

17. NBCGs anbefalinger til standard endokrin og behandling av metastatisk brystkreft

Endokrin behandling

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen.

Man har lenge diskutert hvorvidt man skal begynne behandlingen med cytostatika eller med endokrin behandling. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det en tendens til bedre overlevelse hos de pasienter som behandles innledningsvis med endokrine midler. Dette gjelder pasienter med hormon reseptor positivitet (ER+, PgR+) i tumor. Noen pasienter har imidlertid en rask sykdomsutvikling slik at cytostatika bør velges innledningsvis. Det gjelder pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspnoe på grunn av lungecarcinomatose.

For å velge endokrin behandling kreves derfor:

- Tumor er ER og/eller PgR positiv
- Sykdomsutviklingen tillater å avvente en endokrin respons (6 – 8 uker)

Tidligere har antiøstroget tamoxifen vært førstevalget i behandlingen av reseptor positiv metastatisk sykdom pga. medikamentets effektivitet og lave toksisitet. Etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, er dette bildet endret. Antiaromatasemidler anses nå å være førstevalget hos postmenopausale kvinner hva enten de har brukt tamoxifen adjuvant eller ikke.

Mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand. Onkolog bør ha ansvar for all sekvensiell endokrinbehandling ved avansert brystkreftsykdom.

Følgende medikamentgrupper anses å kunne ha en plass:

- Antiøstrogener (fulvestrant, tamoxifen)
- Anti-aromatase midler (anastrozole, exemestane, letrozole)
- Gestagener (megestrol acetat)
- Østrogener (omtales ikke i den nedenstående anbefaling, da det gjelder enkeltpasienter og krever spesialkompetanse).

Nedenfor følger NBCGs anbefalinger for endokrin behandling. Behandlingen beskrives for tre grupper av pasienter:

- Postmenopausale kvinner som
 - ✓ tidligere har gjennomført adjuvant tamoxifenbehandling og som har et kort sykdomsfritt intervall
 - ✓ utvikler metastatisk sykdom under pågående adjuvant tamoxifenbehandling.
- Postmenopausale kvinner som
 - ✓ ikke har fått tamoxifen tidligere
 - ✓ har benyttet tamoxifen tidligere og har hatt et langt residivfritt intervall
 - ✓ har benyttet adjuvant aromatasehemmer og har hatt et langt sykdomsfritt intervall
- Postmenopausale kvinner som
 - ✓ har benyttet adjuvant aromatasehemmer og har hatt et kort sykdomsfritt intervall
- Pre- og perimenopausale kvinner

Endokrin behandling hos postmenopausale kvinner som tidligere har gjennomført adjuvant tamoxifen-behandling og som har et kort residivfritt intervall eller som utvikler metastatisk sykdom under pågående adjuvant tamoxifen-behandling

1. linje

- Letrozole (Femar®) 2.5 mg daglig¹
- Anastrozole (Arimidex®) 1 mg daglig^{2,3}
- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig⁴

Alle tre anti-aromatasemidler har vist seg å være enten jevn god med eller tamoxifen overlegen.

2. linje

NB: Forutsetter effekt av 1. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvente endokrin respons.

- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m. hver 4 uke^{5,6}. Det gis ekstra dose 14 dager etter første dose. Dosering 500 mg (2 injeksjoner) viser bedre effekter enn 250 mg⁷
- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig^{8,9}. Dokumentasjonen av non-stereoidale etter stereoidale antiaromatasemidler er svakere.

3. linje

NB: Forutsetter effekt av 2. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvente endokrin respons

- De som fikk fulvestrant i 2 linje, kan prøve exemestane.
- De som fikk exemestane i 2. linje kan prøve fulvestrant.
- Megestrol acetate (Megace®) kan forsøkes.

4. linje

NB: Forutsetter effekt av 3. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvente endokrin respons

- Her vil det være aktuelt å bruk det endokrine regime som ikke er benyttet tidligere.

Endokrin behandling hos postmenopausale kvinner som ikke tidligere har fått tamoxifen, som har benyttet tamoxifen tidligere og har hatt et langt residivfritt intervall eller har benyttet adjuvant aromatasehemmer og har hatt et langt sykdomsfritt intervall

For referanser til de enkelte midler, konferer over.

1. linje

- Letrozole (Femar®) 2.5 mg daglig
- Anastrozole (Arimidex®) 1 mg daglig
- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig

2. linje

NB: Forutsetter effekt av 1. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvente endokrin respons

- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m hver 4 uke. Det gis ekstra dose 14 dager etter første dose. Dosering 500 mg (2 injeksjoner) viser bedre effekter enn 250 mg¹⁰
- Tamoxifen 20 mg daglig

3. linje

NB: Forutsetter effekt av 2. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvente endokrin respons

- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig hvis ikke benyttet tidligere
- Tamoxifen (Nolvadex®, Tamoxifen®) 20 mg daglig hvis ikke benyttet tidligere i behandlingen.

- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m hver 4 uke hvis ikke benyttet tidligere. Det gis ekstra dose 14 dager etter første dose. Dosering 500 mg (2 injeksjoner) viser bedre effekter enn 250 mg¹¹

4. linje

NB: Forutsetter effekt av 3. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvete endokrin respons

- Hvis antiøstrogener (tamoxifen/fulvestrant) er benyttet tidligere kan megestrol acetat (Megace®) 160 mg daglig eller exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig prøves.
- Hvis exemestane er benyttet tidligere kan antiøstrogener eller megestrol acetat prøves.

5. linje

NB: Forutsetter effekt av 4. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvete endokrin respons

- Her kan exemestane, megestrol acetate, fulvestrant eller tamoxifen benyttes hvis det ikke er benyttet tidligere.

Endokrin behandling hos postmenopausale kvinner som har benyttet adjuvant aromatasehemmer og har hatt et kort sykdomsfritt intervall

For referanser til de enkelte midler, konferer over.

1. linje

- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m. hver 4 uke. Det gis ekstra dose 14 dager etter første dose. Dosering 500 mg (2 injeksjoner) viser bedre effekter enn 250 mg¹²
- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig. Dokumentasjonen av non-stereoidale etter stereoidale antiaromatasemidler er svakere.

2. linje

NB: Forutsetter effekt av 1. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvete endokrin respons

- De som fikk fulvestrant i 2 linje, kan prøve exemestane.
- De som fikk exemestane i 2. linje kan prøve fulvestrant.
- Megestrol acetat 160 mg x 1 kan prøves.

3. linje

NB: Forutsetter effekt av 2. linje endokrin behandling eller at sykdommen fortsatt anses hormon responsiv og sykdomsutviklingen tillater å avvende endokrin respons

- Her vil det være aktuelt å bruk det endokrine regime som ikke er benyttet tidligere.

Endokrin behandling hos pre- og perimenopausale kvinner

Hvis man er usikker på menopausal status, mål FSH og LH. Hvis østrogen-nivået anses å ha falt i god tid før metastaser oppstod, bør det legges til behandling som for første linje ved postmenopausal status.

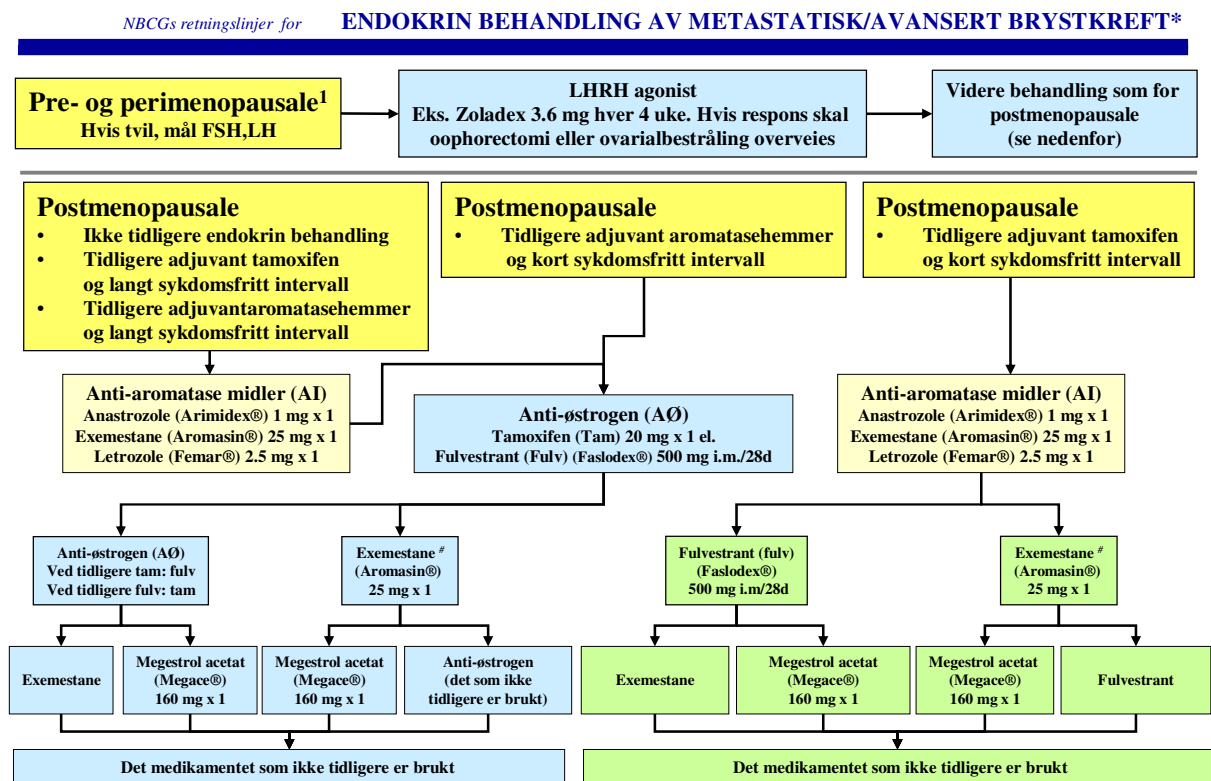
1. linje

- LHRH analog (for eksempel goserelin (Zoladex®) 3.6 mg s.c. hver 4. uke). Hvis man observerer effekt, skal LHRH-analog vurderes erstattet med ovarialbestråling eller oophorectomi.
- Hvis estrogennivået anses å ha falt i god tid før metastaser oppstod, bør det legges til behandling som for første linje ved postmenopausal status

2. linje og videre som for postmenopausale (fra 1. linje).

- Differensier i henhold til om pasienten har fått adjuvant tamoxifen eller ikke og på hvilket tidspunkt kvinnen utvikler metastatisk sykdom i forhold til eventuell adjuvant tamoxifen (kfr postmenopausale).

Skjematisk fremstilling av NBCGs retningslinjer for endokrin behandling ved metastaser



*Forutsetninger: Tumor er ER+ og/eller PgR+. Sykdomsutviklingen tillater at man avventer endokrin respons (6-8 uker).

¹Hvis det er sannsynlig at pasienten har hatt fall i østrogennivået (som ved perimenopausal status) før påvist metastase bør det vurderes å legge til behandling som for postmenopausale

NBCG 30.06.10 – Godkjent ved: Erik Wist Leder NBCG – Gjelder fra 01.08.10

[#]Hvis ikke benyttet tidligere

Referanser

¹ Mouridsen H et al. JCO 2001;19:2596-2606

² Nabholz et al JCO 2000;18:3758-67

³ Bonnetterre et al JCO 2000;18: 3748-57

⁴ Paridaens R, Dirix L, Lohrisch C, Beex L, Nooij M, Cameron D, Biganzoli L, Cufer T, Duchateau L, Hamilton A, Lobelle JP, Piccart M; European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC)- Investigational Drug Branch for Breast Cancer (IDBBC). Mature results of a randomized phase II multicenter study of exemestane versus tamoxifen as first-line hormone therapy for postmenopausal women with metastatic breast cancer.

Ann Oncol. 2003 Sep;14(9):1391-8.

⁵ Perey L, Paridaens R, Hawle H, Zaman K, Nole F, Wildiers H, Fiche M, Dietrich D, Clement P, Koberle D, Goldhirsch A, Thurlimann B. Clinical benefit of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer and primary or acquired resistance to aromatase inhibitors: final results of phase II Swiss Group for Clinical Cancer Research Trial (SAKK 21/00). Ann Oncol. 2006 Oct 9;

⁶ Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, Mirchandani D, Bernath AM, Camoriano JK, Fishkin PA, Nikcevic DA, Perez EA; North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. Fulvestrant in women with advanced breast cancer after progression on prior aromatase inhibitor therapy: North Central Cancer Treatment Group Trial N0032. J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1052-6

⁷ Di Leo et al. SABCS 2009, Abstract 25

⁸ Lønning et al, JCO, 2000

⁹ Iaffailovi et al, Br J Cancer, 2005 9:1621-5

¹⁰ Di Leo et al. SABCS 2009, Abstract 25

¹¹ Di Leo et al. SABCS 2009, Abstract 25

¹² Di Leo et al. SABCS 2009, Abstract 25