

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

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen.

Ved potensielt endokrin følsom metastatisk sykdom, vil det primært ofte være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ingen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. I tillegg gir endokrin behandling mindre bivirkninger.<sup>1</sup> Grunnlaget for valg av primær behandlingsstrategi bør være: i hvilken grad sykdommen oppfattes som endokrin følsom, sykdomsutbredelse (spesielt visceralt), hvor raskt sykdomsutviklingen har vært (aggressivitet). Noen pasienter har 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 avvete en endokrin respons (6 – 8 uker)

Tidligere var antiøstrogeten tamoxifen førstevalget i behandlingen av reseptor positiv metastatisk sykdom pga. medikamentets effektivitet og lave toksisitet. Etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, ble dette bildet endret. Antiaromatasemidler (non-steroidale eller steroidale) anses nå å være førstevalget hos postmenopausale kvinner hva enten de har brukt tamoxifen adjuvant eller ikke<sup>2</sup>. Av nyere medikamenter har anti-østrogeten fulvestrant vist effekter ved metastatisk brystkreft, også etter bruk av aromatasehemmer<sup>3</sup>. Megestrol acetat ble benyttet regelmessig etter progresjon på tamoxifen før aromatasehemmerne ble introdusert<sup>4</sup>. I dag vil dette medikamentet i noen tilfeller kunne ha en plass etter behandling med de overnevnte medikamenter. Det er flere studier som viser effekt av å benytte steroidale aromatasehemmer (exemestane) etter non-steroidal (letrozole, anastrozole) mens det er mindre dokumentasjon for bruk av non-steroidal eller steroidale<sup>5</sup>. I tillegg finnes det studier som viser effekter av østrogeterapi<sup>6,7</sup>.

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. Det er ingen internasjonal konsensus for hvilken medikamentrekkefølge som bør benyttes etter at aromatasehemmer har vært benyttet. Onkolog bør ha ansvar for all sekvensiell endokrinbehandling ved avansert brystkreftsykdom.

Følgende medikamentgrupper anses å kunne ha en plass:

- Antiøstrogener (fulvestrant, tamoxifen)
- Antiaromatasemidler (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

### **1. 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

En av følgende:

- Letrozole (Femar®) 2.5 mg daglig<sup>8</sup>
- Anastrozole (Arimidex®) 1 mg daglig<sup>9, 10</sup>
- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig<sup>11</sup>

Alle tre anti-aromatasemidler har vist seg å være enten jevn god med eller tamoxifen overlegen. På linje med ASCO-anbefalingene sidestiller NBCG de tre antiaromatasemidlene<sup>12</sup>.

#### 2. linje og videre:

*Ved ethvert skifte av endokrint behandlingsprinsipp forutsettes det at sykdommen fortsatt anses å være potensielt hormon sensitiv og sykdomsutviklingen tillater å avvente endokrin respons.*

***Etter progresjon på aromatasehemmer i første linje vil følgende medikamenter være aktuelle å benytte i de neste behandlingslinjer.***

- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m. hver 4 uke<sup>13, 14, 15</sup> (en boosterdose etter 14 dager).
- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig<sup>5, 16, 17</sup> (hvis ikke benyttet i første linje).
- Megestrol acetate (Megace®) 160 mg x 1.

## **2. 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

En av følgende:

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

### 2. linje og videre:

***Ved ethvert skifte av endokrint behandlingsprinsipp forutsettes det at sykdommen fortsatt anses å være potensielt hormon sensitiv og sykdomsutviklingen tillater å avvente endokrin respons.***

***Etter progresjon på aromatasehemmer i første linje vil følgende medikamenter være aktuelle å benytte i de neste behandlingslinjer.***

- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m. hver 4 uke (en boosterdose etter 14 dager).
- Tamoxifen (Nolvadex®, Tamoxifen®) 20 mg daglig
- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig (hvis ikke benyttet i første linje).
- Megestrol acetate (Megace®) 160 mg x 1.

## **3. 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

En av følgende:

- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m. hver 4 uke (en boosterdose etter 14 dager).
- Tamoxifen (Nolvadex®, Tamoxifen®) 20 mg daglig

## 2. linje og videre:

*Ved ethvert skifte av endokrint behandlingsprinsipp forutsettes det at sykdommen fortsatt anses å være potensielt hormon sensitiv og sykdomsutviklingen tillater å avvende endokrin respons.*

*Etter progresjon på antiøstrogen i første linje vil følgende medikamenter være aktuelle å benytte i de neste behandlingslinjer.*

- Exemestane (Aromasin®) 25 mg daglig (hvis ikke benyttet i adjuvant behandling).
- Fulvestrant (Faslodex®) 500 mg i.m. hver 4 uke (en boosterdose etter 14 dager) hvis ikke benyttet i 1. linje.
- Tamoxifen (Nolvadex®, Tamoxifen®) 20 mg daglig, hvis ikke benyttet i 1. linje
- Megestrol acetate (Megace®) 160 mg x 1

## **Endokrin behandling hos pre- og perimenopausale kvinner**

Hvis man er usikker på menopausal status, mål FSH og LH.

### 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 østrogen-nivået anses å ha falt i god tid før metastaser oppstod, bør det legges til behandling som for første linje ved postmenopausal status.

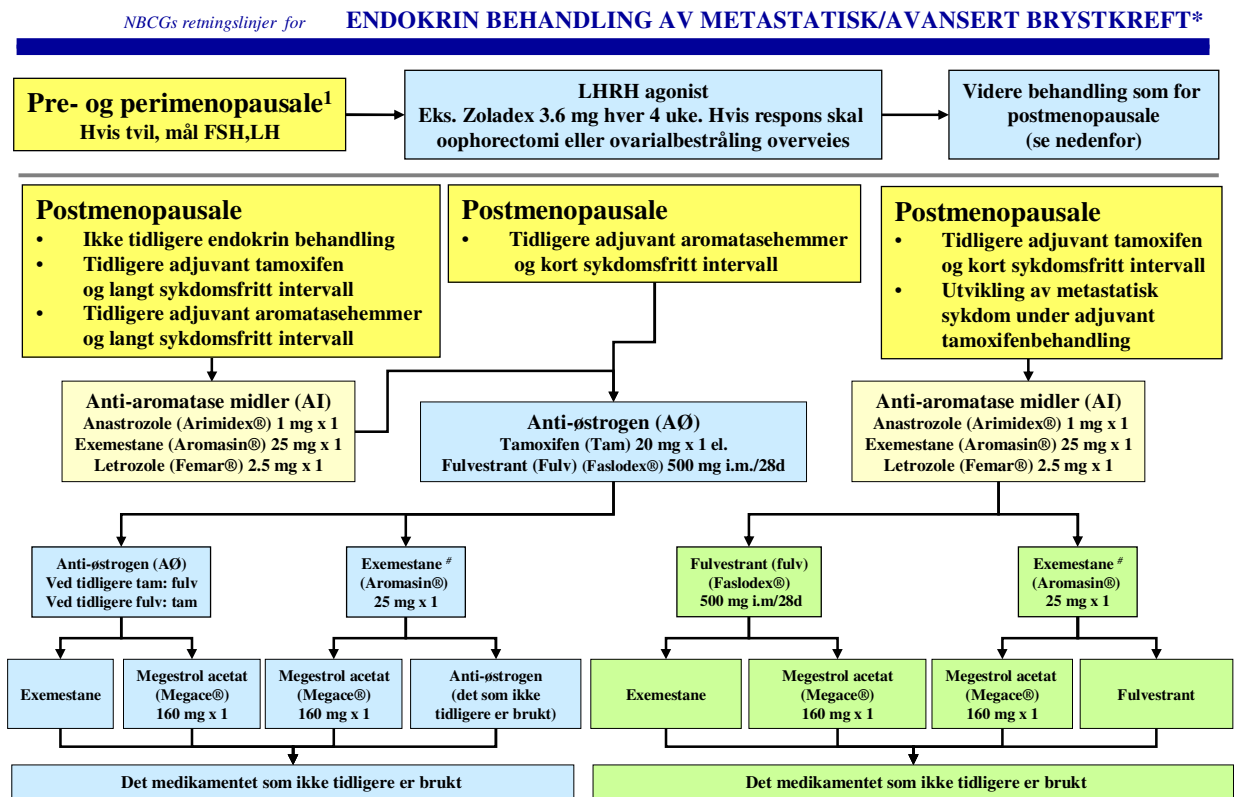
### 2. linje og videre som for postmenopausale (fra 1. linje).

- 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).

## **Spesielle forhold for HER2 positive:**

TransATAC/BIG 1-98 gir holdepunkter for kortvarig/beskjeden effekt av endokrin behandling hos HER2 positive. Men så lenge sykdomsutviklingen tillater å avvente en endokrin respons, bør likevel endokrin behandling forsøkes. To studier (TAnDEM og EGF30008) viser effekt på progresjonsfri overlevelse ved å kombinere endokrin behandling med HER2 rettet behandling, sammenlignet med kun endokrin behandling (HR henholdsvis 0.63 og 0.71)<sup>18 19</sup>. Studiene mangler en arm med bare HER2 rettet behandling alene, noe som gir en viss usikkerhet i hva en oppnår med kombinasjonsbehandling. I tillegg har vi ikke data som sier noe om sekvensiell behandling versus kombinasjonsbehandling. **Resultatene fra studien kan likevel understøtte bruk av HER2-rettet behandling i kombinasjon med endokrin behandling. Dette oppfattes som en behandlingsopsjon.**

## Fremstilling av NBCGs veiledende retningslinjer for endokrin behandling ved metastaser



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

<sup>1</sup>Hvis 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 1.august 2010

<sup>#</sup>Hvis ikke benyttet tidligere

## Referanser

- Wilcken N, Hornbuckle J, Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2003; Issue 2. Art. No.: CD002747. DOI: 10.1002/14651858.CD002747.
- Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;(4):CD003370. Review.
- Flemming J, Madarnas Y, Franek JA.. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2009 May;115(2):255-68. Epub 2008 Aug 6.
- Parazzini F, Colli E, Scatigna M, Tozzi L. Treatment with tamoxifen and progestins for metastatic breast cancer in postmenopausal women: a quantitative review of published randomized clinical trials. Oncology. 1993 Nov-Dec;50(6):483-9.
- Beresford M, Tumor I, Chakrabarti J, Barden J, Rao N, Makris A. A Qualitative Systematic Review of the Evidence Base for Non-cross-resistance between Steroidal and Non-steroidal Aromatase Inhibitors in Metastatic Breast Cancer. Clin Oncol. 2010 Dec 4. [Epub ahead of print]
- Lønning PE et al. High-dose estrogen treatment in postmenopausal breast cancer patients heavily exposed to endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat. 2001 May;67(2):111-6
- Ellis MJ, et al. Lower-dose vs high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. JAMA. 2009 Aug 19;302(7):774-80.
- Mouridsen H et al. JCO 2001;19:2596-2606
- Nabholz et al JCO 2000;18:3758-67
- Bonneterre et al JCO 2000;18: 3748-57

---

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Aug 10;28(23):3784-96. Epub 2010 Jul 12. Review.

<sup>13</sup> 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;

<sup>14</sup> Ingle JN, Suman VJ, Rowland KM, Mirchandani D, Bernath AM, Camoriano JK, Fishkin PA, Nikcevich 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

<sup>15</sup> Di Leo A, Jerusalem G, Petruzella L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, Verhoeven D, Pedrini JL, Smirnova I, Lichinitser MR, Pendergrass K, Garnett S, Lindemann JP, Sapunar F, Martin M. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J. Clin Oncol.* 2010 Oct 20;28(30):4594-600. Epub 2010 Sep 20.

<sup>16</sup> Lønning et al, *JCO*, 2000,

<sup>17</sup> Iaffailovi et al, *Br J Cancer*, 2005 9:1621-5

<sup>18</sup> Kaufman et al, *JCO* 2009, 27: 5529-37

<sup>19</sup> Johnston et al, *JCO* 2009, 27: 5538-46