</i>	<i>percent</i>		
Nodal involvement					
N0	28,847	9,136 (32)	1.0	1.1	15
N1–3	25,292	17,280 (68)	1.9	1.7	23
N4–9	8,784	6,664 (76)	3.9	2.8	38
Tumor diameter in N0 only					
T1a or T1b: ≤1.0 cm	5,527	910 (16)	0.5	0.8	10
T1c: 1.1–2.0 cm	13,875	4,034 (29)	0.8	1.1	14
T2: 2.1–3.0 cm	6,700	2,859 (43)	1.5	1.4	19
T2: 3.1–5.0 cm	2,745	1,333 (49)	1.7	1.4	20
Tumor grade in T1N0 only					
Low	3,524	401 (11)	0.4	0.8	10
Moderate	7,363	1,861 (25)	0.7	1.0	13
High	3,054	1,414 (46)	0.9	1.5	17

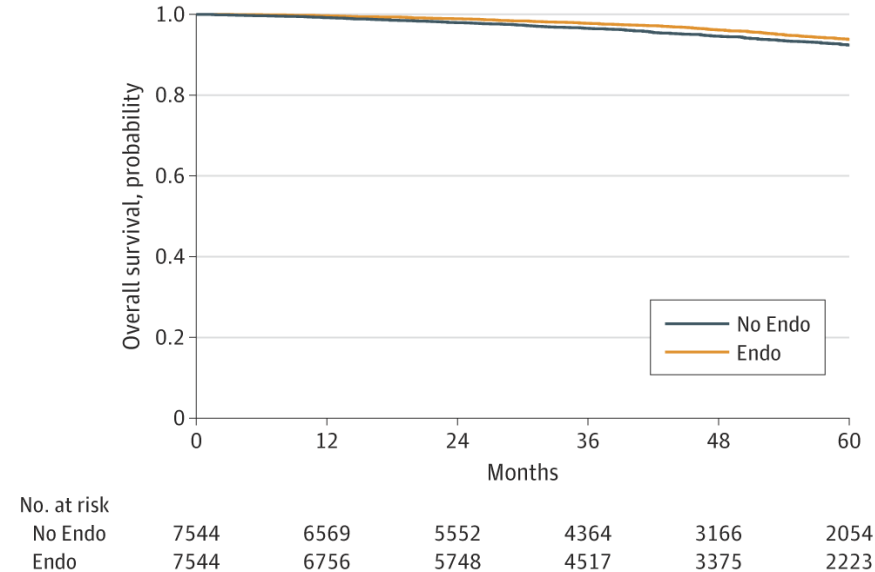


Förväntade resultat av moderna strategier

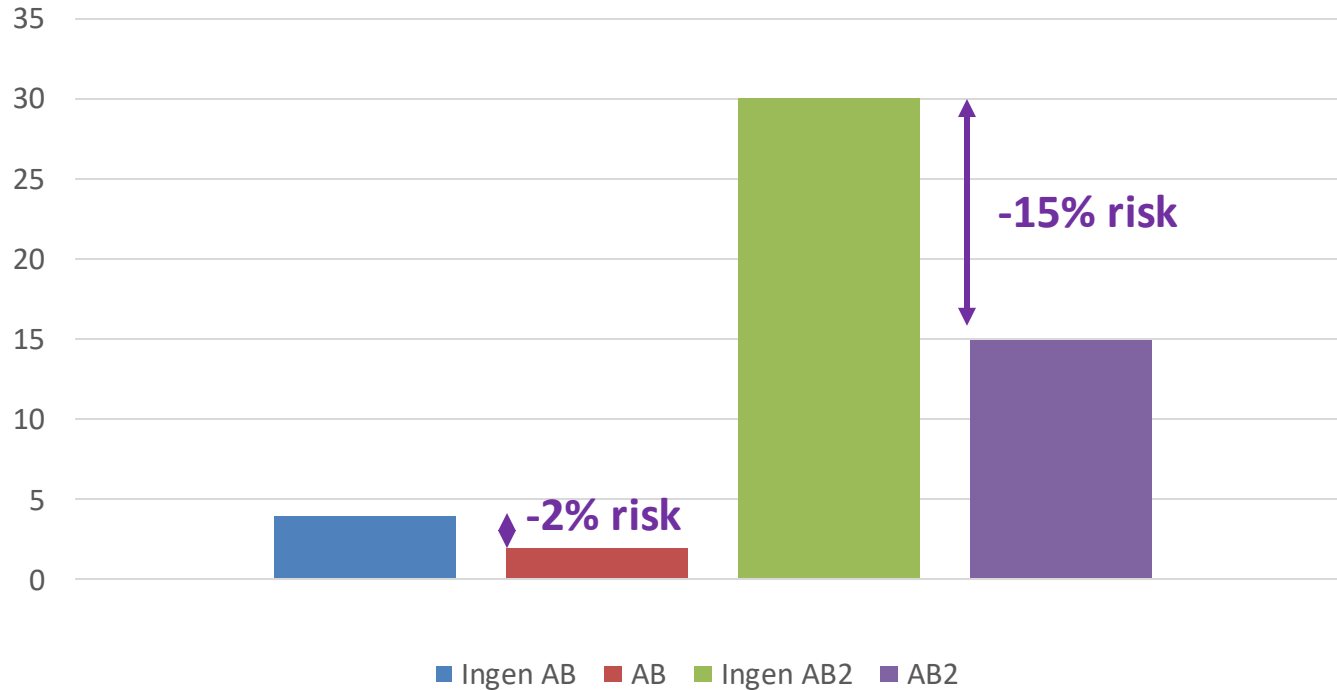
- Jämfört med ingen antihormonbehandling alls, en aggressiv strategi innehållande aromatashämmare i minst 7-8 år är kopplad till:
 - Nästan halverad risk för död i bröstcancer
 - Minskad risk för återfall i bröstcancer med två tredjedelar
 - Halverad risk för bröstcancer i andra bröstet

Patienter med mycket små tumörer?

- **USA, 42708 patienter med mycket små tumörer, max 5 mm**
- **Antihormonbehandling minskar risk för död i bröstcancer**
 - Riskminskning med cirka 25%
 - Riskminskning med 20% jämfört med patienter som rekommenderades men avböjde antihormonbehandling
- **Absolut vinst?**



Relativ vs absolut riskminskning



Endokrinbehandling mot spridd bröstcancer

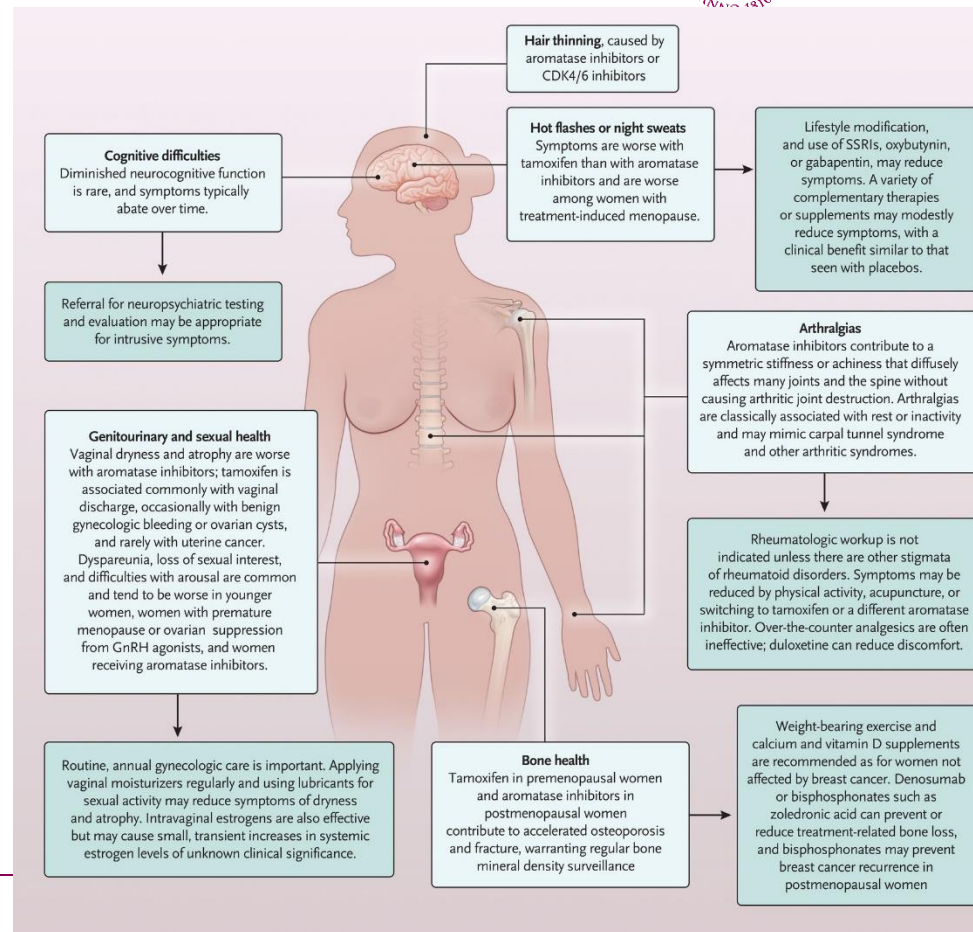
- Förstahandsalternativ för hormonkänslig spridd bröstcancer
- Kombineras med CDK4/6 hämmare som initial behandling (“1:a linje”) eller efter försämring på antihormonbehandling (“2:a linje”)
- Effektivare och mindre toxisk än cellgiftsbehandling
- Kontroll över sjukdomen 1-3 år i genomsnitt, ibland årtionden

BIVERKNINGAR

Biverkningar av antihormonbehandling

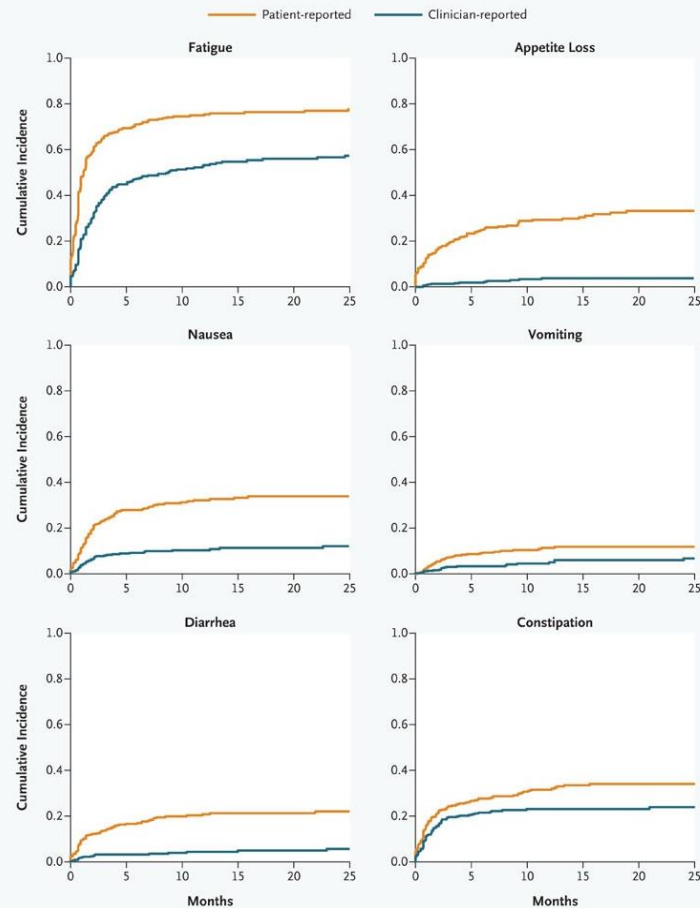
- Benskörhet / fraktur
- Värmevallningar
- Torra slemhinnor
- Ledvärk / stelhet
- Blodproppar
- Livmodercancer
- Kognitivpåverkan

} **Tamoxifen**



Vår kunskap på biverkningar är begränsad

- 31% av kvinnor under endokrinbehandling i en amerikansk studie tyckte att läkare/sjuksköterska viftar bort rapporterade symtom och biverkningar
- En annan studie visade att läkare underrapporterar biverkningar i kliniska cancerstudier



Hur kan vi veta mer om biverkningar?

Typ av studie	Definition	Varför?
Profylaxstudier	Kvinnor med hög risk att utveckla cancer men som inte fått bröstcancer	Biverkningar ej påverkade av tidigare cancerbehandling
Randomiserade studier	Patienter lottas slumpmässigt till en av två (eller fler) behandlingar	Alla kända och okända faktorer delas jämnt mellan grupperna
Placebokontrollerade studier	Behandling jämförs med placebo	Lättare att estimerariskökning för biverkningar av behandling
Dubbelblindade studier	Varken patient eller läkare vet om patienten tar behandling eller placebo	Minimerar bias, t.ex. över- eller underrapportering av biverkningar

Anastrozole vs placebo (3864 patienter)

Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial



*Jack Cuzick, Ivana Sestak, John F Forbes, Mitch Dowsett, Jill Knox, Simon Cawthorn, Christobel Saunders, Nicola Roche, Robert E Mansel, Gunter von Minckwitz, Bernardo Bonanni, Tiina Palva, Anthony Howell, on behalf of the IBIS-II investigators**



Anastrozole vs placebo (3864 patienter)

Biverkning	Anastrozole	Placebo	Kommentar
Fraktur	8.5%	7.6%	icke statistiskt signifikant skillnad
Muskelvärk	63.8%	57.8%	både milda och svåra smärtor ökar
Ledstelhet	7.4%	4.9%	mer än 50% riskökning
Vallningar	56.7%	49.4%	både milda och svåra vallningar ökar
Vaginal torrhet	18.6%	15.6%	klåda mindre vanlig med anastrozole
Hypertoni	4.6%	2.8%	mer än 50% riskökning
Hjärtinfarkt	0.4%	0.4%	icke statistiskt signifikant skillnad
Stroke	0.1%	0.3%	icke statistiskt signifikant skillnad
Torra ögon	4.3%	3.0%	nästan 50% riskökning
Annan cancer	2.1%	3.6%	färre cancrar, oklart varför
Tidigt avbrott	32%	28%	20% vs 15% pga biverkningar

Uppdaterad uppföljning för kroniska biverknignar

Biverkning	Anastrozole	Placebo	Kommentar
Annan cancer	7.1%	9.8%	mest pga mindre hudcancerrisk
Fraktur	19.8%	19.2%	icke statistiskt signifikant skillnad
Blodproppar	1.5%	2.6%	icke statistiskt signifikant skillnad
Stroke	1.2%	0.8%	icke statistiskt signifikant skillnad
Hjärtinfarkt	0.8%	0.7%	icke statistiskt signifikant skillnad

Självrapporterade symtom?

- Mindre profylaxstudie, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad
- Tamoxifen i 5 år vs placebo, 488 patienter
- Självrapporterade symtom enligt frågeformulär

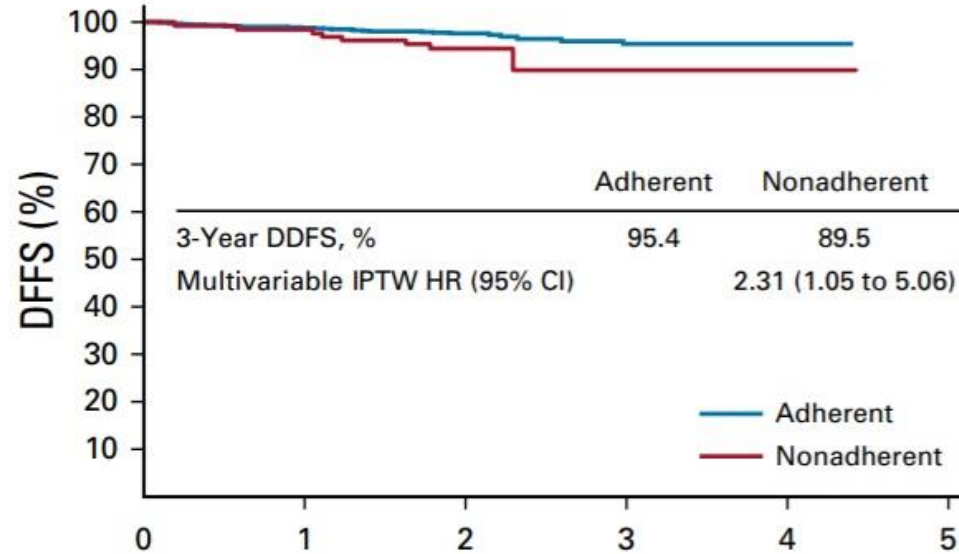
Ökad risk med tamoxifen	tidigt avbrott, psykiska besvär, värmevallningar, svettningar, nagelförändringar
Icke signifikant riskökning	ångest, vaginal torrhet
Ingen skillnad	sexlust, ont vid samlag, ledvärk, kognitivpåverkan, nedsatt koncentration
Mindre risk med tamoxifen	bröstbesvär, synpåverkan, låg energi

Möjliga biverkningar av moderna strategier

Biverkning	Tamoxifen	Tamoxifen + Zoladex	Aromatashämmare + Zoladex
Alla	95.7%	98.7%	98.7%
Allvarliga	24.6%	31.0%	32.3%
Blodpropp	2.2%	2.3%	1.2%
Skelettsmärta	70.0%	77.8%	89.8%
Benskörhet	13.7%	27.9%	42.2%
Fraktur	5.3%	6.0%	7.7%
Torrhet i underlivet	42.4%	49.2%	53.7%
Stroke	1.5%	1.1%	0.8%
Tidigt avbrott			
Tabletter	22.5%	19.3%	23.7%
Spruta	N/A	19.6%	18.3%

Behandlingsavbrott

- Ofta rapporteras att 10-30% avbryter sin behandling pga biverkningar
- Tidigt avbrott är kopplat till sämre överlevnad
- Studier visar att kvinnor med spridd bröstcancer rapporterar mildare biverkningar och har mindre risk för tidigt avbrott (**men...** exponeringstid? cancerrelaterade symtom?)

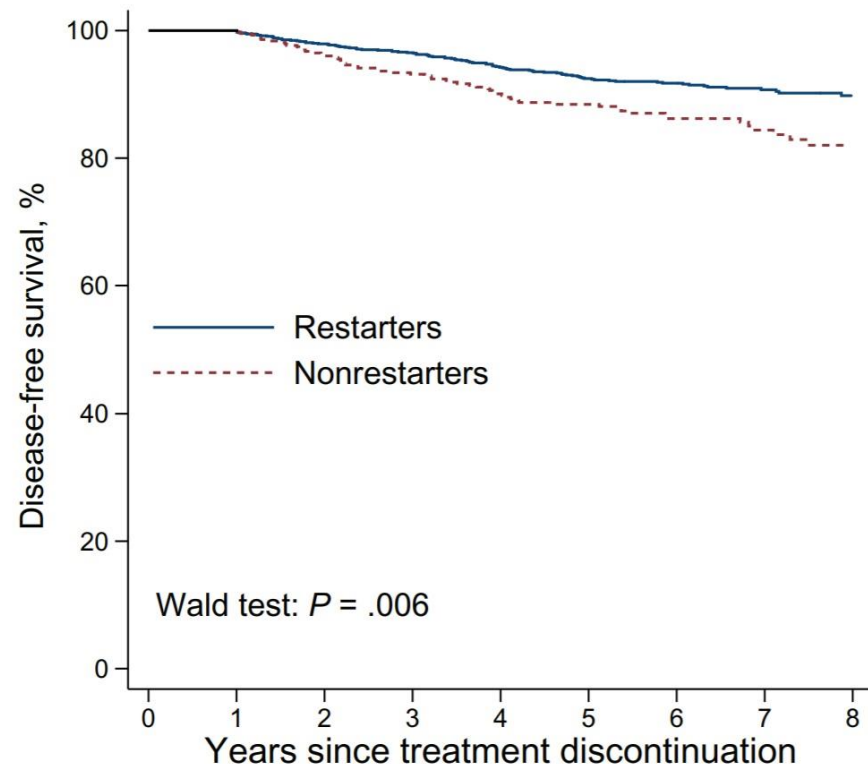


Tidigt avbrott av behandling i Sverige

- Studie från Stockholm – Gotland om tidigt avbrott av tamoxifen, zoladex + tamoxifen och zoladex + aromatashämmare baserad på recept
- 20% (T), 26% (Z+T) och 30% (Z+A) hade avbrutit sin behandling två år efter behandlingsstart
- Kvinnor som hade fått cytostatika och äldre kvinnor hade mindre risk för tidigt avbrott

Värde av att återuppta behandling

- Återstart av behandling efter tidigt avbrott förbättrar patientöverlevnad



VAD KAN VI GÖRA?

Behandlingsstrategier: träning

- Rekommendation: minst 150 min/vecka måttlig intensitet, blandning på aerobisk träning och styrketräning
- Effekt under bröstcancerbehandling
 - Kan öka respons på cytostatika
- Effekt efter bröstcancerbehandling
 - Halverar risk för död
 - Minskar risk för bröstcancerdöd med en tredjedel
 - Minskar viktuppgång, ledvärk och trötthet

Behandlingsstrategier: SSRI

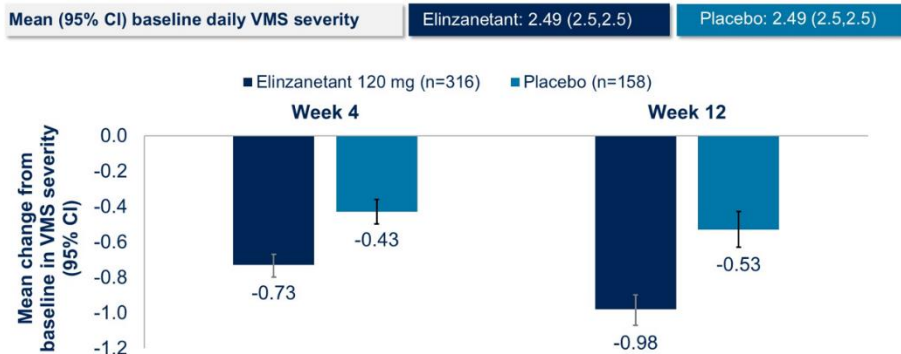
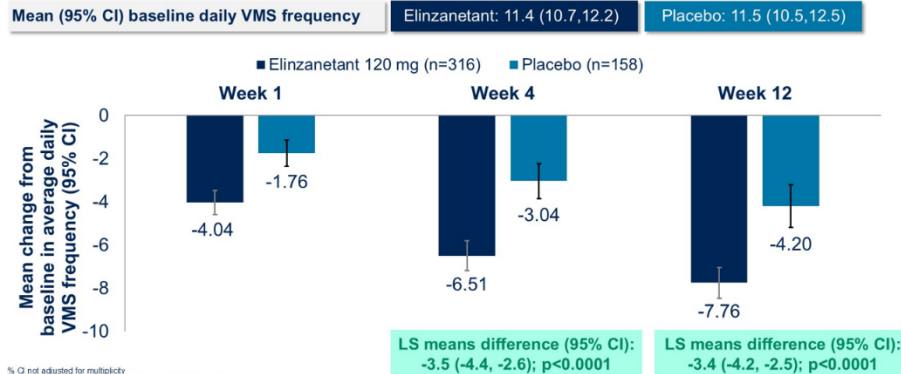
- Enzym 2D6 hämmare, **ej depressionsbehandling**
- Effektiva mot värmevallningar (förstahandsalternativ) och ledvärk
- Viktiga interaktioner med många läkemedel, bl.a. tamoxifen
- Biverkningar: huvudvärk, illamående, EKG rubbningar, sexuell dysfunktion, viktuppgång (ej alla SSRI)

Värmevallningar och svettningar

- Ung ålder och viktuppgång är riskfaktorer
- Vanligare med aromatashämmare men kan vara mer besvärliga med tamoxifen (ålder?)

Intervention	Effekt
Akupunktur	64% rapporterade halvering av vallningar i en studie
SSRI	Venlafaxine mest studerat, alt escitalopram, duloxetine Cirka 60% minskning av vallningar i genomsnitt
Antiepileptika	Lyrica, Gabapentin lika effektiva som SSRI men mer biverkningar
Kognitiv beteendeterapi	Effektiv mot svettningar och subjektivt besvär av vallningar som kom lika ofta som utan KBT
Fezolinetant (Veoza)	Neurokinin-3 hämmare, halverar antal vallningar (placebo: minskade med en tredjedel), icke effektiv för kvinnor med asiatiskt ursprung, ej testad hos bröstcancerpatienter, levertoxicitet

Elinzanetant mot värmevallningar och svettningar



- **Färre och mildare attacker vs placebo**
- Tydlig effekt inom 1 vecka
- Mycket god tolerans – lätt ökning i trötthet och diarré
- Sekvens/kombination med andra åtgärder?
- **Ej godkänt än!**

Sexuella besvär

- Torrhet, ont vid samlag, flytningar

Intervention	Effekt
Icke-hormonella preparat	Flera (ej alla) studier har visat måttlig förbättring i samtliga symtom
Hormonella preparat	Blissafe: liten studie (64 patienter) att Blissel i 12 veckor inte påverkar hormonnivåer i blodet 4 stora nationella studier om hormonpreparat, 2 (Frankrike, Danmark) visat större återfallsrisk, 2 (Sverige, Skottland) visat ingen skillnad
Kognitiv beteendeterapi	Många positiva studier med både kort- (4 timmar) och långvariga (24 veckor) program

Led- och muskelsmärk

- 10-20% avbryter aromatashämmare pga värk
- Ingen preventionsstrategi är effektiv

Intervention	Effekt
Träning	Minst 150 minuter/vecka förbättrar smärtan med cirka 30%, dos-effekt respons
Byte av preparat	Cirka 40% tolererar det nya preparatet. Enkel åtgärd.
Duloxetine	68% upplever förbättring men effekt försvinner 3 månader efter duloxetine sättes ut
Akupunktur	En studie har visat liten förbättring

Viktuppgång

- Multifaktoriell, viktuppgång noteras även utan antihormonbehandling
- Viktuppgång är kopplad till större återfallsrisk och dödlighet i bröstcancer

Intervention	Effekt
Träning	Effektivast intervention
Konsultation (dietist, kurator)	Både på plats och på distans verkar vara effektiv i multipla studier
e-verktyg	Mobilappar, självmonitorering med Fitbit eller liknande mycket lovande resultat

Trötthet och kognitivpåverkan

Cognitive Domain	Impaired with Endocrine Therapy	No Difference with Endocrine Therapy
Attention and concentration	Bender 2015 [53], Hedayati 2012 [43], Lejbak 2010 [51]	Bender 2015 [53], Chen 2014 [46], Chen 2017 [54], Mandelblatt 2018 [44]
Executive function	Bender 2015 [53], Chen 2014 [46], Chen 2017 [54], Schilder 2010 [49]	Berndt 2016 [42], Boele 2015 [16], Collins 2009 [45], Le Rhun 2015 [38], Mandelblatt 2018 [44], Underwood 2019 [50]
Fluency	Boele 2015 [16], Lejbak 2010 [51], Palmer 2008 [47]	Schilder 2010 [49]
General memory	Berndt 2016 [42], Hedayati 2012 [43], Mandelblatt 2018 [44]	
Language		Collins 2009 [45], Lejbak 2010 [51]
Mental flexibility		Bender 2015 [53]
Motor function	Lejbak 2010 [51]	Boele 2015 [16], Collins 2009 [45], Palmer 2008 [47], Schilder 2010 [49]
Overall cognition	Collins 2009 [45]	Biro 2019 [19], Le Rhun 2015 [38], Danhauer 2013 [39], Jenkins 2008 [40], Legault 2009 [41]
Processing speed	Collins 2009 [45], Chen 2014 [46], Hedayati 2012 [43], Palmer 2008 [47], Shilling 2003 [48]	Boele 2015 [16], Mandelblatt 2018 [44], Schilder 2010 [49], Underwood 2019 [50]
Psychomotor efficiency		Bender 2015 [53], Le Rhun 2015 [38]
Reaction speed	Hedayati 2012 [43]	Boele 2015 [16], Schilder 2010 [49]
Self-reported cognitive functioning	Boele 2015 [16], Buchanan 2015 [14], Schilder 2012 [34], Wagner 2020 [62]	Ganz 2016 [52], Mandelblatt 2020 [59], Mandelblatt 2018 [44], Merriman 2017 [60], Morales 2004 [61]
Verbal memory	Berndt 2016 [42], Boele 2015 [16], Collins 2009 [45], Chen 2014 [46], Palmer 2008 [47], Shilling 2003 [48], Schilder 2010 [49], Underwood 2019 [50]	Bender 2015 [53], Le Rhun 2015 [38], Lejbak 2010 [51]
Visual memory	Palmer 2008 [47]	Berndt 2016 [42], Biro 2019 [19], Boele 2015 [16], Collins 2009 [45], Lejbak 2010 [51], Shilling 2003 [48], Schilder 2010 [49], Underwood 2019 [50]
Visuospatial ability	Palmer 2008 [47]	Biro 2019 [19], Collins 2009 [45], Lejbak 2010 [51]
Working memory	Bender 2015 [53] Chen 2017 [55]	Boele 2015 [16], Collins 2009 [45], Le Rhun 2015 [38], Lejbak 2010 [51], Palmer 2008 [47], Shilling 2003 [19], Schilder 2010 [49]

■ Motstridiga resultat när det gäller kognitivpåverkan

■ Träning och KBT kan vara effektiva mot båda symtomen

Tamoxifen-specifika biverkningar

Biverkning	Kommentar
Blodproppar	Risk är störst under de första 2 åren. Cirka 0.5% får blodpropp under år 5-10 och riskökning försvinner när tamoxifen avslutas. Rökning mycket stark riskfaktor.
Livmodercancer	Riskökning endast vid >50 åå. Risk cirka 3% efter 5-årsbehandling (jämfört med cirka 1% “vanlig” risk). Verkar ha protektiv effekt mot äggstockscancer
Grå stärr	Risk på 3.7%. Nya ögonbesvär behöver utredas.
Hjärt- och kärlsjukdomar	Ingen koppling till stroke. Kan ha protektiv effekt mot hjärtsjukdomar

Aromatashämmare-specifika biverkningar

Biverkning	Kommentar
Benskörhet	Samtliga studier visat ökad risk för benskörhet och fraktur vs tamoxifen Baseline bentäthetsmätning och tidig medicinering föreslås (ej om patienten erhåller postoperativ zoledronsyra)
Hjärt- och kärlsjukdomar	Ingen riskökning vs placebo (men högre risk vs tamoxifen pga tamoxifens protektiva effekt)

Sammanfattning av rekommenderade interventioner

	Vallningar	Sexuella besvär	Viktuppgång	Ledvärk	Trötthet
SSRI	+++			+++	
Antiepileptika	+++				
Byte av preparat				++	
Vaginala preparat		+++			
Kognitiv beteendeterapi	+++	+++	+++	+++	+++
Träning			+++	+++	+++
Akupunktur	+++			+++	++

Hormonersättningsterapi

- Oftast kombination östrogen + gulkroppshormon (men många strategier och regimer)
- Kopplad till ökad risk för bröstcancer, visat av många randomiserade och retrospektiva studier
- Tidigare bröstcancer är en absolut kontraindikation
 - Motstridiga resultat från retrospektiva studier
 - Två av tre randomiserade studier visat ↑ bröstcancer
 - Mycket selekterade fall med icke-hormonkänslig bröstcancer?

Nationellt vårdprogram: MHT anses därför kontraindicerat vid tidigare genomgången bröstcancer.

Kan vi ta bort antihormonbehandlingen?

- Klinisk bedömning – relativ vs absolut nytta
- Två genexpressionstester (Breast Cancer Index, Mammaprint) har visat sig vara **prediktiva** för nytta av förlängd antihormonbehandling.
- **MEN**
 - Breast Cancer Index ej tillgängligt i Europa
 - Mammaprint ej tillgängligt i Sverige
 - Data endast för *förlängd behandling eller ej*

ANTIHORMONBEHANDLING OCH FERTILITET

- Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos yngre kvinnor
- Bröstcancer <40 åå har särskild genomisk profil och sämre prognos
 - Svårt att de-eskalera / underbehandla
- Cancerbehandling påverkar fertilitet på många sätt:
 - Cytostatika kan orsaka menopaus
 - Man får inte bli gravid under antihormonbehandling som kan pågå i många år

■ Studie

- Sammanlagt 516 patienter
- Efter 18-30 månader med antihormonbehandling, uppehåll i max 2 år inför försök till graviditet, därefter återstart

■ Patienter som inkluderades

- 34% <35 åå
- 2/3 tumörstorlek <2 cm, 2/3 inga sjuka lymfkörtlar
- 26% HER2-positive

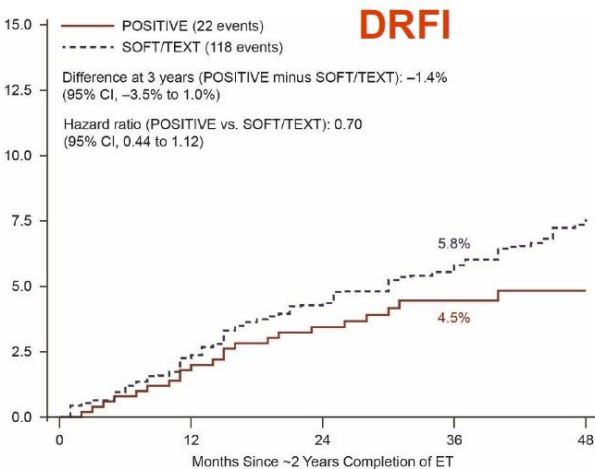
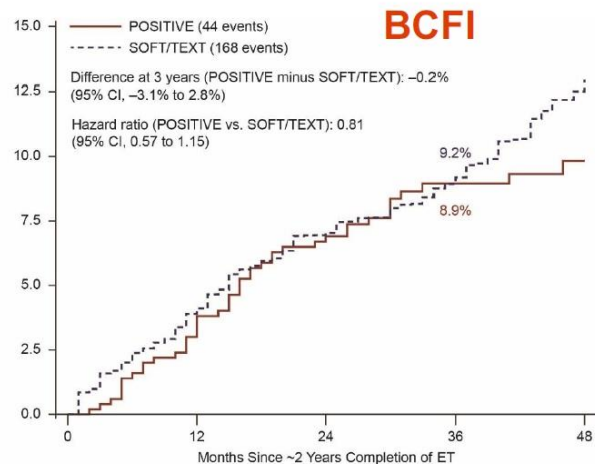
■ Behandling

- 62% fick cytostatika
- Tamoxifen 41%, Zoladex + Tamoxifen 35%, Zoladex + aromatashämmare 16%

POSITIVE: studieresultat

- Kvinnor som blev gravida hade något mindre risk för återfall
→ **Bias: “healthy mother effect”**
- 74% blev gravida, 64% minst 1 födsel
- **Inga tecken på ökad risk för kromosomavvikelser, missbildningar, låg födelsevikt**
- Efter 4 år: 76% hade återupptagit sin antihormonbehandling

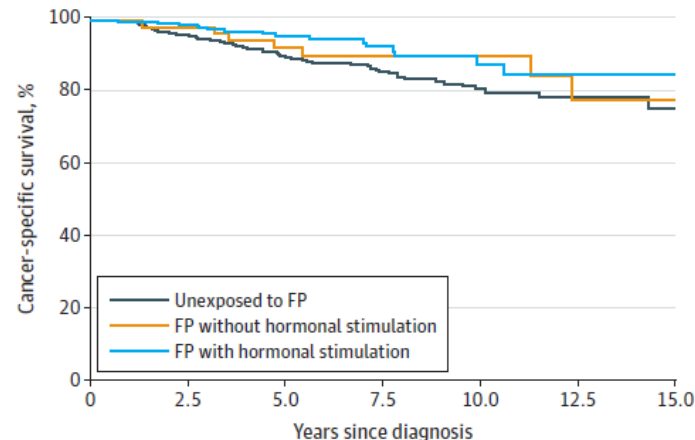
POSITIVE: studieresultat



Faktor	Återfall efter 3 år
Sammanlagt	8.9%
Storlek 2-5 cm	10.3%
Storlek >5 cm	21.1%
1-3 sjuka lymfkörtlar	12.6%
4-9 sjuka lymfkörtlar	18.7%
Grad 3	10.4%
HER2+	10.4%

Ökar risk för återfall pga fertilitetsbevarande åtgärder?

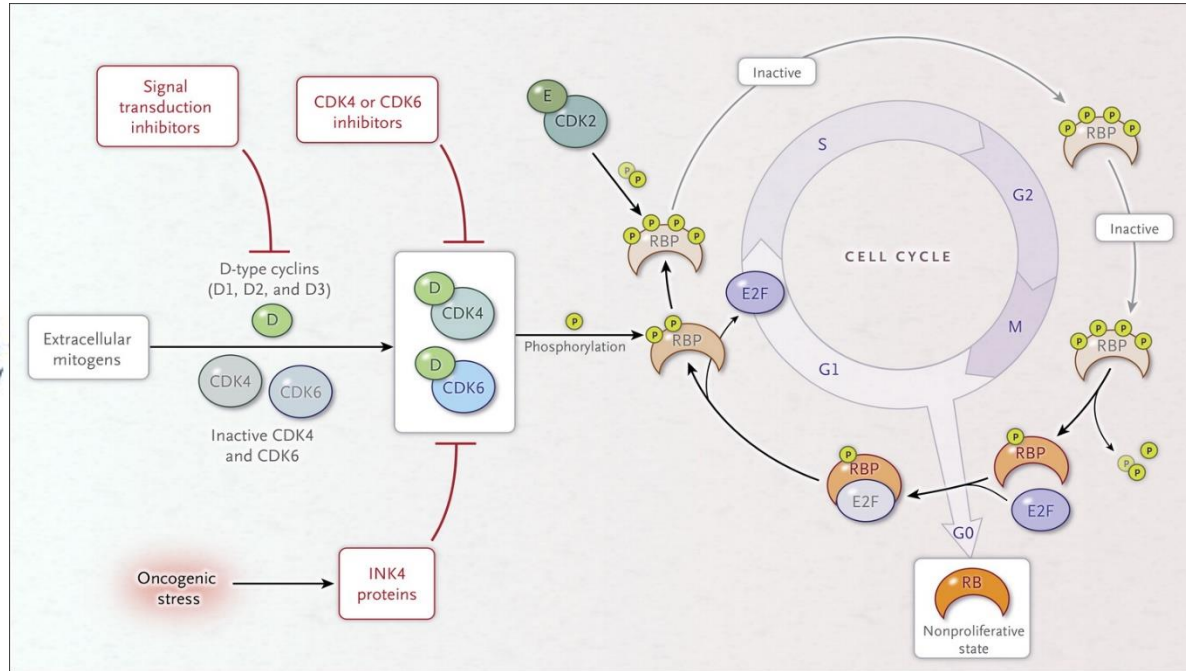
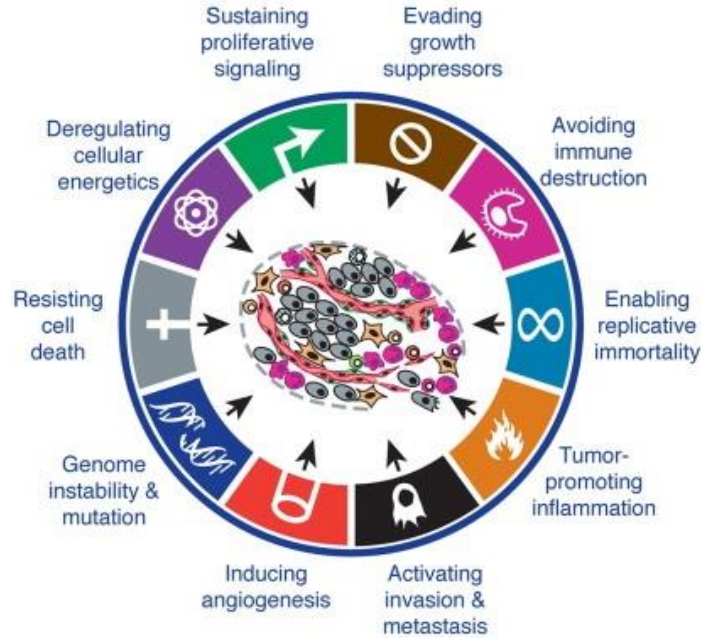
- Svensk studie, 1994-2017
- 425 kvinnor med bröstcancer som genomgick fertilitetsbehandling i samband med cancerdiagnos
- **Ingen effekt** av fertilitetsbevarande åtgärder på risk för återfall i bröstcancer oavsett andra riskfaktorer



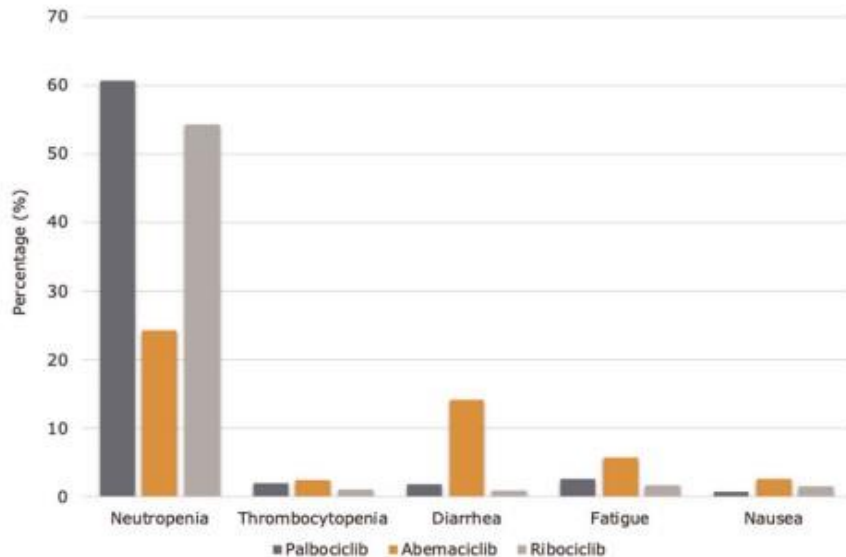
No. at risk	0	2.5	5.0	7.5	10.0	12.5	15.0
Unexposed	850	576	349	175	98	59	17
FP without stimulation	58	55	41	25	19	11	4
FP with stimulation	367	267	138	73	35	21	11

CDK 4/6 HÄMMARE

Hur fungerar CDK4/6 hämmare?



Biverkningar av CDK4/6 hämmare



- Låga vitablodkroppar mycket vanligare med palbociclib och ribociclib
→ Dosreducering påverkar inte effekt
- Diarréer vanlig biverkning av abemaciclib
- Trötthet och illamående mest under de första veckorna, avtar spontant

Andra viktiga biverkningar

- **Lunginflammation**
 - 1.5%, alla tre CDK4/6 hämmare
- **Blodproppar**
 - Högst risk med abemaciclib (1.2% postoperativ, 6% metastatisk)
- **Levertoxicitet**
 - Ribociclib och abemaciclib 4%, ovanligt med palbociclib
- **EKG-rubbningar**
 - Ribociclib, behov av EKG efter behandlingsstart

SAMMANFATTNING

Antihormonbehandling för bröstcancer

- Antihormonbehandling förbättrar prognos efter operation för hormonkänslig bröstcancer
- Antihormonbehandling kan orsaka ett stort antal biverkningar
- Många evidensbaserade strategier för hantering av biverkningar

Vad kan DU göra?

- Gör ett försök med behandling – kanske inga biverkningar alls
- Berätta om du inte mår bra!
- Träna regelbundet
- Delta aktivt i beslutsfattande

Vad kan vi göra?

- Bedöma om patienten verkligen behöver antihormonbehandling
- Lyssna!
- Diskutera → förklara → rekommendera → delat beslutsfattande
- Ompröva beslut