

Női lét az emlőrák kezelése után

Feminine existence following
breast cancer treatment

**Dr. Nagykálnai Tamás
Magyar Szenológiai Társaság
2012. április 13.-14.
Tapolca, Hotel Pelion**

Statisztikai adatok

Statistical data

- 8-9 nőből élete során 1-nél emlőrák alakul ki (átlag 61 éves korban)
- 20-34 éves az összes emlőrák 2%-a
- 35-44 éves az összes emlőrák 11%-a
- *Magyarországon ~700 nő / év új emlőrák <45 év*
- AZAZ:
< 45 év alatt 1 / 1500 emlőrák keletkezik
- *Az 5 éves túlélés egyre javul, eléri a 88%-ot is, de 35 éves kor alatt ez jóval gyengébb*

Emlőrák gyakoriság 100.000 nő / év

<20	0.1
20-24	1.4
25-29	8.1
30-34	24.8
35-39	58.4
40-44	116.1
45-49	198.5

Aebi S et al. Lancet 2000;355:1869-1874

Pagani O et al. Women's Health 2006;2:717-73

Ries L et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2005. Natl Cancer Inst 2008. Bethesda, MD.

Emlőrák. Életkor és fertilitás

Breast cancer. Age and fertility

- Az USA-ban ~2.5 – 3.0 millió emlőrákos túlélő („survivor”) van, ebből ~400.000 van 40 év alatt
- A fejlett országokban kevesebb, a fejlődőkben több a fertilis korú emlőrákos

Ganz P et al. J Clin Oncol 2008;26:759-767

Knopf MT. Oncologist 2006;11:96-110.

- Hazánkban ~70.000 túlélő van, ennek ~10%-a fertilis korú (~7.000 nő)

-
- **A túlélők panaszai általában a kezelések következményei**, ehhez a fiatal nőknél a **korai menopauza, a fertilitási problémák, stb.** járulnak hozzá
 - Az általánosságokon túl ezért **SPECIÁLIS ISMERETEK** is szükségesek, különösen
 - HR+ emlőrákot túlélő nő fertilitási problémái
 - Gén-mutációt hordozó emlőrákot túlélő nők kérdése

Partridge AH et al. J Clin Oncol 2004;22:4174-4183

Az emlőrák kezelésének lépései

Steps of BC treatment

- Lokális műtét (lumpektómia, szegmens rezekció, masztektómia, stb.)
- Nyirokcsomó-műtét (sentinel node, axilla felkeresés, axilláris blokk)
- Sugárkezelés (lokális, regionális, külső, interstitiális)
- Adjuváns szisztémás kezelés (kemoterápia, endokrin terápia, kemo-endokrin terápia, immunterápia)

***A következőkben az adjuváns gyógyszeres
kezelések következményeiről lesz szó***

Az adjuváns szisztémás kezelések haszna 1.

- **Adj. kemoterápia:** *Benefits of adjuvant systemic th*
<50 év a 6 x FEC (6xFAC) relatív ~ **38%-al csökkenti az emlőrákos mortalitást**, ami 15 éves túlélésben **5-15%-os abszolút javulást** jelent. A Herceptin, a taxánok, a dose dense ezt tovább fokozzák
- **Adj. endokrin terápia:**
Premenopauzális HR+ emlőrákban a TAM 31%-al csökkenti az évenkénti emlőrákos halálozást. Ez **15 év múlva a kiújulás ~11.8%-os, az emlőrákos mortalitás 9.2%-os abszolút csökkenését** jelenti
- **Adj. kemo-endokrin terápia:**
Életkortól függetlenül HR+ tumorban anthracyclin + TAM ~ **57%-al csökkenti az emlőrákos halálozást**. Pl. ha 15 év múlva a várható emlőrákos halálozás 25% lenne, akkor ez ~ 12%-ra csökken.

Az adjuváns szisztémás kezelések haszna 2.

Benefits of adjuvant systemic th

- **Adj. oophorectomia + TAM:**

Premenopauzális HR+ emlőrákban szignifikánsan javítja a DFS-t az egyedüli megfigyeléshez képest:

5 éves DFS **61%-ról 83%-ra** nő

10 éves DFS **47%-ról 66%-ra** nő

Love RR et al. J Clin Oncol 2008;26:253-257

- **Adj. kemoterápia + TAM + GnRH analóg:**

Premenopauzában HR+ tumornál a kemoterápia után megtartott ovarium-működésnél GnRH analóg adása vizsgálat alatt, pl. SOFT

Bao T, Davidson NE. Breast Cancer Res 2007;9:115

Az adjuváns kezelések kiválasztásához nagy segítség a

<http://www.adjuvantonline.com>

Az adjuváns kezelések célja

- Elsődleges cél: *Primary aim of adjuvant th*
 - recidiva-mentes túlélés (DFS, vagy RFS)
 - teljes túlélés (OS)
 - rövid idejű biztonságosság (**short-term safety**)

NEM VESZI FIGYELEMBE a hosszú idejű biztonságosságot (**long-term safety**) és a hosszú idejű mellékhatásokat sem (**long-term adverse events**) !

Az emlőrák adjuváns szisztémás terápiájának hosszú idejű toxicitása 1.

Long-term toxic effects of adjuvant systemic therapy used in breast cancer

Kardiotoxicitás

(Cardiotoxicity)

Másodlagos daganatok

(Secondary cancers)

Gondolkodás, neurotoxicitás

(Cognitive functions and neurotoxicity)

Korai menopauza

(Premature menopause)

Terhesség

(Pregnancy)

Szoptatás

(Breast-feeding)

Szexualitás

(Sexuality)

Stb.

etc.

Az emlőrák adjuváns szisztémás terápiájának hosszú idejű toxicitása 2.

Long-term toxic effects of adjuvant systemic therapy used in breast cancer

Cardiotoxicitás: doxorubicin 400 mg/m², epirubicin 900 mg/m² kumulatív dózis után ≤ 5 %, szisztolés diszfunkció 8%, LVEF-csökkenés, CHF 1-2%

Szekunder tumorok: 10 év után 1/20 gyakoriság (22%-os növekedés). Alkylező szerek és topo II gátlók után AML és MDS. G-CFS hatása vitatott. Sugárkezelés (nyelőcső, tüdő). TAM-kezelés: endometrium carcinoma

Kognitív funkciók: már maga az emlőrák dg. is rontja. 20-30%-os csökkenés kemoterápia után („chemo-brain”).

Az adjuváns kemoterápia hatása az ovárium működésére 1.

Ovarian function and chemotherapy toxicity 1.

- Az ovarium-károsodás az adott nőbeteg folliculáris rezervjétől függ
- **Alkylező szerek** (dózistól és időtartamtól függő) jól ismert hatása (cyclophosphamide tartalmú CMF, AC, FAC, FEC, TC, stb.)
- A primordiális folliculusok károsodását és a folliculus-érés zavarát okozza, *in vitro* a pregranulosa sejtek apoptózisa látszik
- Csökkennek, vagy eltűnnek a folliculusok

Oktay K. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3885-3890

Oktay K. *J Clin Oncol* 2006;24:4044-4046

- Fiatalabb nőknél (<35) megmarad a menses, vagy **reverzibilis amenorrhoea** jelentkezik → premature menopausa
- A perimenopauzális átmenet (≥35) fölött fokozatosan csökken az érett működőképes folliculusok száma és csökken a gonadotropin stimulációra várható érzékenység → **vérzészavar, ciklus zavar, anovulációs ciklusok, hormon-szintek ingadozása, stb.**
- **Menopauzális tünetek, fertilitás csökkenés, infertilitás**

Knobf MT. *Oncologist* 2006;11:96-110

Meirow D. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123-131.

Az adjuváns kemoterápia hatása az ovárium működésére 2.

Ovarian function and chemotherapy toxicity 2.

Amenorrhoea: a ciklusok számával és az életkorral nő a gyakoriság

Partridge A et al. Eur J Cancer 2007;43:1646-1653.

- 6 x CMF-regimen után ≤ 40 alatt **21-71%**

≥ 40 fölött **~100 %**

Gadducci A et al. Gynecol Endocrinol 2007;23:625-631

- **Anthracyclin-alapú kemoterápiák** (AC, CAF, FAC, FEC, stb.) taxánnal: kevesebb amenorrhoea, mivel alacsonyabb az alkylező szer dózisa

≤ 40 alatt **~ 0- 40%**

≥ 40 fölött **~ 50-100%**

Stone ER et al. Breast Cancer Res Treat 2000;64:61a

Swain SM et al. Proc ASCO 2005;16s:537a

Fornier MN et al. Cancer 2005;104:1575-1579

- A **taxánoknak** vs nincs addicionális hatásuk

Hickey M et al. Human Reprod Update 2009;15:323-339

Tham YL et al. J Clin Oncol 2007;30:126-132

***A kemoterápia ~10 évvel
öregbíti az ováriumokat a
reproduktív funkció
tekintetében***

**Chemotherapy for breast cancer appears
to add about 10 years to ovarian age in
terms of reproductive function**

Hickey M et al. Human Reproduction Update 2009;15(3):323-339

Adjuváns endokrin terápia és reprodukív működés

Adjuvant endocrine therapy and reproductive function

Tamoxifen: E-agonista-E-antagonista (SERM)

- Ritkán okoz vérzészavart
- Stimulálja az ovulációt, anovulációs infertilitás ellen is használják

Oktay K et al. J Clin Oncol 2005;23:4347-4353

- **NEM FOGAMZÁSGÁTLÓ**, sőt többszörös ovulációt válthat ki!
- Tehesség első trimeszterében **teratogén** hatású lehet (?), ezért fiatal nőknél a felvilágosítás fontos!

Barthelmes L et al. Breast 2004;13:446-451

Aromatáz-gátlók (AI) NEM jönnek szóba premenopauzában még kemoterápia okozta amenorrhoeában sem, mivel ez nem VALÓDI menopauza. GnRH-Analóg + AI vizsgálatok folynak (pl. SOFT)

Fogamzásgátlás és emlőrák-terápia

Contraception and breast cancer therapy

Hormonális kontracepció tilos!

- **Kezelés közben** el kell kerülni a terhességet!
Levonorgestrel-releasing intrauterin system (Mirena) megengedett
- **Kemoterápia utáni** folliculus károsodás nem megjósolható („not all-or-nothing”), amenorrhoea esetén is a következő ciklusban ovuláció következhet be

Meirow D et al. Hum Reprod Update 2001;7:535-543

Goldhirsch A et al. Breast 2004;13:443-445

- Az Assisted Reproductive Technology segítségével tesztelni lehet az **ovárium rezervet (ORT)**: a ciklus 2-5 napjain FSH, LH, Ösztradiol, inhibin B és anti-Mullerian hormon (AMH), antrális folliculus-szám mérés
- GnRH-analóg + endokrin kezelés után ösztradiol, inhibin, később az AMH szignifikánsan csökken

Anderson G et al. Hum Reprod 2006;21:2583-2592

- Egyelőre **nem standard**

A fertilitás megőrzése emlőrákban

Fertility preservation in breast cancer patients

- Még nem családos nőknél probléma az emlőrák utáni terhesség
- A kezelés után **a fertilitás megőrzése és/vagy a terhesség fokozhatja a kiújulás kockázatát (?)**, különösen HR+ emlőrákban

Partridge A et al. Eur J Cancer 2007;43:1646-1653 (IBCSG V-VI)

- A kemoterápia alatt **HR negatív emlőrákban (!) GnRH analógok** adásával igyekeznek a korai menopauzát és az infertilitást megőrizni több-kevesebb sikerrel („empty promise or effective therapy?”)

Partridge AH. J Clin Oncol 2012;30(5):479-481

- Egyes vizsgálatokban nem láttak különbséget (ZORO, OPTION), máshol a GnRH analóg csökkentette a korai menopauzába kerülők arányát

Munster P et al. J Clin Oncol 2012;30:533-538.

Gerber B et al. J Clin Oncol 2011;29:2334-2341.

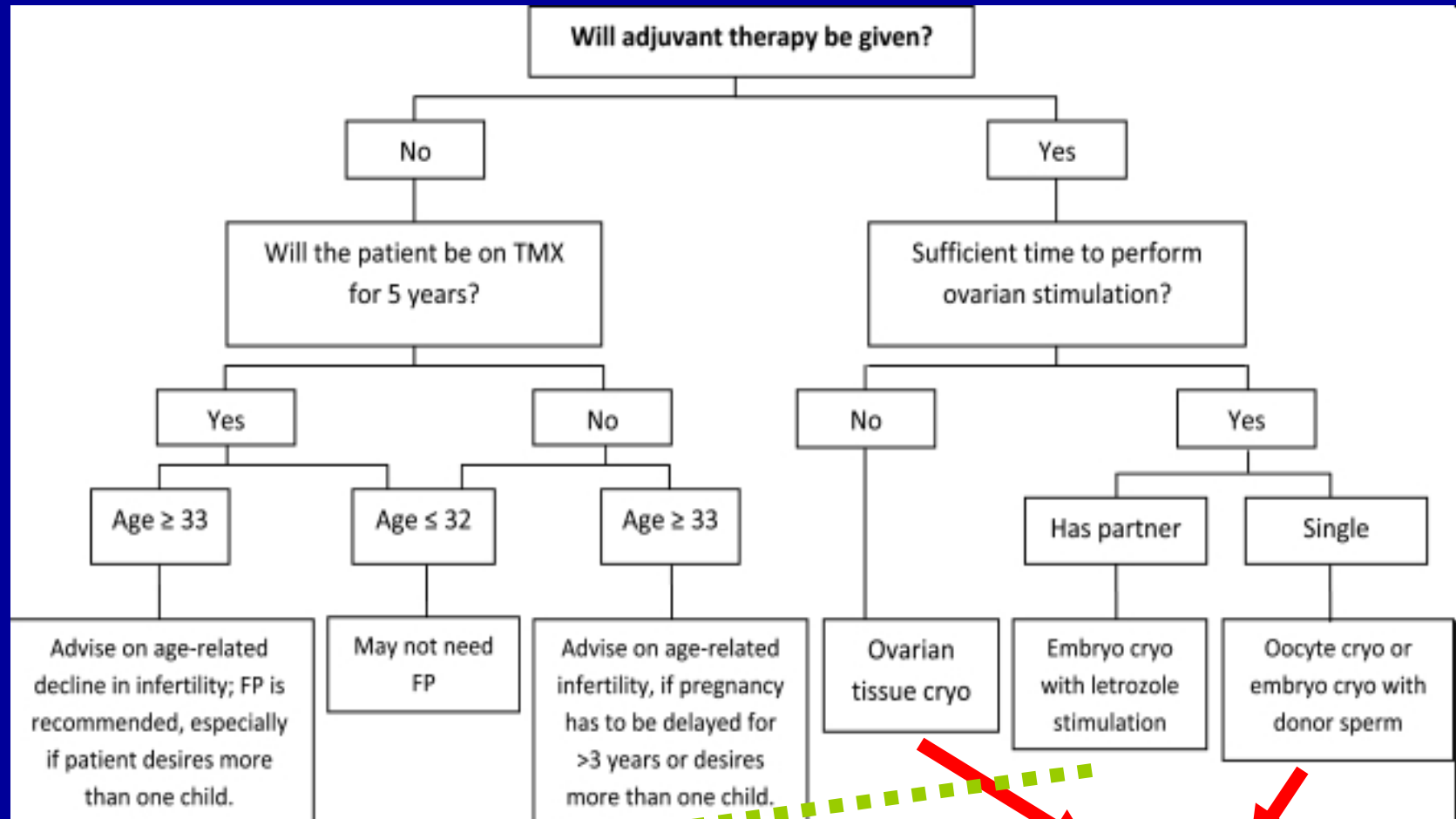
Leonard RC et al. J Clin Oncol 2010;28 (suppl 15):89s, abstr 590.

De Mastro L et al. JAMA 2011;306:269-276.

Nincs garantált kezelés a fertilitás fenntartására

Algoritmus emlőrákos nők fertilitásának megőrzéséhez

Sonmezer M, Oktay K. *Oncologist* 2006;11:422-434



Új stimulációs forma emlőrákos nők számára,
hosszú hatás még nem ismert

Kísérleti technológiák

?
!

Szexuális élet emlőrák után

Sexual life following breast cancer

- Az életminőség egyik legrelevánsabb problémája
- **Minden daganatos** betegségben jelentkezik szexuális zavar
- Emlőrákban különleges a konzekvencia, mivel az emlő a női szexualitás jelzője, az erotikus stimuláció és az öröm helye
Hawkins Y et al. Cancer Nurs 2009;32:271-280.
- **A testkép és a szexualitás zavara** a kezelés alatt és után is fennáll, a testkép idővel javul, a szexuális zavar akár 5 évig is tarthat
Ganz PA et al. J Clin Oncol 1999;17:2371-2380.
Biglia N et al. J Sex Med 2010;7:1891-1900.
- A szexuális diszfunkció **kifejezettebb fiatalokon és a kemoterápiát (is) kapott nőknél**
Wilmoth MC. Cancer Nurs 2001;24:278-286
Avis NE et al. Psychooncology 2004;13:295-308.
Barton D et al. Oncol Nurs Forum 2004;31:599-607
Emilee G et al. Maturitas 2010;66:397-407.

Lactáció emlőrák után

Breast feeding following breast cancer

- A **kemoterápia nem befolyásolja** az anyatej minőségét
- A szoptatás lehetséges és teljesen **biztonságos**
Azim HA et al. Breast Cancer Res Treat 2009;114:7-12.
Gorman JR et al. J Cancer Surviv 2009;3:181-191.
- Egy emlőmegtartó műtét + sugárkezelés után ~50%-al csökken a kezelt emlő tejelválasztása a **posztirradiációs fibrosis** miatt
Tralins AH. Am J Clin Oncol 1995;18:40-43.
Moran MS et al. Cancer J 2005;11:399-403.
- Az ellenoldali emlő jól működik, ezzel bizonyítva azt, hogy **nem történt szisztémás mellékhatás**

Terhesség emlőrák után

Pregnancy following breast cancer

Dánia:

- 21.195 szülésből 216 szülés emlőrákon átesett nőknél
- 39 hét átlagos terhességi időszak mindkét csoportban
- **Azonos kockázatok:** koraszülés 6%, születési rendellenesség 3.4%, újszülött alacsony súlya 1.5%

Langagergaard V et al. Br J Cancer 2006;94:142-146

Svédország:

- Az emlőrák utáni terhesség/szülés „**high risk**”-nek tekintendő
- 331 emlőrák utáni szülést hasonlítottak össze ~2,8 millió „normál” szüléssel.
- Általában nem volt probléma, de **megnőtt kockázatok:** szülési komplikációk OR 1.5, császármetszés OR 1.3, koraszülés OR 3.2, alacsony születési súly OR 2.9

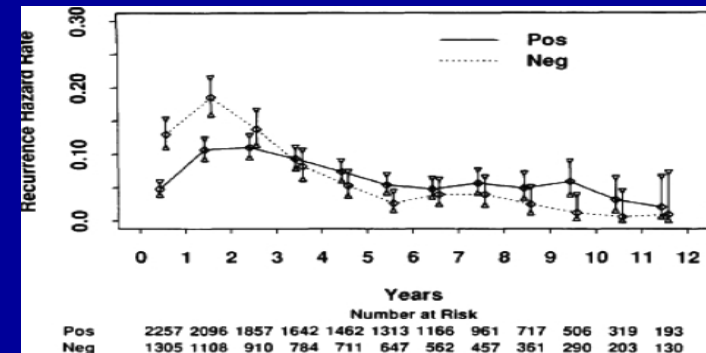
Dalberg K et al. PLOS Med 2006;3:e336

Terhesség emlőrák után

Preganancy following breast cancer

Általánosságban min. 2 évet javasolt várni a terhességgel

- A kiújulás kockázata – és ideje – a tumor tulajdonságaitól függ
Saphner T et al. J Clin Oncol 1996;14:2738-2746
- Az emlőrákos nők **< 10%-a** vállalja
- Ez kevesebb, mint **a fele** az azonos korban lévő (nem emlőrákos) nők terhességeinek
- Az emlőrák utáni terhességek **csak 14 - 44%-a kerül kihordásra**
- A kemoterápia **nem befolyásolja** a rákövetkező terhességet
Ives A et al. BMJ 2007;334:194
- Az **5-10 éves túlélések jobbak**, mint a hasonló emlőrákos nőké
- Vs „**healthy mother effect**”-ről van szó
- Emlőrák után kiviselt terhesség **nem befolyásolja az emlőrák prognózist**
Barthelmes L et al. BMJ 2005;330:1375-1378



Köszönöm az érdeklődést!

