

## Cursus Senologie

11 april 2016

Chemotherapie bij Borstkanker  
Dr. Greet Huygh – Medische Oncologie

Adjuverende Hormonotherapie  
Dr. Philippe Vroman – Medische Oncologie

Postoperatieve radiotherapie  
Dr. An Vancleef – Radiotherapie-Oncologie

Anticonceptie  
Dr. Koen Traen – Gynaecologie



---

---

---

---

---

---

---

---

## Neo-adjuvante en adjuvante chemotherapie bij mammacarcinoma

Greet Huygh  
11/04/2016



---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante chemotherapie

- Postoperatieve chemotherapie, na curatieve heekunde
- Start 4 tal weken na heekunde
- Evt gevolgd door RT, antihormonale therapie, herceptin
- Reductie recidief risico



---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante chemotherapie: indicaties

- Inschatting risico op recidief
  - Uitgebreidheid ziekte
    - 'T stadium' = tumorgrootte
    - 'N stadium' = klier aantasting
  - Kenmerken van tumor
    - ER/PR expressie
    - Her-2 neu expressie
    - Differentiatiegraad
    - Proliferatie index: Ki-67



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

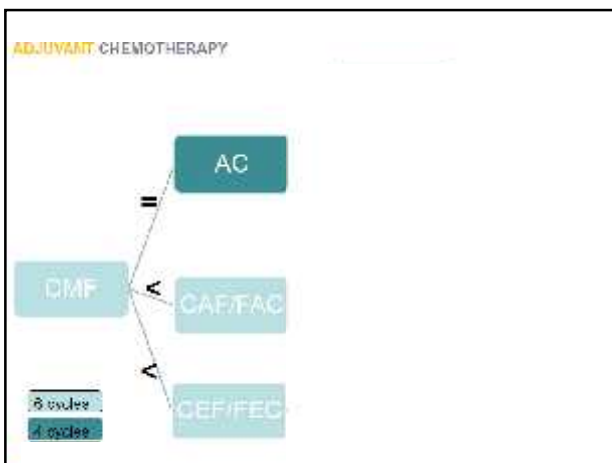
---

---

---

---

---



---

---

---

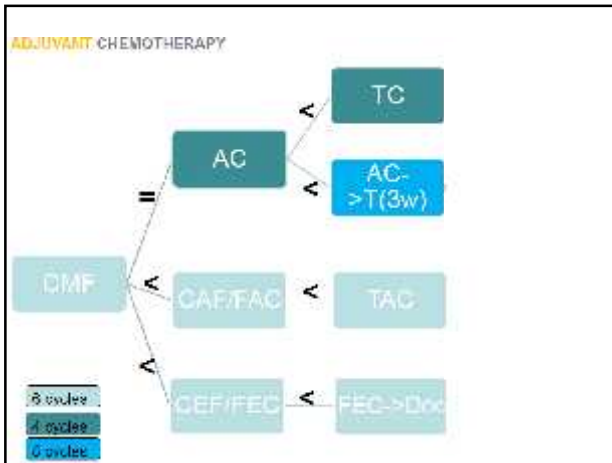
---

---

---

---

---



---

---

---

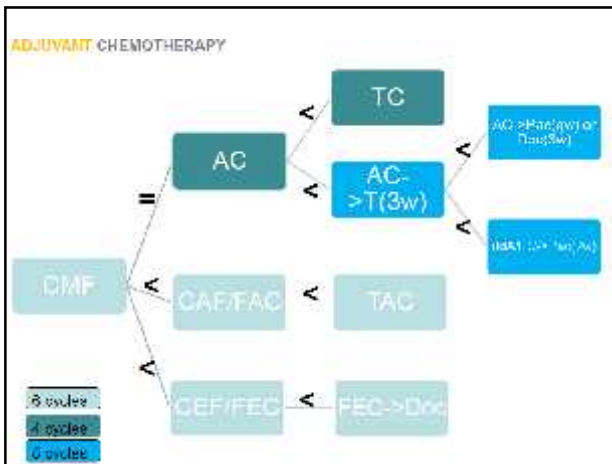
---

---

---

---

---



---

---

---

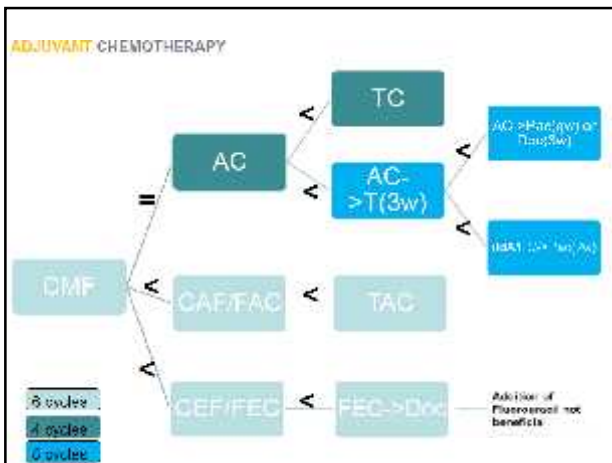
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## 'Dose dense' chemotherapie

- **Definitie:** zelfde cytostatica met verkorten therapieinterval, met behoud van totale dosis
- **Hypothese:** door interval tussen 2 chemotherapie cycli te verkorten reductie van mogelijkheid tot repopulatie van kankercellen tussen 2 cycli chemotherapie  
→ potentieel meer nut bij meer agressieve, snel proliferatieve tumoren




---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvant chemotherapy in node +BC: changing daily practice?

### GIM2 study

Epirubicin and Cyclophosphamide (EC) followed by Paclitaxel (T) versus Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide (FEC) followed by T, all given every 3 weeks or 2 weeks, in node-positive early breast cancer (BC) patients (pts). Final results of the Gruppo Italiano Mammella (GIM)-2 randomized phase III study

Abstract 95-06, Cognetti et al

---

---

---

---

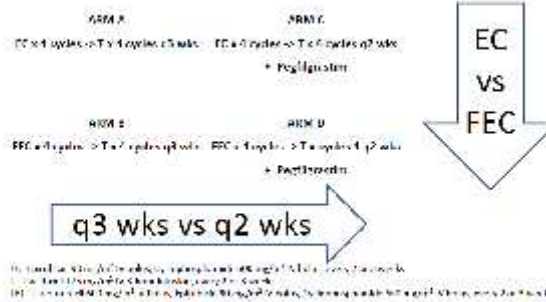
---

---

---

---

## Study design: FACTORIAL



- Aims of the study: assessing two hypotheses:**
- Efficacy of 5FU in addition to EC-T
  - Efficacy and safety of an increase in dose density of CT

---

---

---

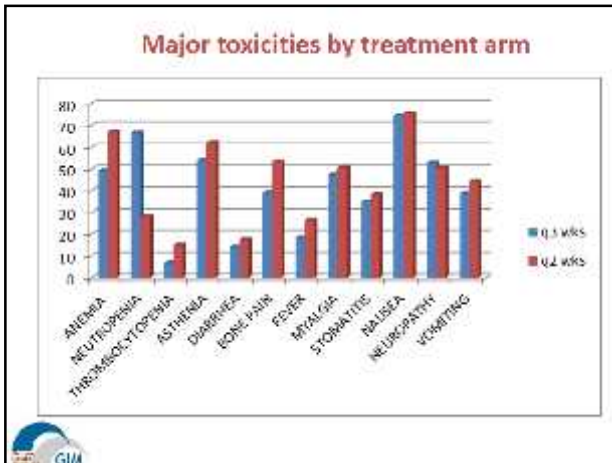
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

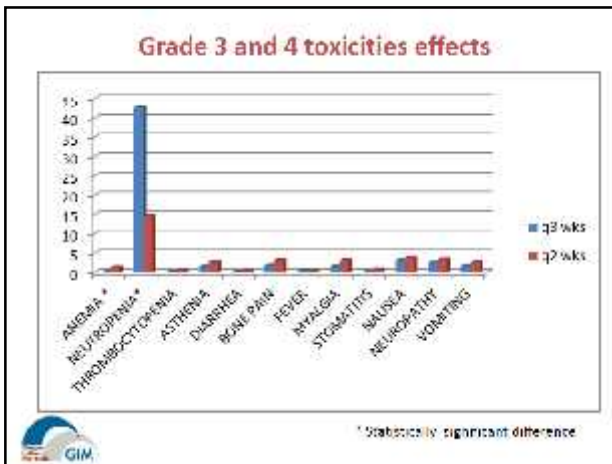
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

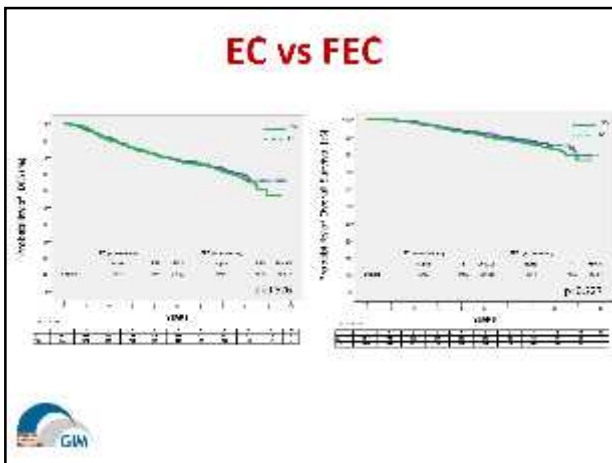
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

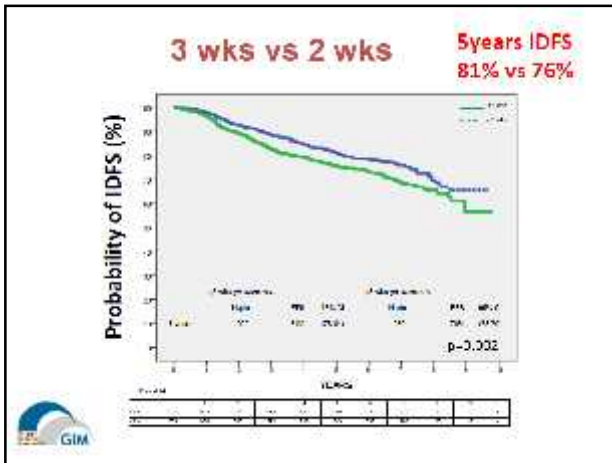
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

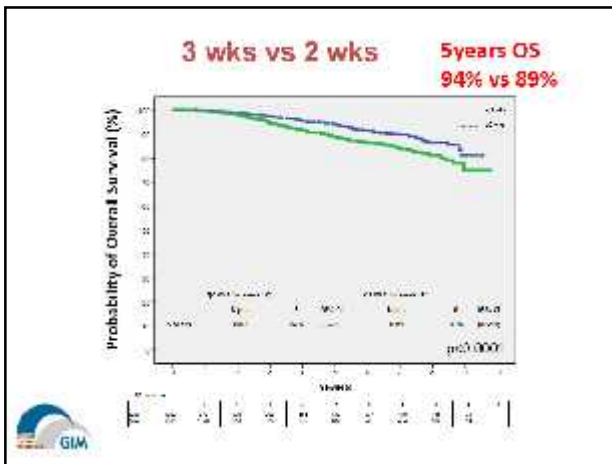
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

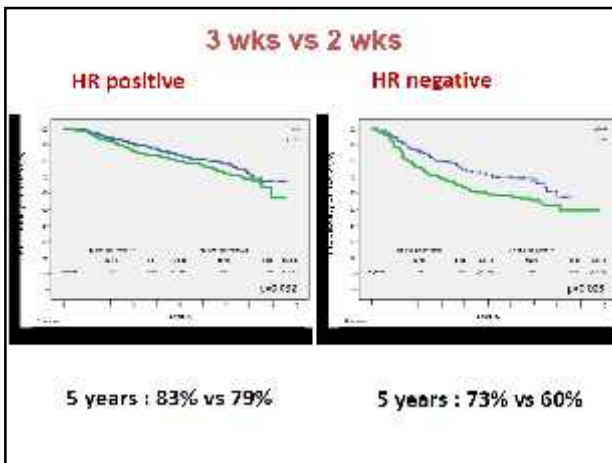
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Welke patienten dose dense CT?

- Meer effect in chemosensitieve pten
  - Jongere pten
  - HR-
  - Hoge proliferatie index



---

---

---

---

---

---

---

---

### Veiligheid dose dense chemotherapie

- Meer anemie, thrombopenie, mucositis
- Minder neutropenie-infectieuze complicaties
- Minder dosisreducties-uitstel therapie
- Geen verhoogde cardiale toxiciteit
- Geen verhoogde risico op AML en myelodysplasie



---

---

---

---

---

---

---

---

### Chemo schema volgens risicoprofiel

High risk : 4xEC90dd -> 4xPaclitaxel175dd (+GSF)  
Intermediate risk : 4x EC -> 12x weekly paclitaxel  
Elderly or anthracycline contraindication: 4xTC (Docetaxel Cyclo)



---

---

---

---

---

---

---

---

## Risicoprofielen

- Hoog risico
  - Triple negatieve tumoren: N+/-
  - Her-2 neu exprimerende tumoren: N+/-
  - Hormonaal sensitieve tumoren
    - <50j
    - 50j:
      - N1 + graad 3 en/of Ki 67 > 20%
      - N2
- Intermediair risico
  - Alle andere categorieën met indicatie CT




---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante chemotherapie: neveneffecten

- Hematologische toxiciteit
  - Nadir wisselend afh van schema
    - EC: dag 10, 3-wekelijks taxotere: dag 5
  - Groeifactoren
    - Anemie: erythropoietine analogen Hb < 11g/dl
    - Neutropenie: GCF's : granocyt, neulasta
      - Op moment van neutropene koorts
      - Primaire of secundaire profylaxe
      - Neveneffect: botpijn




---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante chemotherapie: neveneffecten

- Hematologische toxiciteit
  - Neutropene koorts: > 38,5° C + N <1000/µl
    - Bij algemeen zieke pt: steeds hospitalisatie
    - Pt nog algemeen goed:
      - Neutro's <500/ µl: opname ter IV AB
      - Neutro's 500/µl : start orale AB: avelox, augmentin, frekwente klinische follow-up
    - Frekwentste focus infectie: huid, respiratoir, urinair, poortcatheter, stomatitis




---

---

---

---

---

---

---

---



### Adjuvante chemotherapie: neveneffecten

- Nausea, braken, anorexie
  - EC ernstig, taxanes weinig emetogeen
  - Behandeling
    - Gastro-prokinetica: motilium®, primperan®, litican®
    - Serotonine antagonisten: zofran®, novaban®, aloxi®
      - Superieur voor acute toxiciteit (dag 1), aloxi ook voor laattijdig braken
      - Nadeel: constipatie, hoofdpijn
    - Neurokinase 1 antagonist: Emend® (dag 1-2-3)
      - Voor acuut en uitgesteld braken
    - Corticoiden: dexamethasone 8 mg



---

---

---

---

---

---

---

---

### Adjuvante chemotherapie: neveneffecten

- Asthenie
- Alopecie
- Stomatitis:
  - aftjes R/ cocktail 4-6/dag
  - candida R/diflucan siroop 200 mg/5 ml, 5ml/dag + gewone spoeling 2/dag
- Extravasatie risico:
  - Taxanes: enkel irriterend
  - Anthracyclines: necrose, weefseldefect → plaatsen poortcatheter



---

---

---

---

---

---

---

---

### Adjuvante chemotherapie: neveneffecten

- Anthracyclines
  - Cardiotoxiciteit:
    - Dosisgebonden en cumulatief
    - Meestal laattijdig
    - Controle EF voor start
  - Rode-oranje verkleuring urine 12-24 uur



---

---

---

---

---

---

---

---

### Adjuvante chemotherapie: neveneffecten

- Taxanes

- Mucosale irritatie:
  - NKO gebied
  - Digestief: hemorroiden, diarree
- Musculoskeletale neveneffecten
- Nagelafwijkingen
- Perifere neuropathie
- Vochtretentie



---

---

---

---

---

---

---

---

### Adjuvante chemotherapie: neveneffecten

- Taxanes

- Hypersensitiviteitsreactie: premedicatie
  - Taxol:
    - Weekly: medrol 32 mg en xyzall 5 mg, avond voor en ochtend van chemo
    - 2-wekelijks: dexamethasone 20 mg en xyzall 5 mg, avond voor en ochtend van chemo
  - Taxotere:
    - Weekly: medrol 32mg avond voordien en ochtend van chemo
    - 3-weekly: medrol 32 mg, 2/dag, dag voor, dag van en dag na chemo



---

---

---

---

---

---

---

---

### Her -2 neu exprimerend mammacarcinoma

- Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- Overexpressie 20-30% borstkankers
- Ongunstige prognostische factor
- Herceptin=monoclonaal AI tg her-2 neu



---

---

---

---

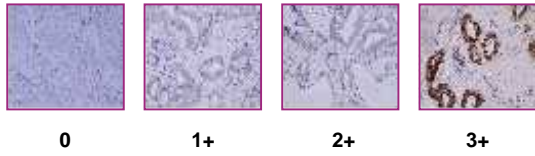
---

---

---

---

### Evaluatie van Her-2 overexpressie dmv Immunohistochemie (IHC)



De eerste bepaling van de HER2 status gebeurt met IHC




---

---

---

---

---

---

---

---

### Evaluatie van Her-2 overexpressie dmv fluorescentie in situ hybridisatie (FISH)



Enkel indien HER2 status wordt bevestigd met FISH test terugbetaling van Herceptin®




---

---

---

---

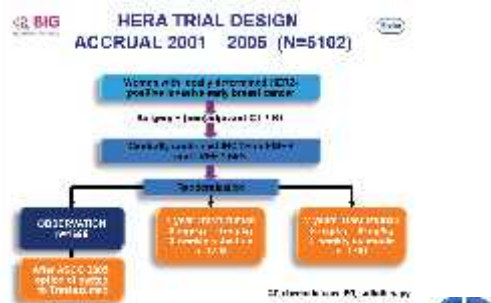
---

---

---

---

### Herceptin adjuvante setting




---

---

---

---

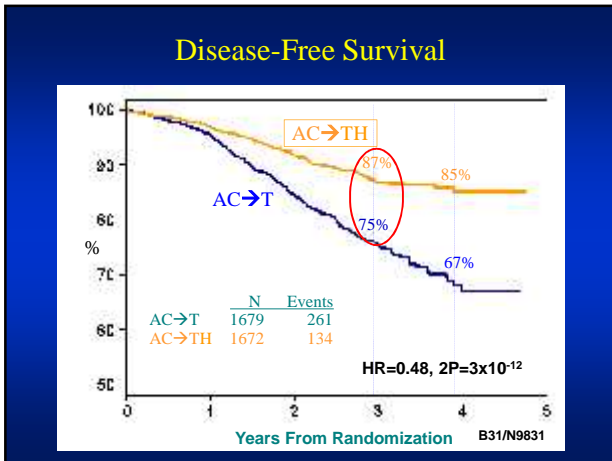
---

---

---

---






---

---

---

---

---

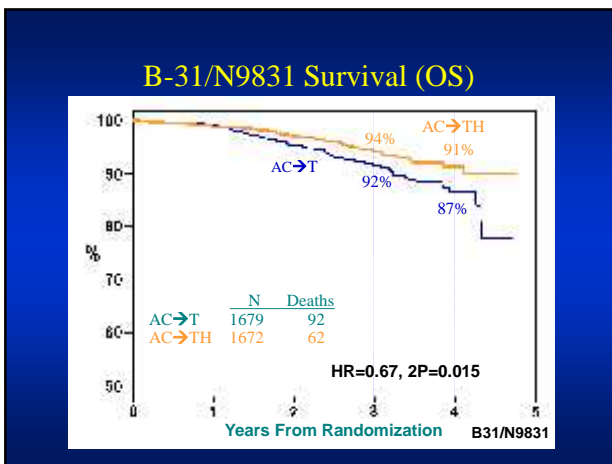
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---


---

**Herceptin: tolerantie**

**Hypersensitiviteitsreactie**

**Cardiotoxiciteit:**

- (partieel) reversiebel → rechallenges meestal mogelijk
- Risicofactoren:
  - Anthracyclines
  - Leeftijd
  - Cardiale antecedenten
- 3- maandelijks monitoring EF




---

---

---

---

---

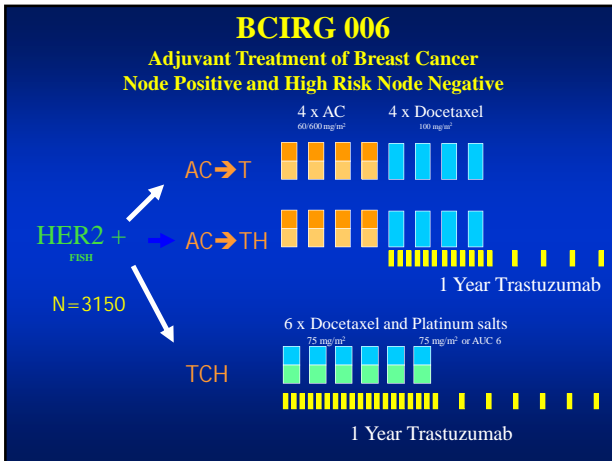
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### BCIRG006: 10-year results

N = 3222 pts (1/3 N)

	AC → T	AC → TH	TCH
10y DFS	67.9%	74.0%	73% ← 10 DFS more events for TCH
10y OS	78.7%	85.0%	83.3% ← 25% more for TCH
2 <sup>nd</sup> leukemias	N = 5	N = 2	N = 1
CHF <sub>grade</sub>	N = 8	N = 21	N = 4 ← 17 cases less for TCH

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Her -2 neu exprimerend mammacarcinoma

- Herceptin
  - /3weken, Sc of IV
  - Ged 1 jaar = 18 toedieningen
  - In combinatie met chemotherapie
    - Klassiek: 3 x EC → 3 x taxotere
    - Bij fitte pt met cardiale RF: TCH
    - Bij oudere, zwakkere pt: 4 x TC of 12 x taxol weekly
  - Start bij aanvang taxanes

---

---

---

---

---

---

---

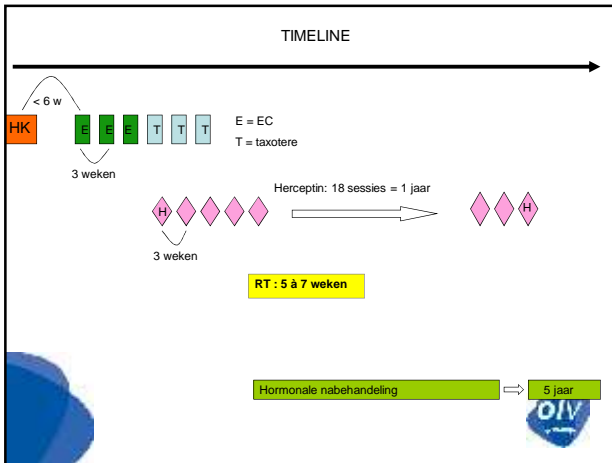
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Neo-adjuvante therapie

- = Inductie chemotherapie voorafgaand aan heekunde met oog op downsizing
- Indicaties:
  - Inoperabele lokaal uitgebreide tumoren oa mastitis carcinomatosa
  - Met oog op borstsparende heekunde
- Voordeel: evaluatie van chemosensitiviteit van de tumor
- Geen effect overleving

OIV logo in the bottom right corner.

---

---

---

---

---

---

---

---

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

**Impact of the Addition of Carboplatin and Resectin to Neoadjuvant Docetaxel-Based Regimens Followed by Dense-Dense Docetaxel and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance)**

*Journal of Clinical Oncology, 2015; 33(26):4411-4419. doi:10.1200/JCO.2015.33.4411*

OIV logo in the bottom right corner.

---

---

---

---

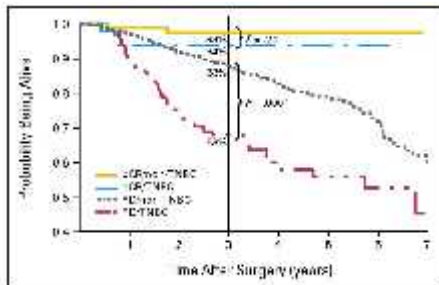
---

---

---

---

Prognose volgens pCR




---

---

---

---

---

---

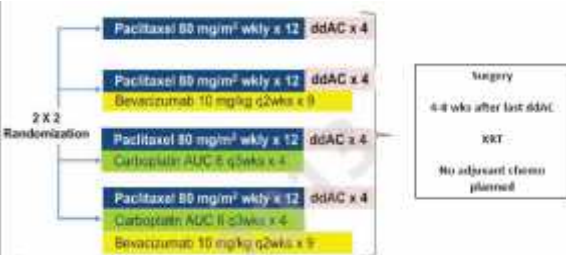
---

---

---

---

Neoadjuvant Chemo plus Carboplatin +/- Bevacizumab In Stage II-III TNBC (Open-Label Phase II CALGB 40603)




---

---

---

---

---

---

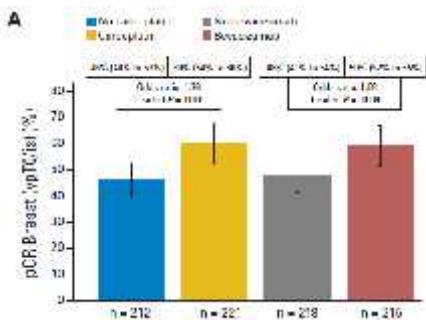
---

---

---

---

Neoadjuvant Chemo plus Carboplatin +/- Bevacizumab In Stage II-III TNBC (Open-Label Phase II CALGB 40603)




---

---

---

---

---

---

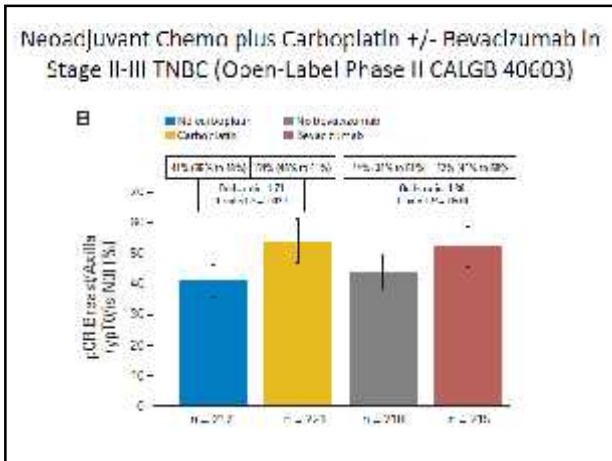
---

---

---

---






---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### CALGB 40603: Safety

#### Select Grade ≥3 Toxicities

	Chemo	Chemo + Bev	Chemo + Carbo	Chemo + Carbo + Bev
Neutropenia	22%	27%	58%	67%
Thrombocytopenia	4%	3%	20%	28%
Febrile neutropenia	7%	9%	12%	24%
Hypertension	2%	12%	0%	10%*
Nausea / Vomiting	4% / 2%	6% / 2%	3% / 2%	8% / 4%
Fatigue	10%	12%	10%	20%
Stopped treatment due to toxicity	8%	10%	6%	12%

\* One cardiac death attributed to uncontrolled HTN

---

---

---

---

---

---

---


---

---

---

### Belgian Breast Cancer Task Force: faze 2 trial

- 12 x wekelijks Taxol 80 mg/m<sup>2</sup>+carbo 2AUC gevolgd door 4 x ddEC
- Doel: verminderen hematologische toxiciteit en/of verhogen dose densiteit van de carbo-taxol combinatie potentieel resulterend in hogere pCR ratio




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Neo-adjuvante therapie

- Schemata:
  - Her-2 neu expr MC: 3 x EC → 3 x taxotere + herceptine
  - Triple negatief MC: 4 x ddEC → 12 x wekelijks carboplatinum-taxol (of vice versa in BSMO trial)
  - Andere subtypes: 4 x ddEC → 12 x wekelijks taxol




---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante Antihormonale Therapie Borstcarcinoom

Dr. Ph Vroman  
Medische Oncologie  
OLV Ziekenhuis Aalst

11 april 2016




---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante hormonale therapie

- Alle HR (ER en/of PR positieve) carcinomen
- PRE vs POST menopauzaal
- Te starten +/- 4 weken na beëindigen adjuvante chemotherapie, tijdens radiotherapie, samen met herceptine zo geïndiceerd
- Anti-oestrogenen vs aromatase-inhibitoren (AI)
  - Tamoxifen®      - Exemestan: aromasin®
  - Nolvadex®      - Letrozol: femara®
  - Tamoplex®      - Anastrozol: arimidex®
  - Tamizam®




---

---

---

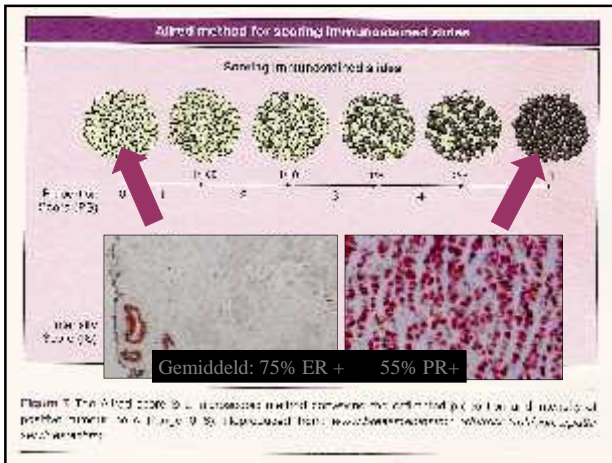
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

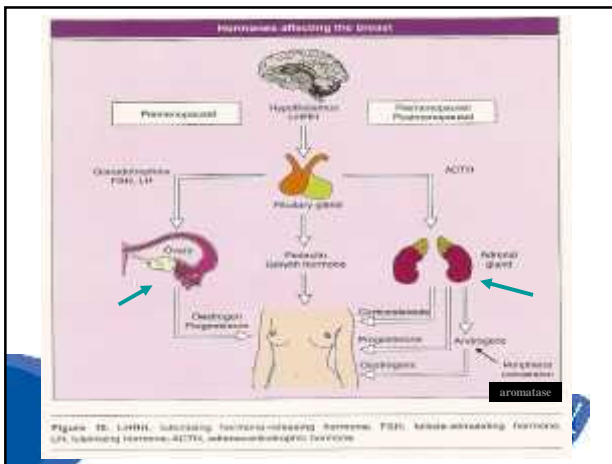
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

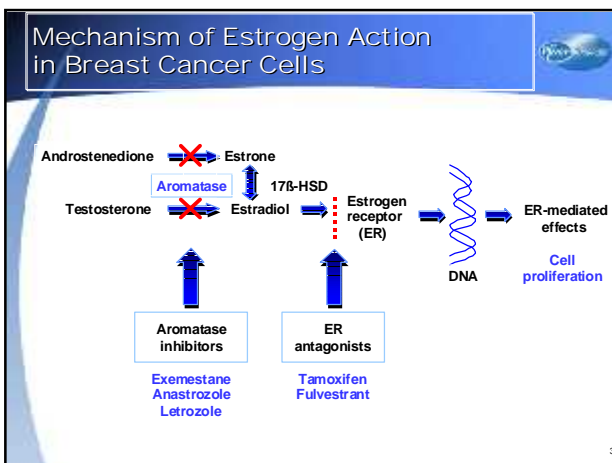
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Aromatase Inhibitie bij pre-menopausale vrouw

- Géén effect zolang ovariële oestrogeenproductie!
- OFS (LHRH-analoog, heelkundig, radiatie) + Aromatase inhibitor bij premenopausale vrouw



---

---

---

---

---

---

---

---

### Hormonale Therapie

#### Pre-menopausale vrouw

1. Blokkade van de Oestrogeen-Receptor (ER)
2. Blokkade van de hypofyse: Ovariële suppressie

#### Post-menopausale vrouw

1. Blokkade van de Oestrogeen-Receptor (ER)
2. Aromatase-inhibitie



---

---

---

---

---

---

---

---

### Adj Hormonale therapie

- Type antihormonale therapie:
  - Hormonale status: pre-vs postmenopauzaal
  - Risico op herval: betere efficiëntie AI
    - (switch, upfront, extended use) tov tamoxifen alleen ged 5 jaar
    - → hoe hoger risico op herval, hoe langer behandeling met AI en korter tamoxifen bij postmenopauzale patient



---

---

---

---

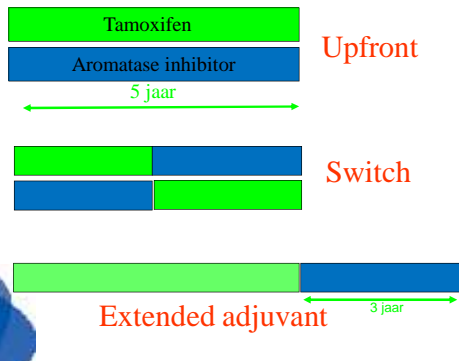
---

---

---

---

**Adj hormoontherapie: tot voor 3 jaar ...**




---

---

---

---

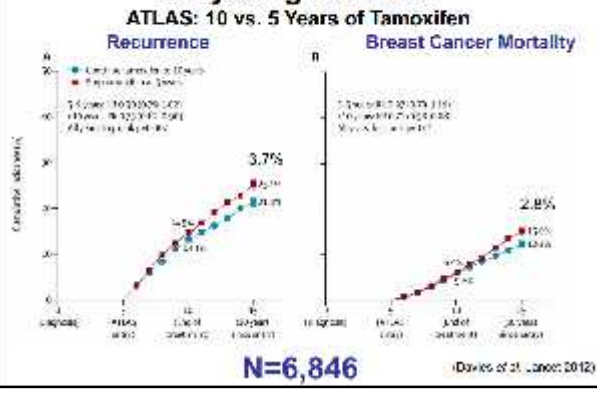
---

---

---

---

**Optimal duration of hormonal therapy for young women?**




---

---

---

---

---

---

---

---

**aTTom: 10 vs. 5 years Tamoxifen**  
**N=6953**

- Recurrence RR = 0.85 (95% CI 0.76-0.95; p=0.003)
  - Absolute reduction 4%
- Breast Cancer Mortality RR = 0.88 (95%CI 0.77-1.01; p=0.06)
  - Absolute reduction 2%

(Gray et al. Breast J. 2011;17:13)

---

---

---

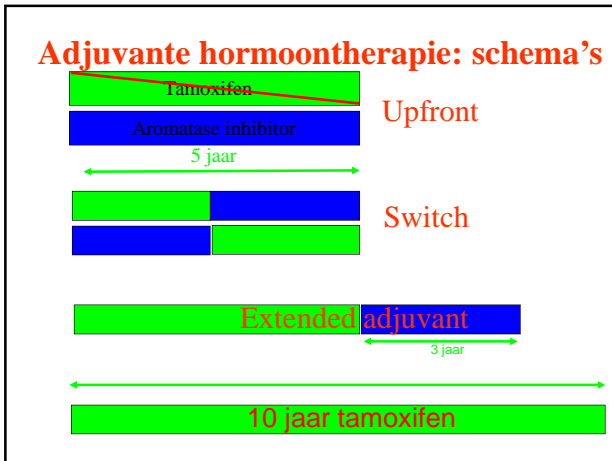
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### PREMENOPAUSAAL TEXT and SOFT Designs

Enrolled: 11/03/4/11

**TEXT: 2672** Joint Analysis N=4690  
 Median FU 5.7 years

Tamoxifen+DFS x 5 yr  
 Exemestane+DFS x 5 yr

**SOFT Primary Analysis N=2033**  
 Median FU 5.5 years

Tamoxifen x 5 yrs (1015)  
 Tamoxifen-DFS x 5 yr (1015)  
 Exemestane+DFS x 5 yr (1014)

Remain premenopausal after chemotherapy

Reported at: ASCO 2014 + NEJM 2014, Fronds et al., SABCS 2014 + NEJM 2014

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### TEXT Trial Results

Reported at: NEJM 2014

**E + OS > T + OS**  
 → DFS  
 → BCFI  
 → DRFI  
 OS

NS

The table shows the following results for the E+OS vs T+OS comparison:

- DFS:** 82.1% vs 81.1% (p=0.001)
- BCFI:** 82.1% vs 81.1% (p=0.001)
- DRFI:** 82.1% vs 81.1% (p=0.001)
- OS:** 82.1% vs 81.1% (p=0.001)

NS (Not Significant) is noted for the overall comparison.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## SOFT: toxicity

Hot flushes, sweating, loss libido, vaginal dryness, insomnia, depression, MSK pains, hypertension, urinary incontinence, and diabetes TAM-OFS > TAM

Osteoporosis (T score < -2.5):

- 13.2 OFS/EXE
- 5.8% OFS/TAM
- 3.5% TAM

22% stopped OFS at year 4 !




---

---

---

---

---

---

---

---

## SOFT/TEXT: opmerkingen

- Mediane FU van 5,6 jr is kort
- Geen OS benefit (voorlopig)
- Toxiciteit ... (22% stopt OFS na 4 jr!)
- Groep zonder chemo: uitstekende prognose!

LN-	91%
T1	66%
Median age	46
Bijna hdtf	graad 1




---

---

---

---

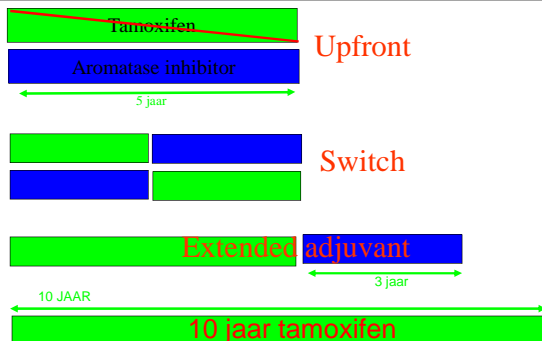
---

---

---

---

ALL TOGHETER ...



5 JAAR EXEMESTANE + OFS

PREMENOPAUZAAL High risk




---

---

---

---

---


---

---

---




## Adj. Hormonale therapie



**Premenopauzaal:**

- 10 jaar tamoxifen
- High risk (<35 jr en chemo met persist premenop status): 5 jaar exemestane + OFS
- Pre -> post: switch of extend adj letrozole 3 jaar (N+)
- Aromatase inhibitoren:
  - Bij CI tamoxifen: 5 j AI + ovariële ablatie 5 j
    - VG van CVA
    - VG van thrombo-emboligene fenomenen
    - VG van endometriale hyperplasie




---

---

---

---

---

---

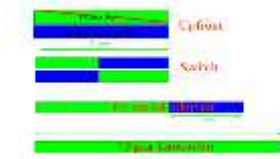
---

---

---


---

## Adj Hormonale therapie



**Postmenopauzaal**

- 5 j AI (femara, arimidex):
  - hoog risico (N2, neu+, ...),
  - CI TAM ! (DVT-longembolie, CV thromb., endometr hyperpl.)
- 2-3j Tamoxifen, gevolgd door 2-3j AI (aromasin, arimidex) of omgekeerd (femara):
  - matig risico
- 3 j Aromatase-inh (femara) na 5 j tamoxifen: bij klierpositieve aanvankelijk premenopauzale pten als alternatief voor switch
- 10 j Tamoxifen:
  - goede prognose
  - (T1, N0, gr1, neu-, sterk hormonaal gevoelig)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Neveneffecten



- Vapeurs, nachtelijk zweten
  - Vermijden uitlokkende factoren: alcohol, cafeinehoudende drank, stress
  - Hormonale preparaten (ook livial) en fyto-estrogenen (oa hop) gecontra-indiceerd!
  - R/
    - Venlafaxine (efexor exel®): 37,5 of 75 mg/dag, 's avonds in te nemen
    - Clonidine (dixarit®): 2 à 3/dag
    - +/- 60% efficiëntie
    - Zo na 1 maand proeftherapie geen effect, switch naar andere medicatie




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Neveneffecten

- Gewichtstoename: beweging, raadplegen dietiste
- Vaginale droogte → dyspareunie
  - Glijmiddel
  - Vaginale bevochtigers: replens, sensilube, mithra intime, ...
  - Vaginale toediening oestrogeen: ortho-gynest: 1 ovule per week, aacifemine: 2x1 ovule of applicatie/week
- Verminderd libido
- Stemningswisselingen
- Concentratie-geheugenstoornissen
- Haarverlies
- Moehheid




---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasse-specifieke neveneffecten

### Tamoxifen:

- Thrombo-emboligene fenomenen: longembolen, DVT, CV thrombose
  - Endometriumhyperplasie-carcinoma
    - jaarlijks gynecologisch nazicht incl vaginale echografie
  - Ovariele cysten: geen reden tot stop therapie
- stop tamoxifen  
→ switch naar AI




---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasse-specifieke neveneffecten

### Tamoxifen:

- Geneesmiddeleninteracties:
  - Versterking effect vitamine-K antagonist: PT controle
  - Tamoxifen = prodrug  $\xrightarrow{\text{CYP2D6}}$  actieve metaboliet: vermijden associatie CYP2D6 inhibitoren: fluoxetine (prozac®), paroxetine (seroxat®), sertraline (serlain®), citalopram (cipramil®)
  - Interactie met andere CYP450 iso-enzymen: clarithromycine, carbamazepime, fenytoïne, valproaat, fluconazole, dexamethasone, sint-janskruid, pompelmoessap




---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasse-specifieke neveneffecten

### Aromatase-inhibitoren:

- Articulare neveneffecten:
  - Startstijfheid, stramheid, meest uitgesproken matinaal
  - Alle gewrichten mogelijk, handen vaakst betrokken
  - Echte arthritis mogelijk: warme pijnlijke zwelling gewricht, vaak thv pols- of vingergewricht
  - Carpal tunnel syndroom: R/ CS infiltratie, chirurgische release, regressie bij stop AI
  - Springvinger




---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasse-specifieke neveneffecten

### Aromatase-inhibitoren:

- Articulare neveneffecten:
  - Komt vaker voor bij voorafgaande chemotherapie met taxotere en in combinatie met herceptine
  - Snelle regressie bij stop medicatie (enkele dagen)
  - R/ NSAID's (oraal of lokaal ovv gel), paracetamol, warmte applicatie, beweging, vermagering bij overgewicht
  - In extreme gevallen: switch ander AI (50% kans minder hinder), of naar tamoxifen




---

---

---

---

---

---

---

---

## Klasse-specifieke neveneffecten

### Aromatase-inhibitoren:

- Hyperlipidemie: stijging totaal chol en LDL chol → controle 1 x / jaar
- Osteoporose – ↑risico fracturen → regelmatige controle botdensitometrie
  - Zeker bij de start van AI
  - Te herhalen volgens schema (cfr volgende dia)
  - 1x/5 jaar terugbetaald voor deze indicatie (kostprijs 35 euro) cfr terugbetalingsattest




---

---

---

---

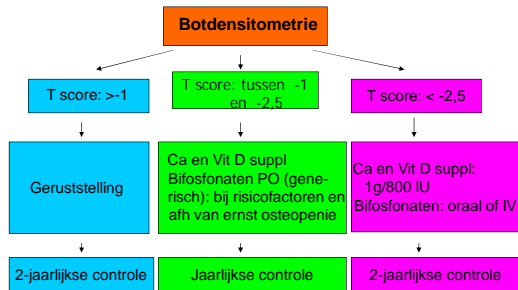
---

---

---

---

## Klasse-specifieke neveneffecten




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Osteoporose

### • Bijkomende risicofactoren:

- Leef tijd > 65 j
- VG osteoporotische fractuur
- Chronisch corticoid gebruik
- Heupfractuur bij één van beide ouders
- Lage BMI, lichaamsgewicht < 70 kg
- Excessieve alcohol consumptie
- Nicotine abus
- Premature menopauze
- Sedentaire levensstijl




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Osteoporose

### • Behandeling:

- Life style advies: beperken alcoholconsumptie en nicotine gebruik, fysische activiteit 3x/week en dagelijkse inname melkproducten
- Ca-vit D suppl: goedkoopste: calciumgluconaat 2 x 500 mg/dag magistraal + D-Cure 1x/maand, combinatiepreparaten duurder en GI moeilijkere tolerantie
- Bifosfonaten: in oncologische setting meeste ervaring met volgende producten
  - Zoledronaat: aclasta ® 1x/jaar, zometa 4 mg 2 x/jaar (niet terugbetaald)
  - Alendronaat: 70 mg/ week (fosamax®, fosavance ®)
  - Risedronaat: 35 mg/ week (actonel ®, actonel combi D ®)
  - Andere preparaten ook bruikbaar, behalve raloxifen (evista®) = selectieve oestrogeenreceptormodulator




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Adj. Antihormonale therapie besluiten

- PRE vs POST menopauzaal
- LOW vs HIGH risk
- Belang van voorlichting-educatie mbt neveneffecten AHT om compliantie te bevorderen
  - Goed geïnformeerde patient zal makkelijker klachten herkennen en melden
  - Actief klachten bevragen bij elk patientencontact



---

---

---

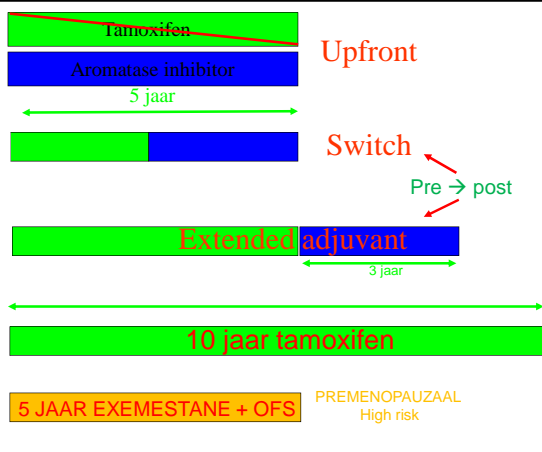
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

## Cursus senologie

Adjuvante radiotherapie bij borstcarcinoom



---

---

---

---

---

---

---

---

## Indicaties postoperatieve RT

- Waarom?

Minder lokale recidieven: 35 → 19% (50% reductie)

Betere overleving: 4% absolute daling van het risico op overlijden tgv een borstCA

(meta-analyse Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2011)




---

---

---

---

---

---

---

---

## Indicaties postoperatieve RT

Altijd na borstsparende heekunde: volledige borst/tumorbed

Na mastectomie bij ongunstige prognostische factoren: ipsilaterale thoraxwand en ME-litteken

- T3 en T4 tumoren

- Positieve lymfeklieren

- Positieve marges

- Te overwegen ( want hoger risico op lokaal recidief): DCIS in definitieve snijrand

- Pathologisch klier-negatief, triple negatief borstcarcinoom

- Na neoadjuvante chemotherapie voor gevorderd carcinoom




---

---

---

---

---

---

---

---

## Indicaties postoperatieve RT

- Regionale klierstreken: 23x2 Gy

Supraclaviculair (SCL):

- pN1a

Mammaria interna (MI):

- pN1a én centraal of mediaal gelocaliseerde tumor

- pN1a én pT3

- pN2

Axilla (AX) :

- Level III

- pN1a na okselevidement

- Level I, II, R, en III

- pN1a(sn) zonder okselevidement

- pN2




---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante radiotherapie na borstconserverende behandeling

- Dosis

- Conventioneel

- 46 Gy in 23 fracties
- Boost 20 Gy in 10 fracties

- Hypofractionatie schema

23 fracties, 5x/week

15 x 2.67 Gy = 40,05 Gy volledige borst  
8 x 2 Gy thv tumorbed




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante radiotherapie na borstconserverende behandeling: hypofractionatie

- 2010 meta-analyse vier gerandomiseerde trials
- (n = 7095 patiënten)

**Table 1. Effectiveness and toxicity of radiotherapy regimens for early-stage breast cancer: a meta-analysis of randomised controlled trials**

Year	Number of patients	Radiotherapy dose (Gy)	Relative risk (95% CI)	Relative risk (95% CI)	Number of events
2008	10,314	46	1.00	1.00	115
2009	6,910	40	0.95	0.95	115
2010	7,070	40	0.95	0.95	115
2011	2,800	40	0.95	0.95	115
2012	2,214	40	0.95	0.95	115




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Adjuvante radiotherapie na borstconserverende behandeling: hypofractionatie

- Geen verschil risico op ipsilateraal lokaal recidief op 5 jaar en op 10 jaar.
- Geen verschil in overleving
- Significante daling van acute en laattijdige toxiciteit




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Adjuvante radiotherapie na borstconserverende  
behandeling: hypofractionatie

- Indicaties: Kliernegatief
  - 50 jaar (( 60 jaar zo DCIS )
  - pT3 tumoren
  - Dosis hart minimaal
  - Homogene dosis ( +/- 7 % )




---

---

---

---

---

---

---

---

Adjuvante radiotherapie na  
mastectomie

- Hypofractionatie-schema
  - 16 fracties, 5x/week
    - 16 x 2.65 Gy = 42,40 Gy thoraxwand
    - extra dosis zo nipte of positieve snijranden.
  - Indicaties
    - Klier negatief
    - 50 jaar
    - pT3 tumoren
    - Dosis hart minimaal
    - Homogene dosis ( +/- 7 % )




---

---

---

---

---

---

---

---

Intra-operatieve radiotherapie technieken  
bij borstkanker : rationale

- Het risico op een 'geographical miss' bij externe boost bestraling kan oplopen tot 24-88 %
- Bij Intra-operatieve Radiotherapie ( IORT ) wordt de bestraling uitgevoerd tijdens de ingreep, rechtstreeks t.h.v. het tumorbed.
- IORT vermijdt bovendien klinisch relevant uitstel van bestraling waarbij het risico op re-populatie van tumorcellen na heekunde sterk wordt gereduceerd.




---

---

---

---

---

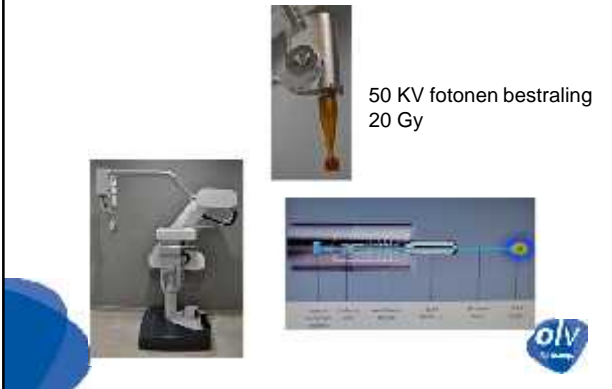
---

---

---



### Intra-operatieve radiotherapie



---

---

---

---

---

---

---

---

### Vorbereiding behandeling



---

---

---

---

---

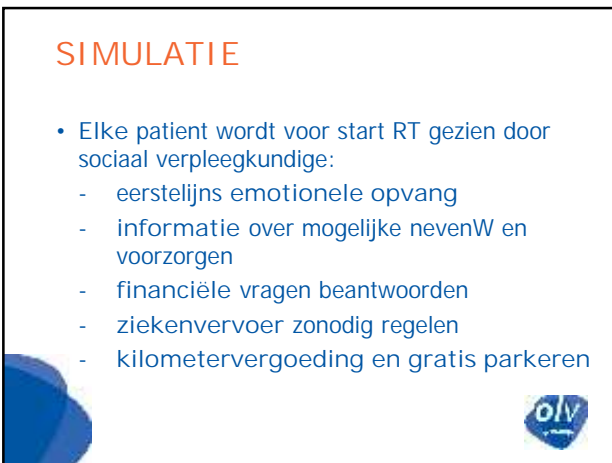
---

---

---

### SIMULATIE

- Elke patient wordt voor start RT gezien door sociaal verpleegkundige:
  - eerstelijns emotionele opvang
  - informatie over mogelijke nevenW en voorzorgen
  - financiële vragen beantwoorden
  - ziekenvervoer zonnodig regelen
  - kilometervergoeding en gratis parkeren



---

---

---

---

---

---

---

---

### Simulatie

- Positionering



- Klinische aflijning borstklierweefsel



---

---

---

---

---

---

---

---

### Simulatie



---

---

---

---

---

---

---

---

### CT-simulatie



---

---

---

---

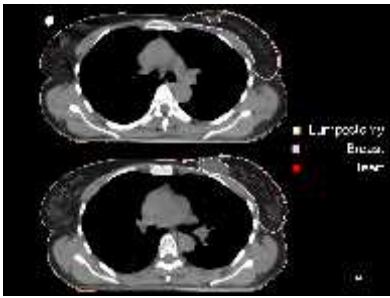
---

---

---

---

### Contouring



---

---

---

---

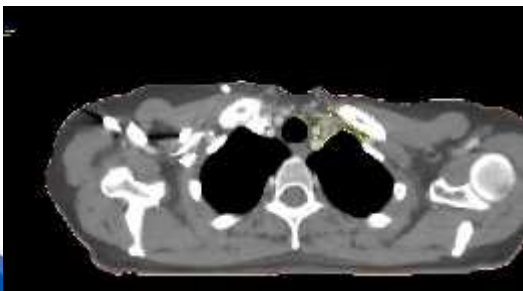
---

---

---

---

### Contouring klierstreken



---

---

---

---

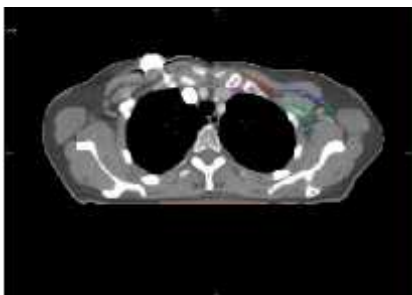
---

---

---

---

### Contouring klierstreken



---

---

---

---

---

---

---

---

### RT techniek

- DOEL: uniforme dosisverdeling met minimale toxiciteit normale weefsels
  - ◆ compensatoren: wippen
  - ◆ Forwarded IMRT (intensity modulated RT)



---

---

---

---

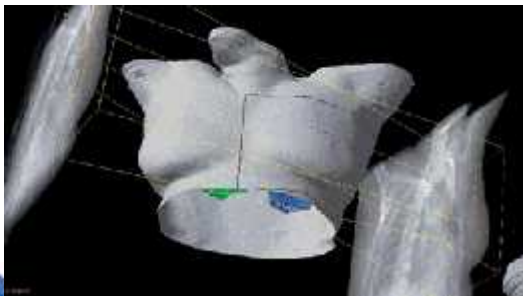
---

---

---

---

### RT techniek



2 tangentele fotonenvelden



---

---

---

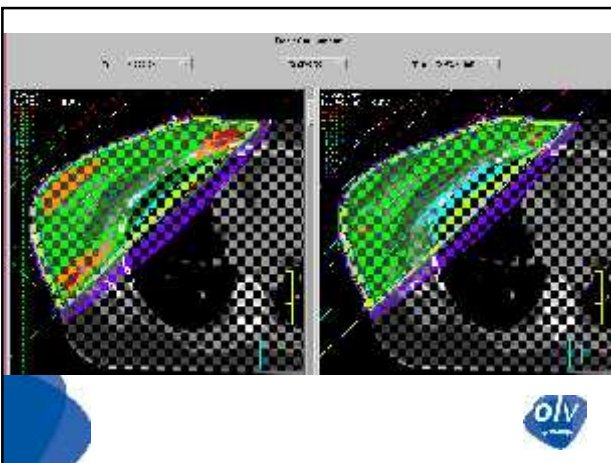
---

---

---

---

---



---

---

---

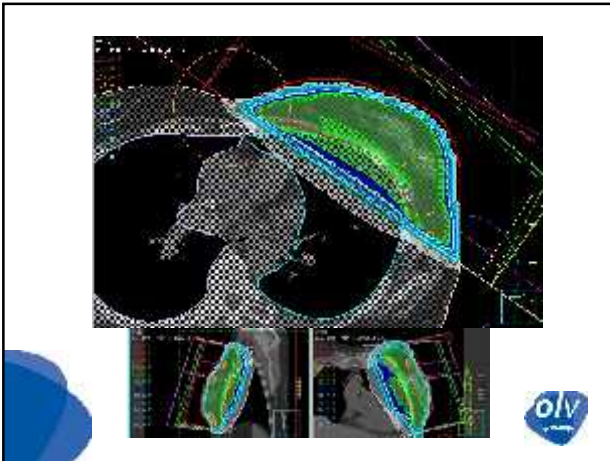
---

---

---

---

---



---

---

---

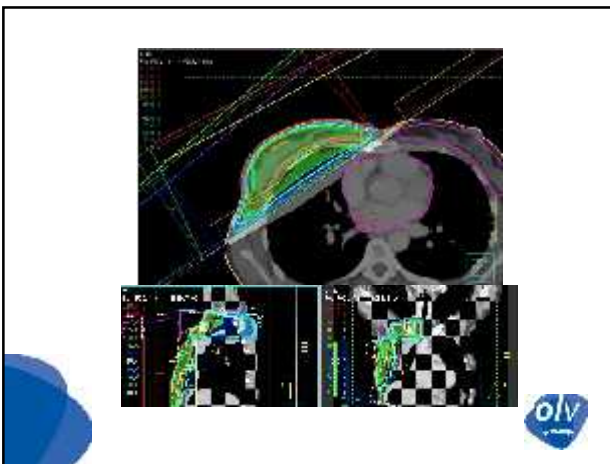
---

---

---

---

---



---

---

---

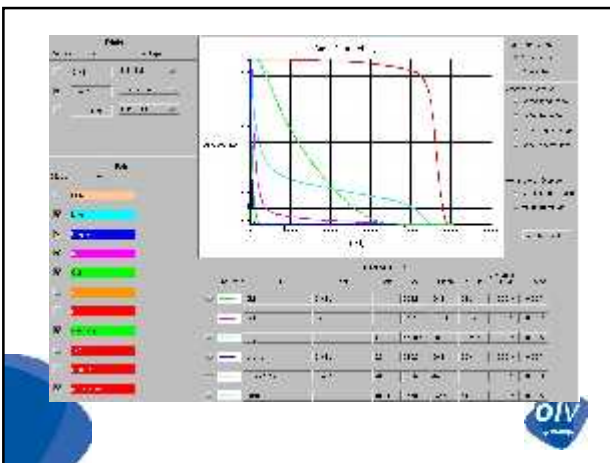
---

---

---

---

---



---

---

---

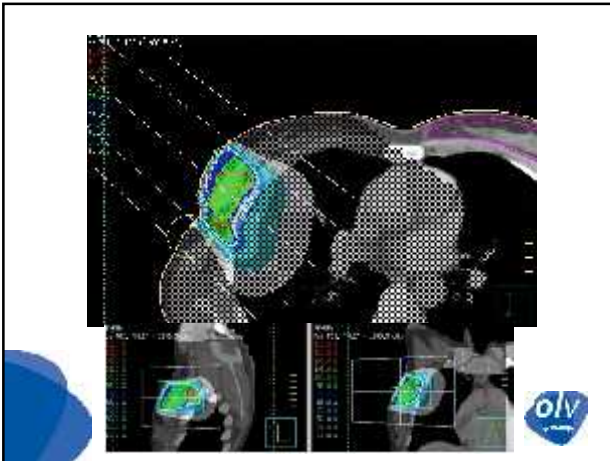
---

---

---

---

---



---

---

---

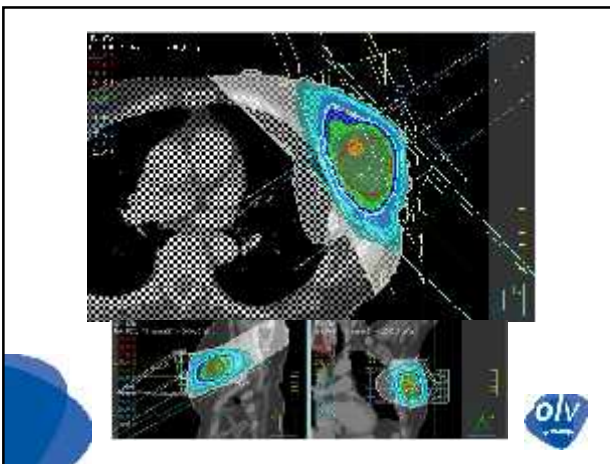
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### TOXICITEIT

- ACUTE nevenwerkingen:
  - Vermoeidheid
  - Oedeem
  - Radiodermatitis
    - Na 2-tal weken: ° Erytheem, calor, mild ongemak en soms jeukende uitslag. snelle verbetering kort na einde RT
    - Hyperpigmentatie



---

---

---

---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

### TOXICITEIT

- Beperkte odynophagie bij RT locoregionale klierstreken R/syngel
- Verhoogd risico op ° significant lymfoedeem igv axillaire RT: ± 30% risico



---

---

---

---

---

---

---

---

### Factoren die het ontstaan van radiodermatitis beïnvloeden

- Patiëntgebonden factoren
  - Obesitas – huidplooiën
  - roken, slechte voedingstoestand, hoge leeftijd
  - Oppervlakkig gelegen tumoren
  - Huidinfecties
  - Genetische ziektes, auto immuun ziektes
  - immuunsuppressiva



---

---

---

---

---

---

---

---

## Factoren die het ontstaan van radiodermatitis beïnvloeden

- **Behandelingsgebonden factoren**
  - Dosis : totale en dagelijkse dosis
  - Volume
  - Techniek
  - Concomitante behandelingen vnl. chemotherapie



---

---

---

---

---

---

---

---

## TOXICITEIT

- **LATE nevenwerkingen:**
  - > 3 maanden
  - Subcutane fibrose and atrofie borstklierweefsel
  - Persisterende hyperpigmentatie
  - teleangiectasieën
  - Secundaire tumoren
    - relatieve risico voor contralateraal borstCA 1.18 tot 1.33.
    - Verhoogd risico op longCA bij rokers
  - cardiovasculaire complicaties
    - positionering, IMRT, breathhold



---

---

---

---

---

---

---

---

## TOXICITEIT: cosmesis

Subcutane fibrose and atrofie borstklierW



---

---

---

---

---

---

---

---



### LATE TOXICITEIT



Persisterende pigmentatie



---

---

---

---

---

---

---

---

### Wondzorgprotocol OLV

Kwaliteitsvolle wondzorg:

- evidence-based
- tijdig
- beoogt snelle wondheling
- zo laag mogelijke kostprijs
- wondzorgverpleegkundige op dienst RT



---

---

---

---

---

---

---

---

### Waarom een richtlijn?

- Weerspiegelt een "visie" in de wondzorg
- Éénduidigheid i/d wondzorg
- Eenvoudig, duidelijk en gemakkelijk in gebruik
- Door iederéén nageleefd worden ▶ aan hetzelfde touw trekken!
- Patiënt ervaart dit als een "houvast" tijdens zijn behandeling!
- Naast de richtlijn, moet er ook plaats zijn voor testen van andere producten, speciale WZ-situaties,...



---

---

---

---

---

---

---

---

## Belang van goede opvolging

- Geringe radiodermatitis (onvermijdelijk)

- Dagelijkse observatie
- Tijdig aangepaste behandeling

➡ Geen blijvende letsels

- Surinfecties

- Onvoorzichtigheid thv bestralingsveld: pleisters, kiné
- Beperkte hygiëne

➡ Onderbreken RT

➡ Littekens



---

---

---

---

---

---

---

---

## RADIODEMATITIS: definitie

Radiodermatitis omvat het geheel van huidreacties ten gevolge van de inwerking van ioniserende straling op de huid.

Het kan zich manifesteren in de vorm van erytheem, droge of vochtige desquamatie, als ulceratie en kan gepaard gaan met pijn en of jeuk.



---

---

---

---

---

---

---

---

## Classificatie radiodermatitis

- De meest gebruikte classificatiemethode voor acute huidreactie ten gevolge van radiotherapie is van de Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG / EORTC)

- Deze classificatie deelt huidreacties in 4 graden
- Dient als basis voor correcte diagnose van ernst en keuze van behandeling



---

---

---

---

---

---

---

---

## RADIOODERMATITIS



G3 - exsudatieve huidreactie

G1 - asymmetrisch, laag erytheem

G2 - jeukend desquamatief erytheem



---

---

---

---

---

---

---

---

## Ontsmetten?

- Niet altijd ontsmetten! (cytotoxisch/ stagnatie)  
Enkel bij: -° rubor, calor, tumor en dolor,...  
- "risico zones en risico patiënten"  
(diabetes, IM-depressieve patiënten)  
Standaard ontsmettingsmiddel:  
Isobetadine® (breedspectrum gram +/-)
- Altijd eerst reinigen van de wonde.



---

---

---

---

---

---

---

---

## Topisch crèmes(AB)?

- Zoveel mogelijk te vermijden.
  - ▶ heel vlug resistentie ontwikkelen!
  - ▶ indien toch gebruikt: niet langer dan 7 dagen.
  - ▶ indien infectie  
tijdelijk Isobetadine® gel ( 2xd) NA spoelen en reinigen



---

---

---

---

---

---

---

---

### Flammazine gebruik?

- Geen vochtmanagement ▶gaat verweking in de hand werken.
- Stimuleert fibrinevorming.
- Langdurig gebruik ▶cytotoxisch voor de cellen!
- Oxideren met O<sub>2</sub> ▶zwarte verkleuring.
- In combinatie met RT ▶tatoeage in de wonde.
- Lelijke littekens
- Tenslotte stagnatie in de wondheling.
- Besluit: best niet gebruiken ▶ Flamminal Hydro/Forte®



---

---

---

---

---

---

---

---

### Flaminal® Hydro en Flaminal®Forte:

- ▶Enzyme alginogels
- 1. Vochtig milieu
- 2. Continu debridement
- 3. Antimicrobieel
- 4. Niet toxisch voor huidcellen
- 5. Wondrandbescherming



---

---

---

---

---

---

---

---

### Graad 0 [Rariodermatitis]

[Omschrijving]

Geen veranderingen in de huid

[Behandeling]

Goede hygiëne, wassen met Lactacid Blauw(zeep)  
Preventief hydrateren met Radiocare® 2 x/dag



---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 1

[Radiodermatitis]

### [Omschrijving]

Vaag erytheem, droge desquamatie, verminderd zweeten, pijn, jeuk. Mogelijks in combinatie met rash (allergische reactie).




---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 1

[Radiodermatitis]

### [Behandeling]

- Bij vaag erytheem: hydrateren met Radiocare® 2 x/dag
- Bij rash: Betnelan V® 30gr met antiallergische werking 2 x/dag (niet in huidplooi!)
- Bij rash met pijn en jeuk: Betnelan V® 30gr in Cold Cream 100g met antiallergische en hydraterende werking 2 x/dag (niet in huidplooi!)




---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 1

[Radiodermatitis]

### [Behandeling]

- Afdekken: bij gevoelige huid en of om de huid te beschermen en de pijn te verzachten:

– Tepel:

- Mepitel® One 5 cm x 7,5 cm
- Mepilex® 10 cm x 10 cm

– Huidplooien:

- Mepilex® Transfer 12,5 cm x 12,5 cm




---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 2

[Radiodermatitis]

### [Omschrijving]

Matig tot hevig erytheem, droge desquamatie in combinatie met kleine eilandjes van epidermolyse (vochtige desquamatie) typisch ter hoogte van de huidplooiën, matig oedeem, exsudaat, pijn, jeuk.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 2

[Radiodermatitis]

### [Behandeling]

•Reinigen: lauw water van douche of met **Flamirins<sup>®</sup> spray**

- wasserreinigende oplossing met citraenzuur
- met sproeikop voor zachte verpakking
- 2 verschillende standen:
  - spray (praktisch om mee om te gaan)
  - shower (niet om mee om te gaan)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 2

[Radiodermatitis]

### [Behandeling]

•Ontsmetten: **iso-Betadine<sup>®</sup> Dermicum**

- **Ontsmetten is alleen nodig bij:**
- Risicopatiënten
  - Algemeen verzwakte patiënt
  - Diabetes
  - Cortisone
  - Immunosuppressie
  - Simultane chemotherapie
  - ....
- Risicozones
  - Huidplooiën (axillaire plooï, inframammair)
- Geïnfecteerde wonden




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 2

[Radiodermatitis]

[Behandeling]

• Geen exsudaat: zorgen voor een vochtige wondheling door hydrateren met een hydrogel

- 3x / dag een dikke laag Flamigel® aanbrengen
- afdekken met Melolin® kolfpres



---

---

---

---

---

---

---

---

## Geen kleefpleister op bestraalde huid



---

---

---

---

---

---

---

---

## Fixeren

Gebruik wel : Mepitac® (4 cm x 1,5 m) (siliconen kleefpleister)



Tubifast® (purple line) of windels



---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 2

[Radiodermatitis]

### [Behandeling]

• Weinig tot matig exsudaat: debrideren van afgestorven weefsel, zorgen voor een vochtige wondheling door overtollige wondvocht op te nemen, voorkomen van bacteriele surinfecties

- 2x / dag 0,5 cm Flaminal® Hydra aanbrengen
- afdekken met Melolin® kompres




---

---

---

---

---

---

---

---

## Graad 3

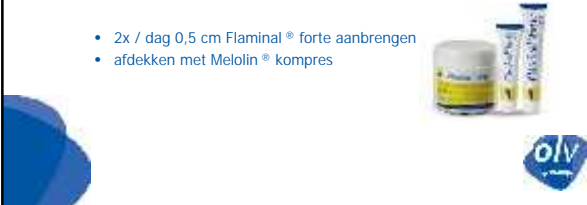
[Radiodermatitis]

### [Omschrijving]

Confluerende, vochtige desquamatie, veel exsudaat

### [Behandeling]

- 2x / dag 0,5 cm Flaminal® forte aanbrengen
- afdekken met Melolin® kompres




---

---

---

---

---

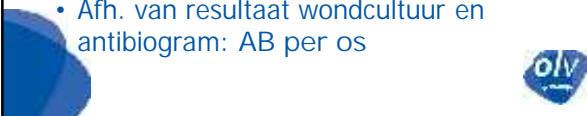
---

---

---

## Bij verdenking op infectie:

- Wondcultuur
- Goede reiniging
- 2 à 3x/dag ontsmetten met Isobetadine dermicum
- Behandeling met aangepaste hydrogel verderzetten
- Afh. van resultaat wondcultuur en antibiogram: AB per os




---

---

---

---

---

---

---

---



## Bij infectie

[Doel]

Plaatselijk antibacterieel effect, absorptie van overtollige wondvocht, vochtige wondheling.

- Steeds reinigen en ontsmetten!
- Indien bij - erytheem  $\implies$  Mepilex® AG (zie boven)
- fibrine en purulent beslag  $\implies$  alginogel



- Aandachtspunten bij gebruik Mepilex® AG :

- Verbandwissel indien verband verzadigd is, max 72 uur ter plaatse.
- Interactie met jood derivaten (iso-Betadine®) voorkomen dus na ontsmetten spoelen !




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Opvolging evolutie...

- **Indien infectie niet onder controle**
  - Tijdelijk overschakelen op iso-Betadine® Gel, herevaluatie na 7 dagen.
- **Bij gunstige evolutie**
  - Bij gunstige evolutie naar een zuiver wondbed mag Mepilex Transfer® terug opgestart worden  $\Rightarrow$  doel : beschermen




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Enkele aandachtspunten:

- Zalven en gels verwijderen vòòr bestraling: boluseffect.
- Maximale huidreactie pas tot 2 weken postRT.
- Bij blootstelling bestraalde huid aan de zon
  - $\Rightarrow$  beschermende kledij
  - zonnecrème hoge factor




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Voorbereiding en follow-up van de patiënt bij de OLV ziekenhuis**

Zaak	Stadium 0	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Vraagstelling	Wat is de status van de patiënt?	Wat is de status van de patiënt?	Wat is de status van de patiënt?	Wat is de status van de patiënt?	Wat is de status van de patiënt?
Beoordeling	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt
Plan van aanpak	Plan van aanpak	Plan van aanpak	Plan van aanpak	Plan van aanpak	Plan van aanpak
Uitvoering	Uitvoering	Uitvoering	Uitvoering	Uitvoering	Uitvoering
Beoordeling	Beoordeling	Beoordeling	Beoordeling	Beoordeling	Beoordeling
Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt
Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt
Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt
Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt	Beoordeling van de patiënt

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Overzicht Inzakeverloping Radiotherapeutische behandeling bij borstkanker**

- 1. Identificatie van de patiënt
- 2. Identificatie van de ziekte
- 3. Identificatie van de behandeling
- 4. Identificatie van de zorgverlener
- 5. Identificatie van de locatie
- 6. Identificatie van de tijd
- 7. Identificatie van de duur
- 8. Identificatie van de frequentie
- 9. Identificatie van de dosis
- 10. Identificatie van de effectiviteit
- 11. Identificatie van de veiligheid
- 12. Identificatie van de kwaliteit
- 13. Identificatie van de patiënttevredenheid
- 14. Identificatie van de patiënteducatie
- 15. Identificatie van de patiëntondersteuning
- 16. Identificatie van de patiëntparticipatie
- 17. Identificatie van de patiëntempowerment
- 18. Identificatie van de patiëntempowerment
- 19. Identificatie van de patiëntempowerment
- 20. Identificatie van de patiëntempowerment

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Anticonceptie na borstkanker**  
Koen Traen

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Anticonceptie

- Gecombineerd oestroprogestageen ('pil')
- Progesteron only
  - Minipil
  - Prikpil
  - Implanon
- IUD
  - Koperspiraal
  - Mirena
- Definitieve anticonceptie




---

---

---

---

---

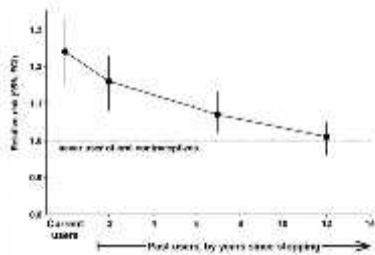
---

---

---

## De pil

**ORAL CONTRACEPTIVES AND BREAST CANCER RISK**  
 Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (Lancet, 1996)




---

---

---

---

---

---

---

---

## De pil

- Verhoogt (mogelijk) het borstkankerrisico tijdens pilgebruik
- Geen gegevens over effect op herstel na behandeling voor borstkanker
- De pil wordt na behandeling voor borstkanker niet voorgeschreven




---

---

---

---

---

---

---

---

### Progesteron only

- Effect van progesteron op bortslierweefsel is wisselend
- Geen studies betreffende invloed van POP na behandeling voor borstkanker
- De POP wordt na behandeling voor borstkanker niet voorgeschreven



---

---

---

---

---

---

---

---

### Spiraal

- Koperspiraal
  - Geen contra-indicatie
  - Vaak menorrhagie
  - Versterkt menometrorragie
- Mirena
  - 52 mg levonorgestrel
  - 20 microgram/dag



---

---

---

---

---

---

---

---

### Mirena

“bij vermoeden van een hormoonafhankelijke neoplasie, met inbegrip van borstkanker, dient Mirena met de nodige voorzichtigheid en na advies van een specialist gebruikt te worden of moet de verwijdering van het systeem overwogen worden”



---

---

---

---

---

---

---

---

### Mirena

- Voordeel
  - Behandelt / voorkomt menorrhagie en metrorragie
  - Voorkomen van endometriale pathologie onder tamoxifen
    - Weinig gegevens 'minder poliepen'
- Nadeel
  - Veilig?
  - Geen verhoogd borstkanker risico bij Mirena gebruik
    - Cave! Lyytinen 2010



---

---

---

---

---

---

---

---

### Mirena

- Nadeel
  - Zeer weinig gegevens betreffende veiligheid na behandeling voor borstkanker
  - WHO guideline
    - Current breast cancer:
      - Score 4 "onaanvaardbaar gezondheidsrisico"
    - 5 jaar na behandeling
      - Score 3 "het theoretisch of bewezen risico van de methode weegt op tegen de voordelen van de contraceptievorm"



---

---

---

---

---

---

---

---

### Definitieve anticonceptie

- Laparoscopische sterilisatie
- Vasectomie



---

---

---

---

---

---

---

---