Systemisk behandling af brystkræft III

– palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC)

Version 2.1

GODKENDT
Faglig godkendelse
1. september 2024.(DBCG)
Administrativ godkendelse
21. oktober 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. marts 2026

INDEKSERING
DBCG, metastaserende brystkræft (MBC), udredning, endokrin terapi, kemoterapi, immunterapi, ADC-er, HER2-rettet behandling, knoglemetastaser, hjernemetastaser

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.0

Udover nedenstående ændringslog er retningslinjen kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen og anbefalinger og indhold er vurderet gældende eller opdateret (jvf. nedenstående log).

Retningslinjeafsnit	**Beskrivelse af ændring**
Anbefalinger	Anbefaling 7: Er ændret til: **Til patienter med ER-positiv/HER2-low samt patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativsygdom anbefales trastuzumab deruxtecan som 2 linje behandling (A). Dog anbefales sacituzumab govitecan* før trastuzumab deruxtecan til patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativ (B)** OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af medicinrådet Anbefaling 15: Er ændret til **Som 2. linje behandling af HER2-positiv MBC anbefales trastuzumab deruxtecan, (A)**
Referencer	Opdateret
Bilag 1	Er udvidet med et kort afsnit om Capivasertib

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 4
Behandling af ER-positiv og HER2-normal MBC med antihormonbehandling +/- CDK4/6 inhibitorer 4
Behandling af ER-positiv og HER2-low MBC samt ER-negativ og HER2-low sygdom med kemoterapi, antistoflægemiddelkonjugater og immunterapi 4
Behandling af HER2-positiv MBC med kemoterapi og/eller HER2-rettet behandling 5
Behandling af BRCA-positiv metastatisk brystkræft 6
Behandling af knoglemetastaser 7
Behandling af hjernemetastaser 7
2. Introduktion 8
3. Grundlag 10
Behandling af ER-positiv og HER2-normal MBC med antihormonbehandling +/- CDK4/6 inhibitorer 10
Behandling af ER-positiv og HER2-low MBC samt ER-negativ og HER2-low sygdom med kemoterapi, antistoflægemiddelkonjugater og immunterapi 16
Behandling af HER2-positiv MBC med kemoterapi og/eller HER2-rettet behandling 23
Behandling af BRCA-positiv metastatisk brystkræft 30
Behandling af knoglemetastaser 31
Behandling af hjernemetastaser 33
4. Referencer 36
5. Metode 50
6. Monitorering 54
7. Bilag 55
8. Om denne kliniske retningslinje 59

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling af ER-positiv og HER2-normal MBC med antihormonbehandling +/- CDK4/6 inhibitorer

1. **Postmenopausale patienter med ER-positiv og HER2-normal MBC, anbefales antihormonel behandling i form af en aromataseinhibitor (AI) eller fulvestrant, i kombination med en CDK4/6 inhibitor, i første linje (A)**

2. **Præmenopausale patienter, anbefales ovariel suppression og AI eller fulvestrant, i kombination med en CDK4/6 inhibitor i første linje (A)**

3. **Yderligere antihormonel behandling kombineret med CDK4/6 inhibitor anbefales, hvis patienten ikke tidligere er behandlet med CDK4/6 inhibitor (A)**

4. **Patienter, der ikke vurderes at kunne tåle eller gennemføre behandling med CDK4/6 inhibitor, anbefales antihormonel behandling alene (A)**

5. **Patienter, der progredierer på antihormonel behandling og CDK4/6 inhibitor, kan - afhængig af tid til progression, tumorbyrde, almen tilstand/performance status, komorbiditet og patientpræference - anbefales enten kemoterapi eller antihormon behandling alene (B)**

Behandling af ER-positiv og HER2-low MBC samt ER-negativ og HER2-low sygdom med kemoterapi, antistoflægemiddelkonjugater og immunterapi

6. **Til patienter med metastatisk ER-positiv/HER2-low sygdom og patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativ sygdom er der ikke nogen foretrukken 1. linje eller højere linje kemoterapi. Valg af behandling afhænger af multiple faktorer, herunder tidligere behandling, toksicitet, performance status, komorbiditet og patient-præference, dog bør antracyclin/taxan-baseret kemoterapi foretrækkes til patienter, der ikke har fået det i forbindelse med deres adjuverende behandling (A)**

7. **Til patienter med ER-positiv/HER2-low samt patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativsygdom anbefales trastuzumab deruxtecan som 2 linje**

behandling (A). Dog anbefales sacituzumab govitecan* før trastuzumab deruxtecan til patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativ (B)

OBS: Ikke anbefalet til standardbehandling af medicinrådet

8. **Til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft, som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom anbefales sacituzumab govitecan* (A) og til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER-positiv sygdom, kan sacituzumab govitecan* overvejes (B)**

   OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet

9. **Til patienter med PD-L1-positiv, ER-negativ/HER2- low MBC med recidiv > 12 måneder efter afsluttet adjuverende kemoterapi anbefales nab-paclitaxel i kombination med immunterapi atezolizumab (A)**

10. **Til patienter med PD-L1 positiv (CPS), ER negativ/HER2-normal MBC med recidiv > 6 måneder efter afsluttet adjuverende kemoterapi anbefales kemoterapi (paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin + carboplatin) i kombination med immunterapi pembrolizumab (A)**

11. **Efter 1.linje kemoterapi kan patienter, afhængig af almen tilstand mm., evt. anbefales yderligere linjer kemoterapi (A)**

12. **Der anbefales sekventiel behandling med enkelstofs kemoterapi frem for kombinationsbehandling (A)**

13. **Den enkelte linje kemoterapi fortsættes til progression eller uacceptabel toksicitet (A)**

Behandling af HER2-positiv MBC med kemoterapi og/eller HER2-rettet behandling

14. **Som 1. linje til behandling af HER2-positiv MBC anbefales trastuzumab + pertuzumab i kombination med kemoterapi - fx vinorelbine eller et taxan (A)**

15. **Som 2. linje behandling af HER2-positiv MBC anbefales trastuzumab deruxtecan, (A)**

16. **Som 3. linje behandling af HER2-positiv MBC anbefales tucatinib i kombination med capecitabine og trastuzumab (A)**

17. **Hvis patienten ikke tidligere har fået T-DM1, kan dette anbefales i senere linjer (A)**

18. **Ved senere linjer behandling af HER2-positiv MBC anbefales trastuzumab "beyond progression" i kombination med kemoterapi eller antihormonbehandling ved ER-positiv sygdom, hvor valget af kemoterapi afhænger af multiple faktorer, herunder tidligere behandling, toksicitet, performance status, komorbiditet og patient-præference (B)**

19. **Postmenopausale og præmenopausale patienter (i ovariel suppression) med ER-positiv HER2-positiv MBC, som ikke tåler kemoterapi, kan anbefales trastuzumab og pertuzumab i kombination med aromatasehæmmer eller fulvestrant – evt. som konsoliderende behandling efter 1. og evt. efter 2. linje behandling (B)**

20. **Patienter som ikke tåler kemoterapi, kan anbefales dobbelt HER2 blokade med trastuzumab i kombination med lapatinib (B)**

21. **Den HER2-rettede behandling kan, uanset type, anvendes som vedligeholdelsesbehandling, men bør kun anvendes alene, når kemoterapi ikke længere tolereres og endokrin behandling ikke er indiceret (B)**

22. **Patienter i HER2-rettet behandling skal regelmæssigt have evalueret LVEF enten ved MUGA-skanning eller ekkokardiografi (C)**

Behandling af BRCA-positiv metastatisk brystkræft

23. **Patienter med patogene germline BRCA1/2-mutationer, som har lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-low brystkræft anbefales monoterapi med en PARP-inhibitor. Patienterne skal tidligere have været behandlet med et antracyklin og/eller et taxan. Patienter med hormonreceptor ER-positiv brystkræft og patogene germline BRCA1/2-mutationer skal tidligere have været behandlet med endokrin terapi (B)**

    OBS Behandlingen er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet

Behandling af knoglemetastaser

24. Patienter med knoglemetastaser anbefales behandling med knogleantiresorptiva (KnAR) (bisfosfonater eller denosumab) i tillæg til den antineoplastiske behandling (A)

25. Ved behandling med KnAR kan der efter en periode gives behandling med intravenøs bisfosfonat med længere intervaller (op til hver 12. uge) (B)

26. Behandling med KnAR kan fortsætte til patientens tilstand forværres signifikant (D)

27. På grund af risiko for osteonekrose i kæben bør patienter med dårlig tandstatus ses af tandlæge inden start på behandling med KnAR og eventuelle infektionsfoci saneres (C)

Behandling af hjernemetastaser

28. Patienter med hjernemetastaser skal vurderes mhp. mulighed for "lokal" behandling (kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling) (B)

29. Hos patienter med hjernemetastaser fortsættes med systemisk behandling af den perifere sygdom, så længe det er klinisk meningsfuldt, uafhængig af udviklingen af hjernemetastaser (C)

2. Introduktion

Der er i dag ca. 4900 nye tilfælde af brystkræft i Danmark om året. Selv om prognosen ved primær brystkræft er under stadig forbedring, er der forsat en gruppe patienter, der får tilbagefald af sygdommen, ligesom der er en mindre gruppe patienter (ca. 6%), der allerede på det tidspunkt, hvor de får påvist deres primære brystkræftsygdom, har dissemineret sygdom.

I dag må metastaserende brystkræft (MBC) betragtes som en inkurabel sygdom, selv om man ved behandling kan bedre patienternes livskvalitet og i mange tilfælde forlænge deres levetid.
Man regner med, at mellem 15 og 20% af de patienter, der får stillet diagnosen tidlig brystkræft, vil udvikle MBC i løbet af 10 år. Det betyder, at der samlet set vil være ca. 1000 nye tilfælde af MBC om året. Den mediane overlevelse afhænger af brystkræft-subtypen (ER-positiv/HER2-normal, HER2-positiv og ER-negativ/HER2-normal).

Et kohortestudie fra Frankrig [2a] (1), baseret på data fra 22.109 patienter med MBC indsamlet mellem 2008 og 2016, viste at den mediane overlevelse (OS) for hele kohorten var 39,5 måneder (95% CI, 38,7-40,3). Femårs OS var 33,8%. OS varierede signifikant mellem de tre undertyper (p <0,0001) med en median OS på 43,3 måneder (95% CI, 42,5-44,5) hos ER-positive/HER2normale patienter; 50,1 måneder (95% CI, 47,6-53,1) hos HER2-positive; og 14,8 måneder (95% CI, 14,1-15,5) hos ER-negative/HER2-normale undergrupper. Desuden fandt man, at udover performance status havde følgende variable en konstant signifikant negativ prognostisk betydning for OS i hele kohorten og blandt undertyperne: højere alder ved diagnose af metastaser (undtagen den ER-negative/HER2-normale undertype), metastasefrit interval mellem 6 og 24 måneder, tilstedeværelse af viscerale metastaser og antal metastatiske sites ≥ 3.

Patienter med MBC udgør en meget heterogen gruppe, både i relation til alder og komorbiditet, men også med et meget varierende sygdomsbillede. Nogle patienter vil trods behandling have et hastigt progredierende sygdomsforløb med en kort restlevetid, mens man i andre tilfælde vil kunne behandle sygdommen i mange år, og sikre patienten en god livskvalitet og en længere overlevelse.
Spørgsmålet ”hvilke og hvor mange behandlingslinjer, vi skal anbefale patienterne, mhp. at sikre den bedst mulig livskvalitet – længst muligt?" kan efter 2-3 linjer være vanskeligt at svare på (2). Der er brug for yderligere forskning gennem kliniske studier med henblik på at finde bedre prognostiske og prædiktive faktorer, når der skal lægges behandlingsstrategier sammen med patienten (3) for at opretholde den bedste balance mellem effekt og toksicitet i betragtning af, at MBC er en kronisk og uhelbredelig sygdom.

Udredning og endelig diagnosticering af MBC beskrives i detaljer andet sted, men det skal her understreges, at for at kunne anbefale den bedst mulige og mest målrettede behandling er vævsbiopsi, hvis muligt en altafgørende undersøgelse.

En vævsprøve giver et grundlag for at den anbefalede behandling er målrettet kræftsygdommens karakteristika, så som undersøgelse af vævsprøvens ER-positivitet og HER2-status, samt tilstedeværelsen af forskellige biomarkører (PD-L1) og evt. mutationer (PIK3), som der ikke rutinemæssigt undersøges for ved diagnostik af primær mamma cancer.
Der foreligger en række studier, der har påvist at receptorstatus kan ændre sig fra primær tumor til metastaser. Således er der påvist en diskordance rate for østrogenreceptoren mellem 15 og 25%, mens forskellen i HER2 status mellem primær tumor og metastaser forekommer i ca. 5% af tilfældene (4–7). I et review fra 2015 fandt man, at konvertering oftest gik fra ER-positive til ER-negative tumorceller. Hvad angår HER-2 status, ses oftest et skift fra HER-2 normal til HER-2 overekspression (8). Dertil kommer, at der hos patienter med metastaserende triple-negativ sygdom bør foretages bestemmelse af PD-L1 med henblik på muligheden for behandling med immunterapi (9–11).
Da behandling af MBC ofte er forbundet med bivirkninger, som kan være belastende, er eksperter og patienter enige om, at løbende monitorering er væsentligt for at sikre at patienten behandles med potentielt virksomme lægemidler, hvilket også anbefales i internationale guidelines (12,13). Billeddiagnostiske vurderinger, objektive kliniske undersøgelser sammenholdt med biokemiske prøver og ikke mindst patienternes subjektive symptomatologi og livskvalitet bør løbende vurderes – ex. i intervaller på mellem 10-14 uger.
Intervallet er pragmatisk valgt af hensyn til en rimelig tidshorisont for, at en behandling har mulighed for at virke, sammenholdt med at en patient ikke går for længe med forværring af kræftrelaterede symptomer uden at en ændring af behandlingsstrategi inc. evalueringstidspunkt iværksættes.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Patientgruppe

Retningslinjen retter sig mod de ca. 1000 patienter, der årligt diagnosticeres med MBC, det vil sige patienter med spredning af deres brystkræft sygdom ud over det loko-regionale område. Det svarer til brystkræft stadium IV, eller Tx, Nx,M1. Patienterne vil typisk have spredning af sygdommen til lymfeknuder (udenfor det loko-regionale område), knogler, hud, lunge, pleura, lever og hjerne.

Gruppen omfatter patienter i alle aldre, men hovedparten vil være i alderen 60-80 år.

Der er ofte tale om længerevarende sygdomsforløb, hvor behandlingen som regel vil foregå ambulant.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen.

3. Grundlag

Behandling af ER-positiv og HER2-normal MBC med antihormonbehandling +/- CDK4/6 inhibitorer

1. **Postmenopausale patienter med ER-positiv og HER2-normal MBC, anbefales antihormonel behandling i form af en aromataseinhibitor (AI) eller fulvestrant, i kombination med en CDK4/6 inhibitor, i første linje (A)**

2. **Præmenopausale patienter, anbefales ovariel suppression og AI eller fulvestrant, i kombination med en CDK4/6 inhibitor i første linje (A)**

3. **Yderligere antihormonel behandling kombineret med CDK4/6 inhibitor anbefales, hvis patienten ikke tidligere er behandlet med CDK4/6 inhibitor (A)**

4. **Patienter, der ikke vurderes at kunne tåle eller gennemføre behandling med CDK4/6 inhibitor, anbefales antihormonel behandling alene (A)**

5. **Patienter, der progredierer på antihormonel behandling og CDK4/6 inhibitor, kan - afhængig af tid til progression, tumorbyrde, almen tilstand/performance status, komorbiditet og patientpræference - anbefales enten kemoterapi eller antihormon behandling alene (B)**

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 1, 2 og 3

Anbefalingerne baseres på 1 metaanalyse og 7 randomiserede fase III studier og 2 fase II studier og 1 retrospektivt studie.

Medicinrådet har på baggrund af OS data fra de nævnte studier opdateret deres behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft 09.08.2023.

Hovedparten af patienter med brystkræft har ER-positiv og HER2-normal sygdom. Ved recidiv i form af metastatisk sygdom har denne patientgruppe oftere metastaser til lymfeknuder og knogler frem for de indre organer og en del patienter vil indledningsvis kun have beskedne symptomer på sygdommen. Recidivet er hos mange patienter forudgået af et længere sygdomsfrit interval og sygdommen er typisk langsomt fremadskridende.

Størstedelen af patienter med ER-positiv og HER2-normal metastatisk brystkræft (MBC) kan behandles med en eller flere linjer antihormonel behandling med tillæg af en CDK4/6 inhibitor i første eller senere linje.

Sygdommens følsomhed for antihormonel behandling, også kaldet sygdommens endokrine sensitivitet/resistens, er forskellig, afhængig af om patienten tidligere har fået adjuverende antihormonel behandling og i så fald, hvornår recidivet opstod i forhold til denne behandling.
Sygdommen betragtes således som endokrin sensitiv ved primær metastatisk brystkræft eller recidiv >12 måneder efter afsluttet adjuverende antihormonel behandling og som endokrin resistent ved recidiv under eller < 1 år efter afsluttet adjuverende antihormonel behandling.
ESO–ESMO guidelines definerer desuden to undergrupper af endokrin resistens. Primær endokrin resistens defineres således som recidiv under de første 2 års adjuverende antihormonel behandling eller inden for 6 måneder efter start på antihormonel behandling for metastatisk sygdom. Sekundær endokrin resistens defineres som recidiv under, men først efter 2 års adjuverende antihormonel behandling eller <1 år efter afsluttet adjuverende antihormonel behandling eller efter 6 mdrs. antihormonel behandling for metastatisk sygdom *(14)*.

Antihormonel behandling omfatter aromataseinhibitorer (letrozol, anastrozol og exemestan), fulvestrant, tamoxifen og megestrolacetat. For præmenopausale kvinder gælder, at AI og fulvestrant gives sammen med ovariel suppression, enten kirurgisk i form af bilateral salpingoooforektomi eller medicinsk i form af behandling med GnRH agonist. Mænd, der skal modtage behandling med andet antihormon end tamoxifen, skal ligeledes have behandling med GnRH agonist.

Der foreligger en række randomiserede studier, som viser effekten af at tillægge CDK 4/6 inhibitorer til den antihormonelle behandling. Der er på nuværende tidspunkt tre godkendte CDK4/6 inhibitorer, palbociclib, ribociclib og abemaciclib, som alle kan gives i kombination med AI eller fulvestrant.

PALOMA 1 er et fase 2 studie *(15)*, mens de følgende 7 studier er fase 3 studier, PALOMA 2 *(16)*, PALOMA 3 (18,19), MONALEESA-2 *(19)*,*(20)*, MONALEESA-3 *(21)*,*(22)*, MONALEESA-7 *(23)*,*(24)*, MONARCH 2 *(25,26)* og MONARCH 3 *(27)*,*(28)* , hvor man hos patienter med ER-positiv og HER2-normal MBC undersøgte effekten og sikkerheden af en CDK4/6 inhibitor i kombination med antihormon vs. antihormon alene. [1b].
I en metaanalyse af de ovennævnte 8 studier fandt man en statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter behandlet med en CDK4/6 inhibitor i kombination med antihormon versus patienter behandlet med antihormon alene (HR 0.55; 95% CI, 0.504, 0.594, p< 0.0001).
Hos patienter med endokrin sensitiv sygdom fandt man således en samlet median PFS på 26.5 måneder vs 15.6 måneder og hos patienter med endokrin resistent sygdom en median PFS på 14.1 måneder vs 7 måneder til fordel for tillæg af en CDK4/6 inhibitor. Effekten var til stede i alle subgrupper og således uafhængig af, hvorvidt patienterne var post- eller præmenopausale, havde viscerale metastaser eller ej, antallet af metastaselokalisationer og længden af det behandlingsfri interval (TFI).

I samme metaanalyse af 6 af de 8 studier, hvor OS-data var modne, fandt man ved pooling af data en signifikant forbedring i OS hos patienter, der havde fået en CDK4/6-hæmmer (HR 0.763, 95% CI, 0.68-0.85, p<0.0001). Forbedringen i OS sås både hos patienter med endokrin sensitiv sygdom (HR 0.75, 95% CI, 0.63-0.89) og hos patienter med endokrin resistent sygdom (HR 0.77, 95% CI, 0.67-0.89). Data fra hver af de tre

CDK4/6 inhibitorer viste, at det kun var palbociclib, der ikke sammen med antihormonel behandling, medførte en signifikant overlevelsesgevinst (HR 0.83, 95% CI, 0.68-1.02), [1a]*(29)*.

Overlevelsesdata fra PALOMA 1*(15)*, PALOMA 2 *(30)* og PALOMA 3 *(31)*, MONALEESA 2 *(32)*, MONALEESA 3 *(33)* og MONALEESA 7 *(34)* samt MONARCH 2 *(35)* og MONARCH 3 *(36)* er alle opdaterede, for PALOMA 2 samt MONARCH 2 og 3 dog kun i abstract form. OS-data er endelige fraset i MONARCH 3 studiet, hvor data er fra interim analyse nummer to (IA2).
PALOMA studierne kunne ikke vise en overlevelsesgevinst ved tillæg af palbociclib til antihormonel behandling, mens både MONALEESA og MONARCH studierne kunne vise en signifikant øget overall survival (OS) ved tillæg af henholdsvis ribociclib og abemaciclib til antihormonel behandling.

I MONALEESA 3 fandt man således, efter en median follow-up (mFU) på 56.3 måneder, en mOS på 53.7 måneder versus 41.5 måneder til fordel for at tillægge ribociclib til fulvestrant (HR 0.73, 95% CI, 0.59-0.90). De patienter, der fik ribociclib og fulvestrant i 1. linje, havde efter en mFU på 70.8 måneder en mOS på 67.6 måneder versus 51.8 måneder hos de patienter, der fik placebo og fulvestrant (HR 0.67, 95% CI, 0.50-0.90). Præ- og perimenopausale patienter, behandlet med ribociclib og en non-steroid aromatasehæmmer (NSAI) suppleret med goserelin i MONALEESA 7 havde, efter en mFU på 53.5 måneder, en mOS på 58.7 måneder versus 48.0 måneder i gruppen af patienter, der ikke havde fået ribociclib (HR 0.76, 95% CI, 0.61–0.96) og i MONALEESA 2 fandt man ligeledes, efter en mFU på 80 måneder, en mOS på 63.9 måneder versus 51.4 måneder til fordel for at tillægge ribociclib til letrozol (HR 0.76, 95% CI, 0.63-0.93, P = 0.008).

Samme overlevelsesgevinst blev set i MONARCH studierne. I MONARCH 2 fandt man således, efter en mFU på 80 måneder, en mOS på 45.8 måneder versus 37.2 måneder til fordel for at tillægge abemaciclib til fulvestrant (HR 0.784, 95% CI, 0.644-0.955), mens MONARCH 3 i nummer to interim analyse (IA2), efter en mFU på 70.2 måneder, viste en mOS på 67.1 måned versus 54.5 måned til fordel for at tillægge abemaciclib til NSAI (HR 0.754, 95% CI, 0.584-0.974, P=0.0301). Endelige overlevelsesdata fra MONARCH 3 afventes.

Generelt har CDK4/6 inhibitorerne begrænset toksicitet, som ved palbociclib og ribociclib overvejende er hæmatologisk toksicitet i form af neutropeni og ved abemaciclib overvejende gastrointestinal toksicitet i form af diarré. De hæmatologiske bivirkninger er reversible, kortvarige og medfører sjældent alvorlige infektioner eller pancytopeni. Der har således kun været registreret få tilfælde af neutropen feber. Andre almindelige bivirkninger er især træthed. For ribociclib er der tillige rapporteret risiko for forlænget QT-interval, herunder ved samtidig brug med tamoxifen, som derfor er kontraindiceret, mens der for abemaciclib er rapporteret øget risiko for tromboembolier og for både abemaciclib og palbociclib en øget, omend sjælden forekomst af pneumonit.

Ved behandling af ER-positiv og HER2-normal MBC er antihormon med tillæg af en CDK4/6 inhibitor førstevalg, primært i 1. linje, alternativt i anden eller senere linje, hvis patienten ikke tidligere har modtaget behandling med en CDK4/6 inhibitor.
På baggrund af de endelige OS-data foretrækkes ribociclib eller abemaciclib frem for palbociclib, som dog stadig kan bruges, hvis de to andre ikke tåles. Valg af antihormonel behandling afhænger af evt. tidligere antihormonel behandling og det sygdomsfri interval – se ovenfor vedrørende endokrin sensitivitet.

Visceral krise:
Hidtil, har kemoterapi primært været anbefalet til patienter med hastigt progredierende sygdom, specielt ved såkaldt visceral krise med akut truet funktion af et eller flere indre organer. Dog er der nu data, der viser, at patienter i PS 0-2, kan have større gavn af antihormon behandling med tillæg af en CDK4/6 inhibitor: Et retrospektivt studie (N = 396)*(37)* og et prospektivt studie, kun publiceret i abstrakt form, phase II RIGHT Choice (N = 222) *(38)*. Det første studie viste en statistisk signifikant PFS-fordel på ≈1 år for CDK4/6 inhibitor + ET vs. kemoterapi (CT) (mPFS, 24,0 vs 12,3 mdr.; HR, 0,54; 95 % CI, 0,36-0,79; P=.0007). OS data var umodne ved data cutoff. mTTF var ≈10 mdr. længere for CDK4/6 inhibitor + ET vs. CT (18,6 vs. 8,5 mdr; hazard ratio, 0,45; 95% CI, 0,32-0,63). ORR var ens for CDK4/6 inhibitor + ET vs CT (65,2% vs. 60,0%). I det andet studie medførte ET + CDK4/6i-armen en 12 måneders PFS-gevinst, samme ORR og samme tid til respons i begge arme, men en væsentligt bedre toksicitetsprofil for den ET-baserede arm.

Ad anbefaling 4
Anbefalingen baseres på 1 metaanalyse, 2 reviews, 2 randomiserede fase III studier og et randomiseret fase II studie.
Patienter, der som følge af nedsat AT/PS, evt. komorbiditet eller patientpræference ikke skal behandles med antihormon i kombination med en CDK4/6 inhibitor, bør tilbydes antihormonel behandling alene.
Der foreligger en række studier af effekten af antihormonel behandling, herunder studier hvor tamoxifen er sammenlignet med AI hos postmenopausale kvinder. I en metaanalyse fra 2011, hvor effekten af AI sammenlignes med tamoxifen, fandt man en bedre overall respons rate (ORR; OR, 1.56; 95% CI, 1.17-2.07; p=0.002) og en bedre "clinical benefit" (CB) (OR, 1.70; 95% CI, 1.24-2.33; p=0.0009) ved behandling med AI, men ingen overlevelsesgevinst (OR, 1.95; 95% CI, 0.88-4.30; p=0.10) [1a] (39).
I et Cochrane review fra 2009, hvor der er inkluderet 31 randomiserede studier af AI overfor anden antihormonel behandling, fandt man en relativ overlevelsesgevinst på 10 % (HR 0,90; 95 % CI, 0,84 – 0,97) ved brug af AI. Når studierne blev analyseret afhængig af, om behandlingen blev givet i første, anden eller tredje linje, var effekten på overlevelse udelukkende til stede i forsøg der omhandlede 1. linje behandling [1a] (40).
Fulvestrant - en ren østrogenreceptor antagonist - har været anvendt i forskellige doser, herunder 250 mg og 500 mg i.m. hver 4. uge. Dosis af fulvestrant blev øget i 2010 på baggrund af data fra CONFIRM studiet, et randomiseret fase III studie, hvor de to doser af fulvestrant, 250 mg og 500 mg blev sammenlignet, med fund af en signifikant længere tid til progression (TTP) ved den høje dosis [1b] (41).
I et Cochrane review fra 2017 af studier, med primært den lave dosis fulvestrant (250 mg), over for anden antihormonel behandling, har fulvestrant vist sig at være mindst lige så effektiv i behandlingen af ER positiv metastatisk brystkræft hos postmenopausale kvinder som anden antihormonel behandling, både hvad PFS (HR 0.95, 95% CI, 0.89 til 1.02; p=0.18, I2= 56%, 4258 kvinder, 9 studier, høj-kvalitets evidens) og OS (HR 0.97, 95% CI, 0.87 til 1.09, p=0.62, I2 = 66%, 2480 kvinder, 5 studier, høj-kvalitets evidens) angår [1a] (42).
I nyere studier har man sammenlignet fulvestrant 500 mg med anastrozol i første linje.
I FIRST studiet, en fase II undersøgelse af 205 patienter, fandt man en identisk CB rate (CBR); (72,5 vs. 67,0 %), men til gengæld længere TTP og OS i fulvestrant-gruppen med en median OS på 54,1 måneder vs. 48,4 måneder i anastrozol-gruppen (HR 0.70, 95% CI, 0.50 til 0.98; p=0.04) [2b] (43).

I FALCON studiet, en randomiseret fase III undersøgelse af 524 patienter, hvoraf de fleste var endokrint naive, fandt man en signifikant øget PFS til fordel for fulvestrant (HR 0.797, 95% CI, 0.637 til 0.999, p=0·0486) med en median PFS på 16,6 mdr. i fulvestrant-gruppen (95% CI, 13.83 til 20.99) versus 13,8 måneder i anastrozol-gruppen (95% CI, 11.99 til 16.59). Effekten sås primært hos patienter med knoglemetastaser uden visceral sygdom [1b] (44).
Effekten af antihormonel behandling som anden linje behandling er ligeledes undersøgt, og her har man fundet en klar effekt af yderligere antihormonel behandling. Derimod er data usikre i forhold til valg mellem de enkelte behandlingsmuligheder.
I et randomiseret studie af anden linje behandling med enten letrozol eller anastrozol fandt man samme TTP i de to arme (5,7 måneder), højere RR ved letrozol (19,1 vs. 12,3 %), men ingen signifikant forskel i CBR (27,0 vs. 23,0 %) [2b] (45).
I en retrospektiv subgruppe-analyse af to randomiserede fase III studier, hvor man sammenlignede fulvestrant 250 mg med anastrozol som anden linje behandling fandtes ingen signifikante forskelle i RR eller CBR [2b](46) og i en senere subgruppe-analyse af et studie med 693 patienter, hvoraf ca. 80 fik behandlingen som anden linje, fandtes ingen forskel i effekten mellem fulvestrant 250 mg og exemestan [2b](47).
Yderligere antihormonel behandling efter 2. linje er også undersøgt. I et prospektivt observationsstudie af fulvestrant 250 mg fandt man en CBR på 44 % ved tredje eller senere linje behandling [2b] (48) ligesom man i en retrospektiv analyse fandt en CBR på 46 % hos patienter, der fik AI efter at være progredieret på 2. linje behandling med fulvestrant [2b] (49).
Der er ikke direkte sammenlignelige data til at belyse, hvilken af de tre AI, der bør være førstevalg, når antihormon gives alene og som anført ovenfor synes fulvestrant at være ligeværdig med AI hos patienter, der ikke tidligere har modtaget antihormonel behandling og som har knoglemetastaser og ikke viscerale metastaser.
Der er heller ikke data, der kan belyse den mest hensigtsmæssige sekvens af de antihormonelle behandlinger, når antihormon gives alene. Der er dokumenteret effekt af letrozol, anastrozol, exemestan, fulvestrant, tamoxifen og megestrolacetat.

Ad anbefaling 5
Anbefalingen baseres på studierne nævnt under anbefaling 4, som dog alle er fra tiden før behandling med CDK4/6 inhibitor samt to randomiserede fase II studier og et fase III studie, hvor man undersøger forskellige nye behandlinger overfor antihormon alene efter progression på CDK4/6 inhibitor.
I skrivende stund er der ingen foretrukken anden linje behandling efter progression på antihormonel behandling og CDK4/6 inhibitor. Man kan således afhængig af TTP, tumorbyrde, AT/PS, komorbiditet og patientpræference vælge kemoterapi eller yderligere antihormonel behandling *(50)*. Det skal dog bemærkes, at antihormon alene efter progression på CDK4/6 inhibitor i flere studier har vist en lav PFS på kun 2-3 måneder [2b] *(51–53)* Der afventes svar på flere fase II og III studier, herunder postMONARCH mhp. nærmere afklaring af behandlingsstrategien efter progression på CDK4/6 inhibitor.
Behandlingen af patienter, efter sygdomsprogression på CDK4/6-hæmmere og ET, er således udfordrende. Flere nye biologiske og endokrine behandlinger viser at der måske er en undergruppe af patienter (+ESR1-mutation og langvarig effekt af tidligere CDK4/6-hæmning), der kan have gavn af elacestrant. AKT-hæmmeren capivasertib i kombination med fulvestrant medførte en PFS og OS-gevinst hos patienter med mutation i

PIK3CA, AKT1 eller PTEN. Fortsættelse af CDK4/6-hæmmere efter progression er fortsat kontroversiel, og der kræves flere data, før den tilgang kan forfølges. (50)

Patientværdier og – præferencer

Patienter med metastatisk brystkræft har som udgangspunkt uhelbredelig sygdom og vil for flertallets vedkommende være i behandling og kontrol resten af deres levetid. Behandlingen bør derfor ikke blot være effektiv, hvad PFS og OS angår, men også bivirkningsmæssig acceptabel, da livskvaliteten ellers forringes.

Behandlingen med tillæg af en CDK4/6 inhibitor til antihormon blev godkendt i Danmark i 2017 på baggrund af først en overbevisende PFS-fordel – og siden en betydelig OS-gevinst. Behandlingen er håndterbar (efter de første måneder med hyppige blodprøver) og opleves af de fleste patienter som tolerabel. Den længere overlevelses tid, men også den længere tid til opstart af evt. efterfølgende kemoterapi opfattes af langt de fleste patienter som en stor forbedring. Kun meget få patienter vurderes ikke at kunne påbegynde/gennemføre denne behandling, blandt andre patienter med manglende compliance og/eller sociale omstændigheder, der vanskeliggør de mange initiale blodprøver og eventuelle bivirkninger.

Det endelige behandlingsvalg træffes altid i samråd med patienten, da en generelt anbefalet behandling til en bestemt undergruppe ikke altid er det rigtige valg til den enkelte. Ud over den lægelige vurdering af, hvorvidt den pågældende patient vurderes at kunne tåle/gennemføre behandlingen, indgår patientens egne præferencer således også altid i behandlingsvalget.

Rationale

Behandling med antihormon med eller uden tillæg af en CDK4/6-inhibitor vil være effektiv hos størstedelen af patienter med ER-positiv og HER2-normal metastatisk brystkræft og begge behandlinger har generelt acceptable bivirkninger, som kan tolereres af flertallet, også når behandlingen ved fortsat effekt gives i lang tid – måneder til år.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalinger er på linje med internationale retningslinjer (ESMO, AGO og ASCO)(14,54,55).
Guidelines er som oftest baseret på metaanalyser eller randomiserede fase III-studier. Ofte forsætter man engang introducerede standard behandlinger, til trods for andre adjuverende behandlinger og helt nye stoffer i 1-2 linje behandling. Hvordan behandlingerne i de forskellige linjer – nye som gamle - virker i et u-selekteret nationalt patient materiale er kontroversielt, men et område vi i DBCG har forsøgt at belyse i såkaldte Real-World studier:
Den første opgørelse publiceret på ER-postiv/HER2-normal metastatisk sygdom undersøgte patienter behandlet med palbociclib fra januar 2017 til december 2020 i første eller anden linje. 1054 patienter blev inkluderet. Patienterne i første linje (n=728) havde en median overlevelse på 51.7 måneder (95% CI, 44.9-54.6) og en median PFS på 24.3 (95% CI, 21.7-27.8). I anden linje (n=326) fandtes en median OS på 32.5 måneder (95% CI, 29.9-35.9) og en median PFS på 13.6 måneder (95% CI, 11.5-15.7) (56). Resultaterne var sammenlignelige med PALOMA-2 og PALOMA-3 (15,31)

Behandling af ER-positiv og HER2-low MBC samt ER-negativ og HER2-low sygdom med kemoterapi, antistoflægemiddelkonjugater og immunterapi

6. **Til patienter med metastatisk ER-positiv/HER2-low sygdom og patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativ sygdom er der ikke nogen foretrukken 1. linje eller højere linje kemoterapi. Valg af behandling afhænger af multiple faktorer, herunder tidligere behandling, toksicitet, performance status, komorbiditet og patient-præference, dog bør antracyclin/taxan-baseret kemoterapi foretrækkes til patienter, der ikke har fået det i forbindelse med deres adjuverende behandling (A)**

7. **Til patienter med ER-positiv/HER2-low samt patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativsygdom anbefales trastuzumab deruxtecan som 2 linje behandling (A). Dog anbefales sacituzumab govitecan* før trastuzumab deruxtecan til patienter med ER-negativ/HER2-low/PD-L1-negativ (B)**

   OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet

8. **Til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft, som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom anbefales sacituzumab govitecan (A) og til patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER-positiv sygdom, kan sacituzumab govitecan overvejes (B)**

   OBS: Ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet

9. **Til patienter med PD-L1-positiv, ER-negativ/HER2- low MBC med recidiv > 12 måneder efter afsluttet adjuverende kemoterapi anbefales nab-paclitaxel i kombination med immunterapi atezolizumab (A)**

10. **Til patienter med PD-L1 positiv (CPS), ER negativ/HER2-normal MBC med recidiv > 6 måneder efter afsluttet adjuverende kemoterapi anbefales kemoterapi (paclitaxel, nab-paclitaxel eller gemcitabin + carboplatin) i kombination med immunterapi pembrolizumab (A)**

11. **Efter 1.linje kemoterapi kan patienter, afhængig af almen tilstand mm., evt. anbefales yderligere linjer kemoterapi (A)**

12. Der anbefales sekventiel behandling med enkelstofs kemoterapi frem for kombinationsbehandling (A)

13. Den enkelte linje kemoterapi fortsættes til progression eller uacceptabel toksicitet (A)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 6-11

Anbefalingerne baseres på 6 metaanalyser, 5 systemiske reviews, 1 pooled analyse, 8 prospektive randomiserede fase III studier, 1 prospektivt randomiseret fase II studie samt 4 retrospektive kohortestudier.

Kemoterapi er et behandlingstilbud til patienter med ER-negativ sygdom samt patienter med endokrin resistent ER-positiv sygdom. Den optimale sekvens af de forskellige regimer kendes ikke. Der er i det følgende ikke skelnet mellem patienter, der har en ER-positiv eller ER-negativ tumor med udtagelsen af 1. linje behandling til såkaldt triple-negativ (HER2-normal og ER-negativ) brystkræft (TNBC), hvor man har identificeret en subgruppe (PD-L1-positive), der har gavn af kombinationsbehandling med kemoterapi og immunterapi.

Taxaner og antracykliner har demonstreret signifikant aktivitet ved metastatisk brystkræft (MBC), både hvad angår responsrate og tid til progression og er typisk første valg som 1. linje behandling til patienter, som ikke har modtaget adjuverende antracyklin-taxan-baseret kemoterapi.

En Cochrane analyse med gennemgang af 21 studier med i alt 3.643 inkluderede patienter har demonstreret en moderat overlevelsesfordel (OS), progressionsfri overlevelse (PFS) samt respons (RR) ved taxanbaserede versus ikke-taxanbaserede regimer (evidens 1a) (57). Hvis man begrænser analysen til 1.linje behandling er overlevelsesforskellen dog ikke mere signifikant (HR 0,92; 95% CI 0,84-1,02, p=0,11) [1a].

En metaanalyse, som undersøgte effekten af taxaner i kombination med antracykliner samt taxanbehandling alene som 1.linje kemoterapi, viste øget RR og PFS ved kombinationsbehandlingen, men ingen effekt på OS [1a](58).

Traditionelt har man anvendt paclitaxel i doser mellem 135 til 225 mg/m2 givet hver 3. uge, imidlertid har ugentlig indgift i en dosis på 80 mg/m2 i et fase III studie vist sig at være førstnævnte overlegent, både hvad angår RR (42% vs 29%, p=0,0004), PFS (9 vs 5 måneder, p<0,0001), og OS (24 vs 12 måneder, P=0,0092) [1b](59). Efterfølgende metaanalyse bekræftede en signifikant overlevelsesfordel ved ugentlig behandling (5 studier, 1471 patienter, HR 0,78; 95% CI 0,67-0,89, p=0,001) men uden signifikant forlænget progressionsfri-overlevelse (6 studier, 1610 patienter, HR 1,02; 95% CI 0,81-1,30, p=0,860) [1a](60). Metaanalysen viste samtidig, at hyppighed af alvorlige bivirkninger, neutropeni, neutropen feber og perifer neuropati, var signifikant lavere ved et ugentligt regime. I modsætning til paclitaxel har effekten af docetaxel ikke vist sig at være bedre ved ugentlig behandling i forhold til 3 ugentligt behandling (60).

En direkte sammenligning af docetaxel og paclitaxel, begge indgivet med 21 dages mellemrum, kunne demonstrere en forlænget PFS og OS ved docetaxel behandling, men på bekostning af en signifikant øget toksicitet ved docetaxel [1b](61).

Antracykliner regnes for at være blandt de mest aktive medikamenter til behandling af MBC. For at undgå kardiotoksisitet kan patienterne dog kun behandles med epirubicin til en maks. kumulativ dosis på 900 mg/m2 [2b](62).

Der er relativt få effektive behandlingsmuligheder til kvinder med metastatisk brystkræft, som har progression eller recidiv efter at have modtaget både antracykliner og taxaner. Adskillige typer kemoterapi, herunder capecitabin, vinorelbin, eribulin, gemcitabin, carboplatin og kombinationer af disse samt antistof-lægemiddelkonjugaterne trastuzumab deruxtecan og sacituzumab govitecan har været undersøgt [2a](63).
Af de nævnte typer kemoterapi er **capecitabin** det mest anvendte medikament og er veldokumenteret m.h.t. effektivitet, sikkerhed og patientvenlighed [2a] (64),(65).
Enkeltstof capecitabin anvendt i 1.linje behandling resulterer i RR på ca. 20-30% (8). 2. linje eller senere linjer behandling med capecitabin til MBC har i en pooled analyse af 805 individuelle patientdata som forventet vist lavere RR i sammenligning med 1.linje monoterapi med capecitabin (19% vs. 25%) samt OS (median 13 måneder vs. 21,9 måneder) (65). I studier med capecitabin anvendte man typisk 2 doser 1250 mg/m2 to gange dagligt dag 1-14 eller 1000 mg/m2 to gange dagligt dag 1-14 – hver 3.uge. En metaanalyse med i alt 4833 patienter fra 34 fase II og III studier med capecitabin viste bedre bivirkningsprofil med lavere dosis, signifikant lavere hyppighed af dosis reduktion (15,9% vs. 39%), hand-food syndrom (12,0% vs. 19%), diarré (5,3% vs. 9,1%) samt neutropeni i alle grader (5,8% vs. 25,4%) [2a](66). Dosis 1000 mg/m2 to gange dagligt anvendes nu som standard dosis. I en nyligt publiceret metaanalyse (67) omhandlende 6714 patienter, der alle tidligere havde fået antracyclin/taxan (9 studier), og som blev randomiseret mellem capecitabin som monoterapi og capecitabin i kombination med anden behandling, fandt man, at PFS i kombinationsarmen var længere (HR: 1.32, p < 0.0001) og at PFS i monoterapiarmen lå mellem 3.1 og 5.4 måneder. Der var ingen forskel i OS, der for monoterapi armen lå mellem 9.5 og 24 måneder [1a].
Eribulin viste sig bedre end ”physician´s choice” (TPC) i EMBRACE studiet [1b](68). Patienterne havde modtaget mellem 2 og 5 tidligere kemoterapiregimer inklusiv antracyklin og taxan. 762 kvinder blev allokeret til behandlingsgrupperne (508 til eribulin, 254 til TPC). Overlevelse var signifikant bedre i gruppen, der modtog eribulin (median 13,1 måneder, 95% CI 11,8-14,3) sammenlignet med TPC (10,6 måneder, 9,3-12,5; HR 0,81, 95% CI 0,66-0,99; p = 0,041).
I et senere fase III studie viste eribulin sig ikke at være bedre end capecitabin med hensyn til OS og PFS samt responsrate [1b](69).
Effekten af 1. linje behandling med **vinorelbin** blev undersøgt i et fase II studie, hvor man sammenlignede vinorelbin med ugentlig paclitaxel [2b](70). Der blev påvist tilsvarende effektivitet med en sygdoms kontrolrate på 75,8% i den vinorelbin behandlede gruppe og 75,4% i den paclitaxel behandlede gruppe. 1-års OS var henholdsvis 78% og 68%. Vinorelbin er også effektiv, når det blev givet i senere linje [2a](71).
Gemcitabin har i flere studier vist aktivitet i MBC, både som monoterapi med overall responsrate på 26% men også i kombination med taxaner [2a](72) og i kombination med carboplatin [2b](73).
Erfaringer med **platinholdig kemoterapi** hos patienter med metastatisk sygdom er inkonklusive (45). Men der er studier der tyder på, at carboplatin kan have effekt hos patienter med TNBC. Data kommer dog hovedsageligt fra neoadjuverende studier, hvor man har givet behandling til patienter med stadium 2-3 sygdom.
En metaanalyse fra 2018, der undersøgte om tillæg af carboplatin til forskellige kemoterapi-regimer givet som neoadjuverende behandling til TNBC, bekræftede, at man opnåede en højere rate af pCR (samlet OR, 1,96; 95% CI, 1,46-2,62; p <0.001), men uden effekt på OS [1a] (46).
Hos patienter med metastatisk TNBC har et fase III studie (TNT trial) sammenlignet 1. linje monoterapi med henholdsvis carboplatin og docetaxel hos 376 patienter [1b] (47). I en uselekteret population blev der ikke påvist forskel i RR eller PFS / OS mellem de 2 behandlingsarme. Studiet viste dog, at patienter med germline

patogene BRCA1/2 mutationer havde signifikant bedre objektiv respons rate (ORR) (68,0% vs 33,3%, absolut forskel 34·7%, p=0·03) på carboplatin end på docetaxel. PFS var også signifikant længere med carboplatin behandling (median PFS 6,8 vs 4,4 måneder, p=0·002) men uden forlængelse af OS.
Kombinationsbehandling, carboplatin med paclitaxel [2b](74) eller carboplatin med gemcitabin [2b]. (73), har også fundet en vis effekt af carboplatin i senere linjer hos patienter med metastatisk brystkræft. Således opnåede patienter behandlet med carboplatin og gemcitabin en ORR på 38,1% og TTP på 4,1 måneder [2b]. Denne behandling er den hyppigst anvendte kombination i Danmark.
ESMO ABC guidelines ser carboplatin som en vigtig behandlingsmulighed hos patienter med metastatisk TNBC, uanset BRCA-status, og anbefaler samtidig bruge af platinholdig kemoterapi som det foretrukne regime hos patienter med en patogen BRCA-mutation, som tidligere har modtaget behandling med antracyklin +/- taxan (48).
Der er flere studier, der viser effekt af anden og tredje linje kemoterapi [2b](57,63,71,72,75). Men det er på baggrund af den foreliggende litteratur ikke muligt at afgøre, hvilken kemoterapi der er mest optimal i 1. eller senere linjer behandling og hvilken sekvens, der er den mest hensigtsmæssige, hverken i relation til effekt eller toksicitet.
Behandling med kemoterapi i 2. og senere linjer vil derfor afhænge af den tidligere givende behandling, som beskrevet ovenfor.
Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til patienter med HER2-low tumorer, der har fået en eller flere behandlinger med kemoterapi: Destiny-Breast04 var et fase 3-forsøg [1b] (76), der randomiserede patienter med HER2-low metastatisk brystkræft, som havde modtaget en eller to tidligere linjer kemoterapi.. Patienterne blev randomiseret 2:1 til at modtage T-DXd eller ”lægens valg” af kemoterapi (eribulinm capecitabin, gemcitabin eller taxan). Det primære endepunkt var PFS i den hormonreceptor-positive kohorte. De vigtigste sekundære endepunkter var PFS blandt alle patienter og OS i den hormonreceptor-positive kohorte og blandt alle patienter. Af 557 randomiserede patienter havde 494 (88,7 %) hormonreceptor-positiv sygdom og 63 (11,3 %) havde hormonreceptor-negativ sygdom. I den hormonreceptor-positive kohorte var median PFS 10,1 måneder i T-DXd -gruppen og 5,4 måneder i ”lægens valg” af kemoterapi gruppen (HR: 0,51; P<0,001), og den samlede overlevelse (OS) var 23,9 måneder vs. 17,5 måneder, henholdsvis (HR:, 0,64; P=0,003). Blandt alle patienter var median PFS 9,9 måneder i T-DXd -gruppen og 5,1 måneder i ”lægens valg” gruppen (HR:, 0,50; P<0,001), og OS var 23,4 måneder vs. 16,8 måneder (HR, 0,64; P=0,001). Bivirkninger af grad 3 eller højere forekom hos 52,6 % af de patienter, der fik T-DXd, og hos 67,4 % af dem, der modtog ”lægens valg” af kemoterapi. Interstitiel lungesygdom eller pneumonitis forekom hos 12,1 % af de patienter, som fik T-DXd; 0,8 % havde grad 5. T-DXd blev sammenlignet med ”lægens valg” af kemoterapi hos 63 patienter med triple negativ/HER2 low MBC, der havde fået 1-2 linjer kemoterapi. I denne lille population svarede resultaterne i form af PFS og OS til resultaterne i den samlede undersøgelsespopulation, og T-DXd kan derfor betragtes som en behandlingsmulighed for de patienter (TNBC) med de samme karakteristika som dem, der er behandlet i Destiny-Breast04. Det vides dog ikke, hvad virkningen af T-DXd er hos patienter der tidligere er behandlet med sacituzumab govitecan. Data for sacituzumab govitecan for denne patientgruppe (TNBC) er mere robuste og af højere evidensniveau og derfor anbefales sacituzumab govitecan før T-DXd.

Sacituzumab govitecan: Patienter med metastatisk triple negativ brystkræft har en dårlig prognose med median OS på ca. 15 mdr (1). Standard første linje behandling til patienter med PD-L1 positiv sygdom er

kemoterapi i kombination med checkpointhæmmer. Til patienter med PD-L1 negativ sygdom er behandlingstilbuddet kemoterapi, hvor valget beror på evt tidligere behandling med kemoterapi, tidligere toksicitet, komorbiditet og patient præference.
Sacituzumab govitecan er et antistof-lægemiddelkonjugat, som består af et monoklonalt antistof rettet mod human trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop-2) koblet til en celletoksisk topoisomerase-I-hæmmer. Sacituzumab govitecan er EMA godkendt som monoterapi til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ samt ER-positiv brystkræft, som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en behandling ved fremskreden sygdom.
ASCENT studiet var et ublindet fase 3 studie [1b] (77) til patienter med inoperabel lokal fremskreden eller metastatisk TNBC, som havde modtaget mindst to tidligere kemoterapiregimer (heraf det ene taxanbaseret) og heraf mindst én tidligere behandling for metastatisk sygdom). 529 patienter indgik i studiet og blev randomiseret 1:1 til at modtage sacituzumab govitecan eller enkeltstof kemoterapi (physicians choice eribulin, capecitabin, gemcitabin eller vinorelbin). Cerebrale metastaser var et eksklusionskriterie, men 61 pt med hjerne metastaser ved baseline blev inkluderet. Cross-over var ikke tilladt. Median opfølgningstid var ca. 18 måneder. Det primære endepunkt var PFS hos patienter uden hjernemetastaser. Median PFS var 5.6 mdr. og 1.7 mdr hos pt behandlet med hhv. sacituzumab govitecan og kemoterapi (HR 0.41; 95% CI, 0.32-0.52; P<0.001). Median PFS i hele populationen inklusive pt med hjernemetastaser var 4,8 måneder med sacituzumab govitecan og 1.7 måneder med kemoterapi (HR 0.43; 95% CI, 0.35-0.54).
Median OS var 12.1 mdr. med sacituzumab govitecan vs 6.7 mdr. med kemoterapi (HR 0.48;95% CI, 0.38-0.59; P<0.001). De hyppigste bivirkninger var hæmatologiske (neutropeni, anæmi) og diarre.
Anbefalingen af sacituzumab govitecan er baseret på evidens om effekt, bivirkninger og livskvalitet, men medicinpriser indgår også i Medicinrådets vurdering. Medicinrådet afslog d. 23. nov. 2022 general ibrugtagning til metastatisk triple negativ brystkræft – se begrundelse.: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/sacituzumab-govitecan-trodelvy-brystkraeft
Sacituzumab govitecan er også undersøgt til patienter med ER-positiv sygdom (78)**.** TROPiCS-02 var et åbent, multicenter, fase 3-forsøg [1b], hvor 543 patienter blev randomiseret (1:1) til sacituzumab govitecan eller kemoterapi (eribulin, vinorelbin, capecitabin eller gemcitabin). Patienterne havde ER-positiv/HER2-normal lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk brystkræft og havde modtaget mindst én tidligere endokrin behandling, et taxan og en CDK4/6-hæmmer og to til fire tidligere kemoterapiregimer for metastatisk sygdom. Efter 12.5-måneders medianopfølgning sås en signifikant forbedret overlevelse med sacituzumab govitecan versus kemoterapi (median 14.4 måneder [95 % CI 13.0-15.7] vs. 11.2 måneder [10.1-12.7]; HR 0.79, 95% CI 0,65-0,96, p=0,020); overlevelsesfordelen var uafhængig af Trop-2 ekspressionsniveau. ORR var signifikant forbedret med sacituzumab govitecan sammenlignet med kemoterapi 21 % vs. 14 %. Sikkerhedsprofilen for sacituzumab govitecan var i overensstemmelse med tidligere undersøgelser (inklusive TROPiCS-02 primæranalysen og ASCENT-studiet). Sacituzumab govitecan er godkendt af EMA til ER-positiv-metastaserende brystkræft, men ikke vurderet af Medicinrådet.
Immunterapi: Til patienter med PD-L1 (Programmed Death Ligand 1) positiv, metastatisk TNBC vil kombinationsbehandling med kemoterapi i form af nab-paclitaxel og PD-L1-hæmmeren, atezolizumab medføre en overlevelsesgevinst på mediant 10 måneder Atezolizumab blokerer bindingen mellem PD-L1 og PD-1, så immuncellerne igen kan angribe kræftcellerne. Effekten af kombinationsbehandlingen blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III forsøg (Impassion 130) [1b]**(79)**. Forsøget inkluderede 902 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk TNBC, der blev randomiseret i forholdet

1:1 til atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel eller placebo i kombination med nab-paclitaxel. Alle patienter skulle have afsluttet deres neo- eller adjuverende kemoterapi 12 måneder før inklusionen og kunne ikke tidligere have modtaget kemoterapi for dissemineret sygdom.
Patienterne blev delt i 2 subgrupper afhængigt af PDL1-status, PD-L1-positiv med PD-L1-ekspression ≥ 1% eller PD-L1-negativ med PD-L1-ekspression < 1%.
I patientgruppen med PD-L1-positiv sygdom (41% af patienterne) blev der efter 12,9 måneders follow-up påvist signifikant længere PFS (7,5 vs 5 måneder; HR 0,62; 95% CI, 0,49-0,78) samt OS (25 vs 15,5 måneder; HR 0,62; 95% CI, 0,45-0,86) hos de patienter, der fik atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel versus patienterne, der fik placebo i kombination med nab-paclitaxel. [1b](80)
Studiet var designet således, at PFS og OS, blev testet hierarkisk, først i ITT-populationen og derefter i den PD-L1-positive patientpopulation (hvis positiv i ITT). OS var ikke signifikant i ITT-populationen, men man valgte alligevel at undersøge OS i den PD-L1 positive populationen, hvilket altså er en eksplorativ analyse og et numerisk estimat. Tillæg af atezolizumab gav en signifikant, men beskeden PFS-gevinst på mediant 2,2 mdr.
Pembrolizumab er ligeledes undersøgt til behandling af patienter med metastaserende TNBC. I Keynote 355 [1b] (81) blev 847 patienter med fremskreden triple-negativ brystkræft, randomiseret til at modtage pembrolizumab (200 mg) hver 3. uge plus investigators valg af kemoterapi (nab-, paclitaxel, eller gemcitabin-carboplatin) eller placebo plus kemoterapi. Patienterne kunne indgå 6 måneder efter afsluttet adjuverende kemoterapi. PD-L1 ekspression blev bestemt ved ”combined positive score” (CPS) ved hjælp af PharmDXPD-L1 IHC 22C3 assayet og scoren indgik som stratificeringsfaktor. De primære endepunkter var progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse.
Efter mediant 44,1 måneder fandt man i gruppen af patienter med CPS ≥ 10 OS på 23,0 måneder i pembrolizumabgruppen vs. 16,1 måneder i placebogruppen (HR 0,73; 95 % CI, 0,55 til 0,95; p = 0, 00185.
Bivirkninger grad 3-5 forekom hos 68,1 % af patienterne i pembrolizumabgruppen og hos 66,9 % i placebogruppen herunder dødsfald hos 0,4 % af patienterne i pembrolizumabgruppen og hos ingen patienter i placebo-kemoterapigruppen.
Bivirkninger ved tillæg af immunterapi til kemoterapi i de 2 studier vurderes sammenlignelig, idet forøgelsen af all cause grad 3-5 bivirkninger ved tillæg af pembrolizomab til kemoterapi er +4,3% i Keynote 355, og +6,5% ved tillæg af atezolizumab til kemoterapi i Impassion130.
Hvis patienten tidligere er behandlet med pembrolizumab neo/adjuverende, kan der overvejes genbehandling med pembrolizumab eller atezolizumab såfremt der er gået mere end 2 år efter sidste adjuverende behandling.

Ad anbefaling 12 og 13
Anbefalingerne baseres på henholdsvis 3 metaanalyser og 1 metaanalyse, som omhandler 11 randomiserede studier.
Der findes flere metaanalyser [1a](82–84) omhandlende studier, der sammenligner polykemoterapi med enkeltstof behandling. Nogle studier viser, at man i nogle tilfælde kan opnå bedre RR og forlænget tid til progression med polykemoterapi, men uden en tilsvarende forlængelse af OS. Der findes således ingen entydig evidens for, at kombinationsbehandling forbedrer OS. Der findes ingen studier, der sammenligner kombinationsbehandling med sekventiel behandling, dette sammenholdt med, at kombinationsbehandling

oftest medfører øget toksicitet, betyder, at sekventiel behandling med enkelstofs kemoterapi ofte vil være at foretrække.
Behandlingsvarigheden af den enkelte linje kemoterapi er undersøgt i en metaanalyse (2269 patienter i 11 randomiserede studier), der sammenlignede 1. linje kemoterapi givet i 3-8 serier vs. Længerevarende behandling (minimum 6 serier eller til progression eller uacceptabel toksicitet) [1a](85). Analysen viste, at kemoterapi givet i min. 6 serier eller til progression/toksicitet vs. Kemoterapi givet i 3-8 serier medførte en signifikant længere OS (HR 0,91; 95% CI 0,84-0,99; P=0,046) samt PFS (HR 0,64; 95% CI 0,55-0,76; P<0,001).

Patientværdier og – præferencer

Ad anbefaling 6-11
Patienter med MBC har som udgangspunkt uhelbredelig sygdom og vil for flertallets vedkommende være i behandling og kontrol resten af deres levetid. Behandlingen bør derfor ikke blot være effektiv, hvad angår PFS og evt. OS, men også bivirkningsmæssig acceptabel, da livskvaliteten ellers vil forringes unødigt. Da der ikke foreligger sikker evidens for en overlevelsesgevinst ved en specifik type af cytostatika, vil man ofte vil vælge at starte kemoterapi baseret på omfanget af bivirkninger.
Ved gennemgang af behandlingsmuligheder og efterfølgende valg af behandlingsstrategi er patientens almentilstand, resultatet af tidligere behandlingsintervention, og ikke mindst patientens præference således tungtvejende.

Ad anbefaling 12-13
Ved længerevarende kemoterapi er der en øget risiko for toksicitet. Beslutning om at fortsætte behandling bør derfor altid foregå i dialog med patienten og under hensyntagen til patientens præference om at bibeholde bedst mulige livskvalitet under behandlingen versus den forventede effekt af behandlingen.

I en lindrende behandling af metastatisk brystkræft tilstræbes at opnå en forlængelse af den sygdomsfri overlevelse og hvis muligt af den totale overlevelse med færrest mulige bivirkninger og samlet set den størst mulige livskvalitet for patienten.

Enkelstofs kemoterapi giver færre bivirkninger end kombinationsbehandling og synes at have samme effekt.

Rationale

Ad anbefaling 6-11
Der er ikke klar evidens for, i hvilken rækkefølge de enkelte behandlingsregimer skal anvendes. Det er derfor vigtigt at tage hensyn til patientens alder, komorbiditet, almen tilstand, tidligere behandlinger, toksicitet, samt individuelle patientønsker, når behandlingsovervejelser diskuteres.

Ad anbefaling 12-13
Metaanalyser kunne ikke påvise forlængelse af OS ved kombinationsbehandling og da kombinationsbehandling oftest medfører en øget toksicitet, anbefales sekventiel behandling med enkelstofs kemoterapi. Det anbefales at fortsætte med behandlingen frem til progression eller uacceptabel toksicitet, da studier har vist, at længerevarende behandling signifikant forlænger overlevelsen. Det er dog samtidig vigtigt

at monitorere behandlingsrelaterede bivirkninger, da patienterne med MBC er uhelbredeligt syge og fokus bør være på symptomlindring og palliation i bred forstand.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

Behandling af HER2-positiv MBC med kemoterapi og/eller HER2-rettet behandling

14. **Som 1. linje til behandling af HER2-positiv MBC anbefales trastuzumab + pertuzumab i kombination med kemoterapi - fx vinorelbine eller et taxan (A)**

15. **Som 2. linje behandling af HER2-positiv MBC anbefales trastuzumab deruxtecan (A)**

16. **Som 3. linje behandling af HER2-positiv MBC anbefales tucatinib i kombination med capecitabine og trastuzumab (A)**

17. **Hvis patienten ikke tidligere har fået T-DM1, kan dette anbefales i senere linjer (A)**

18. **Ved senere linjer behandling af HER2-positiv MBC anbefales trastuzumab "beyond progression" i kombination med kemoterapi eller antihormonbehandling ved ER-positiv sygdom, hvor valget af kemoterapi afhænger af multiple faktorer, herunder tidligere behandling, toksicitet, performance status, komorbiditet og patient-præference (B)**

19. **Postmenopausale og præmenopausale patienter (i ovariel suppression) med ER-positiv HER2-positiv MBC, som ikke tåler kemoterapi, kan anbefales trastuzumab og pertuzumab i kombination med aromatasehæmmer eller fulvestrant – evt. som konsoliderende behandling efter 1. og evt. efter 2. linje behandling (B)**

20. **Patienter som ikke tåler kemoterapi, kan anbefales dobbelt HER2 blokade med trastuzumab i kombination med lapatinib (B)**

21. **Den HER2-rettede behandling kan, uanset type, anvendes som vedligeholdelsesbehandling, men bør kun anvendes alene, når kemoterapi ikke længere tolereres og endokrin behandling ikke er indiceret (B)**

22. Patienter i HER2-rettet behandling skal regelmæssigt have evalueret LVEF enten ved MUGA-skanning eller ekkokardiografi (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 14-21

Anbefalingerne bygger på 1 metaanlyse, 2 systematiske reviews, 7 fase III studier, 8 fase II studier, 3 kohorte-studier samt internationale gudelines.

HER2-rettet behandling af MBC

Virkningsmekanismer:

Trastuzumab binder specifikt til det ekstracellulære domæne af HER2, hvilket resulterer i en internalisering og nedbrydning af HER2. Trastuzumab virker også ved at hæmme MAPK- og PI3K-/Akt-signalvejene i cellen. Disse signaleringsveje promoverer cellevækst og -deling, hvorfor en hæmning forhindrer vækst af den HER2-positive tumorcelle. Herudover virker trastuzumab også celledræbende ved antistof-afhængig cellulær cytotoksicitet (ADCC). Pertuzumab binder ligeledes til det ekstracellulære domæne af HER2 og forhindrer dimerisering af receptoren, hvorfor aktivering af MAPK og Akt/PI3K-signaleringsvejene ikke kan forekomme. Derudover inducerer pertuzumab ligesom tratuzumab også en del af sin cytotoksiske effekt via ADCC.
Lapatinib og tucatinib virker ved binding til det ATP-bindende domæne af HER2 proteinkinase-domænet intracellulært, hvilket leder til manglende krydsfosforylering og efterfølgende aktivering af HER2-signaleringsvejene.
Trastuzumab emtansine (T-DM1) og trastuzumab deruxtecan er antistof-lægemiddelkonjugater (ADCs) og består at trastuzumab koblet til en cytotoksisk del (payload), der består henholdsvis af en mikrotubuli-inhibitor og en topoisomerase I-inhibitor. ADCs internaliseres i cellen via binding til HER2 receptoren og frigiver derefter payload i cellen.
Trastuzumab deruxtecan besiddder en såkaldt bystander effekt, hvor payload efter frigivelse fra trastuzumab kan passere cellemembraner of derved have effekt på naboceller med en mindre grad af HER2 ekspression.

1. linje behandling – dobbeltblokade med trastuzumab og pertuzumab i kombination med kemoterapi:

CLEOPATRA-studiet, publiceret 2012 [1b](86) med opdatering i 2013 [1b](87) er et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret fase III studie, som sammenligner effekt og bivirkninger ved tillæg af pertuzumab til behandling med trastuzumab og docetaxel som 1.linje behandling til patienter med HER2-positiv MBC. I studiet indgik 808 patienter randomiseret 1:1 og behandling blev givet hver 3. uge for alle stoffer. Docetaxel blev givet til uacceptabel toksicitet, hvorefter patienterne fortsatte med den HER2-targeterede/placebo behandling til progression.
RR var 69,3 % i placebo-armen og 80,2 i pertuzumab-armen. PFS var 12,4 måneder i placebogruppen og 18,5 måneder i pertuzumab-gruppen med en HR for progression eller død på 0,62; 95 % CI,0,51-0,75;(P<0,001). Der blev ikke påvist nogen væsentlig forskel i bivirkningerne i de to grupper, fraset en højere frekvens af diarré og febril neutropeni i pertuzumab-gruppen. Der var ingen forskel i den i øvrigt lave frekvens af hjerterelaterede bivirkninger (87).
En opdatering af overlevelsesdata i 2013 (87) viste en median OS for placebogruppen på 37,6 mdr (95 % CI ;34,3-NE), medens den endnu ikke var nået for pertuzumab-gruppen (95 % CI; 42,4 – NE; HR 0,66 ,95 % CI 0,52-0,84; P = 0,0008). Ved opdatering blev der ikke fundet yderligere forskelle i bivirkninger inkl.

kardiotoksicitet. Et, to og tre år efter behandlingen var henholdsvis 89,0 %, 69,4 % og 50,4 % i live i placebogruppen og 94,4 %, 80,7 % og 65,8 % i live i pertuzumab-gruppen.
Der er således evidens for, at patienter med HER2-positiv brystkræft, der skal have 1. linje behandling for metastatisk sygdom, har gavn af tillæg af både trastuzumab og pertuzumab til docetaxel vurderet på RR, PFS og OS.[1a] (88). Således er behandling med kemoterapi, trastuzumab og pertuzumab mere effektiv end kemoterapi og trastuzumab alene vurderet ud fra responsrate, tid til progression og overall survival.
I Danmark anbefales vinorelbine frem for docetaxel i kombination med trastuzumab+ pertuzumab. Dette på baggrund af HERNATA -studiet, der undersøgte trastuzumab i kombination med docetaxel eller vinorelbin og som viste samme tid til progression og samme overlevelse, men mindre toksicitet ved behandling med vinorelbine [1b](89).
Resultater fra et fase III studie har vist begrænset effekt af endokrin behandling til HER2-positiv MBC. Trastuzumab i kombination med anastrozol sammenlignet med anastrozol alene som 1. linje endokrin behandling for HER2-positiv /ER-positiv MBC viste øget TTP (5 vs. 2 måneder) og øget CB-rate (43 % vs. 28 %) (90). En fase III undersøgelse af lapatinib + letrozol versus letrozol plus placebo som 1. linje behandling til HER2-positiv MBC (n = 219) viste en signifikant øget median TTP (8 vs. 3 måneder) og øget CB-rate (48 % vs. 29 %) [1b] (91). På trods af disse resultater konkluderes det i et review, at kombination med trastuzumab/lapatinib og endokrin behandling synes at have ringere effekt end HER2 targeteret behandling i kombination med kemoterapi (92).
Der foreligger dog nu et fase II [1b] studie, der belyser effekten af tillæg af pertuzumab og trastuzumab til antihormonel behandling (93). Patienter (N = 258) blev randomiseret 1:1 til A pertuzumab plus trastuzumab og en AI vs. B AI alene. Induktionskemoterapi blev givet til 146 patienter efter investigators skøn. Efter mere end 6 års followup fandt man en PFS på 20,6 vs. 15,8 måneder i henholdsvis arm A og B (stratificeret HR, 0,67; P = 0,006). Median OS var 60,2 vs. 57,2 måneder (stratificeret HR, 1,05; P = 0,78). En potentielt øget behandlingseffekt blev observeret hos patienter uden induktionskemoterapi. Så til patienter, der ikke kan tåle kemoterapi, kan dobbeltblokade i kombination med en aromatasehæmmer overvejes.

2. linje behandling - Trastuzumab deruxtucan (T-DXd):
I det indledende fase I forsøg med T-DXd til HER2+ MBC fandt man ORR på 60% (94) og i det efterfølgende fase II forsøg DESTINY-Breast01 med 184 tungt behandlede patienter (mediant 6 linjer) genfandt man ORR på 60.9%, og en median progression-fri overlevelse (mPFS) på 16,4 måneder og en median overlevelse på 29,1 mdr. [2a] (95).
DESTINY-Breast03 studiet var et fase 3 studie som randomiserede 524 patienter til 2 linje behandling med T-DXd eller T-DM1 [1b] (96,97). Alle patienter havde tidligere fået et taxan og trastuzumab.
mPFS var henholdsvis 28,8 mdr vs 6,8 mdr til fordel for T-DXd (HR 0,33; 95% CI 0,26-0,43; p<0,0001).
mOS er endnu ikke nået. Procentdelen af patienter, der var i live efter 12 og 24 måneder var 94,1 % og 77,4% med T-DXd henholdvis 86 % og 69,9% med T-DM1. ORR var henholdvis 79,7 % og 34,2%.

Forekomsten af lægemiddelrelaterede bivirkninger af enhver grad var 98,1 % med T-DXd og 86,6 % med T-DM1, og de mest almindelige bivirkninger var neutropeni (20,7%), anæmi (8,7%) og kvalme (7,6%). Desuden fandt man som i Destiny-Breat01 studiet at behandlingen var forbundet med risiko for interstitiel lungesygdom (ILD). I Destiny-Breast01 studiet forekom ILD hos i alt 13,6% af patienterne heraf fik 0,5% af patienterne grad

3/4 ILD og 2,2% havde grad 5 ILD. I Destiny-Breast03 studiet var forekomsten var forekomsten af alvorlig ILD faldet således at < 1% havde grad 3 ILD og der var ingen tilfælde af grad 4/5 ILD.

Tucatinib

Tucatinib er som lapatinib en selektiv inhibitor af HER2 tyrosinkinasen. Tucatinib blev undersøgt i et dobbeltblindet, placebokontrolleret fase II studie, hvor 612 patienter – der alle tidligere havde modtaget, trastuzumab, pertuzumab og TDM-1 (mediant 3 linjer) – blev allokeret 2:1 til at modtage henholdsvis tucatinib sammen med trastuzumab og capecitabine eller placebo sammen med trastuzumab og capecitabine. Responsraten var 40.6 vs. 22.8%. Den mediane PFS var 7,8 måneder for tucatinib-gruppen og 5,6 måneder for placebo-gruppen. PFS efter 1 år var henholdsvis 33.1% vs. 12.3% HR; 0.54; CI, 0.42 to 0.71; P<0.001. Risikoen for at dø var 34% lavere i tucatinib gruppen HR: 0.66; (0.50 - 0.88; p=0.005). I tucatinib-studiet havde 48,3% af patienterne, der modtog tucatinib, hjernemetastaser. Antallet af metastaser samt performancestatus spiller en stor rolle i sygdomsprognosen, hvor patienter med få metastaser og god performancestatus har signifikant bedre overlevelse [1b] (98). Tucatinib-studiet viste, at PFS ved 1 år for patienter med hjernemetastaser var 24,9% i tucatinib-gruppen og 0% for placebo-gruppen, hvilket er overraskende godt. Almindelige bivirkninger i tucatinib-gruppen var diarré, hånd-fod-syndrom, kvalme, træthed og opkastning. Diarré og forhøjede niveauer af aminotransferase grad 3 eller højere var mere almindelige i gruppen der fik tucatinib.

Tucatinib blev godkendt i EMA feb. 2020 som kombinationsbehandling (med trastuzumab og carbecitabin) til patienter med HER2-positiv brystkræft med inoperable eller metastatisk sygdom, som har modtaget to eller flere HER2-rettede behandlinger det vil sige 3 linje behandling. Behandlingen har været tilgængelig i Danmark siden marts 2022.

T-DXd er nu godkendt i Danmark som 2.-linjebehandling og tucatinib var indtil 1/-2024 godkendt som som 3-linje behandling. ORR var 61% i de T-DXd behandlede patienter – 13% med hjernemetastaser - der mediant havde får 6 tidligere linjer behandling og 41% i tucatinib-kombinationsarmen, der tidligere mediant havde fået 4 linjer behandling, men hvor 48% havde hjernemetastaser, hvilket indtil nu, måske har gjort tucatinib til et mere oplagt valgt hos patienter med hjernemetastaser. Lægemidlerne har forskellige bivirkningsprofil, men bivirkningerne er kendte og håndterbare – fraset interstitiel lungesygdom som kræver fokuseret opmærksomhed.

I EMILIA studiet [1b](99), et randomiseret, open-label fase III studie sammenlignedes **T-DM1** og lapatinib + capecitabin (LC) hos 991 patienter med metastatisk, HER2 positiv sygdom. Den mediane progression-fri overlevelse var 9,6 mdr med TDM-1 vs. 6,4 mdr for LC, HR 0,65 (95%CI 0,55-0,77; p<0,001) for progression eller død af alle årsager. Median OS ved 2. interim analyse var 30,9 måneder vs. 25,1 måneder og HR 0,68 (95%CI 0,55-0,85; p<0,001) for død af alle årsager. ORR 43,6% med TDM-1 vs. 30,8% med LC; p<0,001). Bivirkningsprofilerne for de to behandlingsarme adskilte sig ved, at antallet af grad ≥3 bivirkninger var højere for LC end for T-DM1, mens forekomsten af trombocytopeni og forhøjede aminotransferaser var højest for den T-DM1 behandlede gruppe.

TH3RESA studiet [1b](100), var et randomiseret, open-label fase III studie, der sammenlignede T-DM1 med behandling i henhold til TPC hos 602 patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, der havde modtaget to eller flere HER2-rettede regimer. PFS var længst for den T-DM1 behandlede gruppe, mens den første interim-analyse af OS ikke kunne påvise nogen forskel. Der var dog tendens til bedre OS ved T-DM1 behandling. Bivirkningsprofilerne adskilte sig ved, at forekomsten af grad ≥3 bivirkninger var lavest for T-DM1, mens trombocytopeni var den eneste grad ≥3 bivirkning, der forekom hyppigere ved T-DM1.

Der er således evidens [1b] for, at behandling med T-DM1 er mere effektiv m.h.t RR, PFS og OS og mindre toksisk end anden ældre antineoplastisk behandling til patienter med HER-2 positiv metastatisk sygdom – men effekten af T-DM1 EFTER behandling med trastuzumab/pertuzumab/T-DXd og evt. tucatinib er ikke undersøgt. Dog er behandlingen stadig en mulighed, til de patienter der af forskellige grunde ikke har modtaget guidelinebaseret HER2-rettet behandling.
Retrospektive analyser har vist, at fortsættelse af behandling med trastuzumab i kombination med andre cytostatiske midler er muligt og sikkert (behandling efter progression) [2b](101,102). Der har været initieret randomiserede studier med henblik på at vurdere effekten af fortsat trastuzumab efter progression. Det viste sig yderst vanskeligt at rekruttere patienter til disse forsøg. Data fra en undersøgelse, hvor patienter med HER2-positiv MBC, progredieret efter 1. linje kemoterapi i kombination med trastuzumab, blev randomiseret til at modtage kemoterapi med capecitabin alene eller i kombination med fortsat trastuzumab er publiceret. Efter inklusion af 156 patienter med en median opfølgning på ca. 11 måneder, fandt man en median TTP på 8 måneder i trastuzumab-armen versus 6 måneder i capecitabin monoterapi-armen (HR = 0,69, p = 0,034). RR var 48% versus 27 % (p = 0,011), mens den mediane overlevelse var henholdsvis 25 og 20 måneder (HR = 0,76, p = 0,26) (103). Der foreligger således kun sparsomme data, der viser om behandling med trastuzumab efter progression øger TTP og OS.
Forskellige undersøgelser har vist en signifikant negativ korrelation mellem tilstedeværelsen af HER2-positivitet og hormon-receptorer (østrogen og/eller progesteron). Overekspression af HER2 har således været forbundet med præklinisk og klinisk resistens over for anti-hormonbehandling. Derudover er der betydelig præklinisk evidens for en interaktion mellem østrogen-receptoren og HER2 receptorens signalveje (cross talk) (104).
Man har undersøgt, om HER2-blokade – uden anden systemisk behandling – har gavnet HER2-positive patienter med MBC, der tidligere har modtaget mange linjer kemoterapi i kombination med HER2-blokade. Blackwell et al. [1b] (105) randomiserede knapt 300 patienter med HER2-positiv MBC efter progression på tidligere HER2-rettet behandling for MBC til lapatinib monoterapi vs. lapatinib i kombination med trastuzumab. Studiet viste, at patienter behandlet med lapatinib + trastuzumab vs. lapatinib-monoterapi havde en længere PFS med en HR på 0,74; (95% CI, 0,58 til 0,94; P = .011) og en signifikant bedre OS med en HR, 0,74; (95% CI, 0,57 til 0,97; P = 0,026). Efter 6 måneder var forskellen i OS 10%, og efter 1 år 15% bedre end i monoterapi-armen. Effekten af lapatinib (L) og trastuzumab (T) - tidligere behandlet med T og /eller L - blev undersøgt i en retrospektiv, multicenterundersøgelse (106). Et hundrede og femten patienter fra 14 institutioner blev inkluderet. CB-rate var 34,8% (95% CI 26,1-43,5). RR var 21,7%, og den mediane PFS og OS var henholdsvis 3,9 og 21,6 måneder. På denne baggrund må det konkluderes, at kombinationen af lapatinib og trastuzumab er et effektivt og veltolereret regime hos tungt forbehandlede patienter.
En fase II undersøgelse har vist, at trastuzumab er aktivt som enkeltstof behandling ved HER2-positiv metastatisk brystkræft med responsrate (RR) på 15 - 26 %, CB-rate på 36 - 48 % og en median varighed på 9 måneder (107). En fase II undersøgelse af lapatinib monoterapi har vist RR fra 2 til 28 %, afhængig af tidligere behandling (108).

Ad anbefaling 22
Den vigtigste bivirkning ved HER2-rettet behandling er kardiotoxicitet i form af nedsat LVEF (left ventricular ejection fraction) og hjertesvigt.

I dag tilbydes patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft ofte flere linjer med HER2-målrettet behandling (enkeltstof eller i kombination), hvilket har resulteret i median samlet overlevelse (OS) på cirka 5 år hvor 30 % til 40 % af patienterne er i live efter 8 år (109) U.S. Food and Drug Administrations anbefalinger om LVEF-monitorering hver 3. måned under behandlingen og hver 6. måned i mindst 2 år efter afslutning af behandlingen og seponering af HER2-behandling hvis fald i LVEF på >10 % til <50 % er baseret på ældre forsøg, hvor antracykliner blev givet i kombination med trastuzumab. Disse anbefalinger var primært fokuseret på behandling af tidlig BC og er ikke blevet opdateret til at inkorporere brugen af nyere HER2-målrettede lægemidler, især når de gives til metastaserende sygdom.
Blandt patienter behandlet med trastuzumab som monoterapi ved metastatisk brystkræft oplevede mindre end 3% en kardiel hændelse. Blandt patienter som tidligere havde modtaget behandling med et antracyklin dog op til 4,5 %. Andre studier har dog vist, at op til 27% af patienterne oplevede kardiotoxicitet ved behandling med trastuzumab i kombination med anthracyclin (110). Forekomsten af svært hjertesvigt (NYHA- klasse III-IV) er sjælden. En opdateret analyse af HERA-studiet (adjuverende studie) konkluderede, at symptomatisk hjertesvigt var sjældent (0,6 %, og ingen med dødelig udgang) og var associeret med tidligere anvendelse af antracyklin. Pertuzumab er også associeret med kardiotoxicitet, men i kombination med trastuzumab og kemoterapi (4%) er der observeret lavere frekvens end ved kombinationen af trastuzumab og kemoterapi alene (8%)(87). I Aphinity studiet blev observeret <1% kardielle events. Ved behandling med T-DM1 er der observeret meget lav forekomst af kardiotoxicitet og på samme niveau eller lavere sammenlignet med kemoterapi kombineret med trastuzumab (111). Lapatinib er potentielt mindre kardiotoksisk end trastuzumab. Blandt 2.812 patienter behandlet med lapatinib udviklede 1,3 % et fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion og faldet var reversibelt hos ca. halvdelen af patienterne (112). Flere studier har rapporteret om lav forekomst af cardiotoksicitet ved lapatinib i combination med trastuzumab (105,106).
Kardiomyopati på baggrund af HER2-rettet behandling er i vid udstrækning reversibel, hvorfor hjertefunktionen løbende bør overvåges (113). Traditionelt har man derfor udført MUGA eller EKKO hver 3 mdr., men en nyere publikation (114) foreslår på baggrund af anbefalingerne fra European Society of Cardiology/International Cardio-Oncology Society en MUGA/EKKO hver 3 mdr. det første år sammen med måling af BNP og/eller troponin. Efter et år – skal kun patienter med høj risiko for hjertedysfunktion foresætte med EKKO/MUGA, mens de øvrige patienter i stedet, skal have målt BNP/troponin ved hver infusion. Forhøjelser i BNP-niveauer ud over 99 percentilen for alder, eller klinisk forværring, kan derefter følges op med en LVEF-måling.
I det danske endorsement af anbefalingerne fra European Society of Cardiology vurderer Dansk Kardiologisk Selskab at patienter, der modtager HER2 rettet behandling for MBC bør have udført MUGA eller EKKO hver 3. måned det første år af behandlingen og herefter kan intervallet for undersøgelse øges til 6 måneder såfremt pt er asymptomatisk. Dansk Kardiologisk Selskab anbefaler ikke brug af biomarkører til selvstændig monitorering af kardiotoxitet uden for rammerne af kliniske studier (115)

Patientværdier og – præferencer

Patienter med HER2 positiv MBC har ubehandlet en meget dårlig prognose. Med HER2-rettet behandling har disse patienter gennem de sidste 10 år opnået en betydelig forbedring i deres prognose. Den målrettede behandling har få bivirkninger og flere kombinationsmuligheder er til stede efter progression – også med acceptable bivirkninger og mulighed for forbedret overlevelse – selv i senere linjer. Det tilstræbes - som ved andre lindrende behandlinger - at opnå størst mulig reduktion af tumorload med færrest mulige bivirkninger og samlet set bedst mulig livskvalitet for patienter med HER2-positiv MBC.

Rationale

Formålet med HER2-rettet behandling er at opnå optimal symptomlindring og forlænge overlevelsen for patienter med HER2-positiv MBC.

Bemærkninger og overvejelser

Anbefalingerne er på linje med internationale retningslinjer (ESMO, AGO og ASCO)(14,54,55),men som det fremgår, har vi i Danmark ikke mulighed for at tilbyde flere af behandlingerne.
Guidelines er som oftest baseret på metaanalyser eller randomiserede fase III-studier. Ofte forsætter man engang introducerede standard behandlinger, til trods for andre adjuverende behandlinger og helt nye stoffer i 1-2 linje behandling. Hvordan behandlingerne i de forskellige linjer – nye som gamle - virker i et u-selekteret nationalt patient materiale er kontroversielt, men et område vi i DBCG har forsøgt at belyse i såkaldte Real-World studier:
HER2-positive patienter: DBCG publicerede i 2020 en opgørelse af de patienter som i Danmark havde modtaget pertuzumab og trastuzumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling fra april 2013 til august 2017, i alt 291 patienter. 38% af dem havde primær metastatisk sygdom og kohorten havde en median alder på 58 år. Median OS var 41.8 måneder (95% CI; 37.7-NA) og mPFS 15.8 (95% CI; 14.0-19.9). Således en sammenligning PFS som i CLEOPATRA-studiet, men væsentlig lavere overlevelse (116). En lignende opgørelse efter introduktionen af biosimilært trastuzumab (Ontruzant) i perioden 2018 til februar 2020 viste en median PFS på 12.7 (95% CI, 11.1-16.2) med dobbeltblokade og kemoterapi i første linje. 117 patienter blev inkluderet i dette studie, hvoraf 39% havde primær metastatisk sygdom (117).
I en samlet opgørelse af HER2-positiv metastatisk sygdom diagnosticeret fra 2014 til 2019 i Danmark, identificerede man 631 patienter. Den mediane overlevelse var 42.3 måneder (95% CI, 38.2–48.4) og median PFS 13.4 måneder (95% CI, 12.1–14.8). Studiet undersøgte også udvikling af hjernemetastaser og fandt at 10% af patienterne havde CNS-metastaser ved debut og 123 patienter (22%) udviklede CNS-metastaser i løbet af deres behandlingsforløb. Man undersøgte også betydningen af adhærence til behandlingsguidelines – på daværende tidspunkt dobbeltblokade i første linje og T-DM1 i anden linje. Her fandtes en signifikant forskel i overlevelse hos patienter som fulgte guidelines i forhold til dem som ikke gjorde (median OS: 26.3 måneder (95% CI, 15.-35.2))(118).
Man har også opgjort hvordan det går med patienter i tredje eller senere linjer efter de har modtaget T-DM1. Denne kohorte blev lavet for at undersøge patienter der kunne have indgået i Destiny-Breast01(76). I Danmark identificerede man 272 patienter med en gennemsnitlig alder på 59 år som alle tidligere havde modtaget T-DM1. Mediant havde de ligeledes fået 3 linjers behandling (range, 2-11). Patienterne blev behandlet med en bred vifte af præparater. Den mediane PFS var 5.5 måneder (95% CI, 4.8-6.5) og OS 18.5 måneder (95% CI, 16.2-21.3) (119).
I en opgørelse af avanceret ER-negativ HER2-normal brystkræft fra 2016 til 2019 (inden atezolizumab blev godkendt) identificerede man 243 patienter. De havde en median OS på 11.6 måneder (95% CI, 9.9-17.3). De af patienterne der havde primær metastatisk sygdom eller tilbagefald indenfor 18 måneder havde en dårligere overlevelse end de patienter, der først havde tilbagefald efter 18 mdr. efter deres primære diagnose. (120)
Efter krav fra Medicinrådet opgjorde DBCG de patienter som modtog atezolizumab fra 2020-2022. I alt blev 74 patienter i perioden behandlet med atezolizumab og havde en median OS på 14.3 måneder (95% CI, 9.9-22.2). PFS var 6.0 (95% CI: 4.7-8.4). Kun 48 af patienterne blev behandlet efter de retningslinjer som var

udstukket af Medicinrådet, altså første linje, i kombination med nab-paclitaxel og mere end 12 måneder efter afsluttet (neo)adjuverende behandling. Denne subgruppe af patienter havde en median PFS på 7.1 måneder (95% CI, 6.2-10.2) og en median OS på 18.9 måneder (95% CI, 14.4-NA)(121).

Behandling af BRCA-positiv metastatisk brystkræft

23. Patienter med patogene germline BRCA1/2-mutationer, som har lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-low brystkræft anbefales monoterapi med en PARP-inhibitor. Patienterne skal tidligere have været behandlet med et antracyklin og/eller et taxan. Patienter med hormonreceptor ER-positiv brystkræft og patogene germline BRCA1/2-mutationer skal tidligere have været behandlet med endokrin terapi (B)

OBS Behandlingen er ikke anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 23

Anbefalingen bygger på 2 fase III studier, samt internationale gudelines.

BRCA1 og BRCA2 muterede tumorceller er sensitive overfor hæmmere af Poly ADP Ribose Polymerase (PARP) gennem en mekanisme der er kendt som ”synthetic lethality”.
De såkaldte PARP-inhibitorer hæmmer PARP-enzymerne, PARP1 og PARP2 der er involveret i cellernes DNA-skade signaler såsom DNA-reparation, gen-transkription og celledød. PARP-hæmmere (PARPi) udøver cytotoksiske virkninger på kræftceller via 2 mekanismer: Hæmning af PARP's katalytiske aktivitet og ved indfangning af PARP, hvorved et PARP-protein, der er bundet til en PARPi, ikke umiddelbart dissocieres fra en DNA-læsion, hvilket hindrer DNA-reparation, replikation og transkription, hvilket igen medfører apoptose og/eller celledød.
Hovedparten af kliniske forsøg med PARP-hæmmere til brystkræftpatienter med patogene germline BRRA mutationer er fase I eller II forsøg, mens olaparib og talazoparib har været undersøgt i fase III forsøg (122). Et fase III-forsøg med olaparib (OlympiAD)[1a](122–124) inkluderede 302 metastatiske brystkræftpatienter, der havde modtaget < 3 linjer kemoterapi med HER2normal/BRCApositiv sygdom, hvoraf 205 blev behandlet med olaparib og 97 med konventionel kemoterapi. Olaparib-gruppen havde en signifikant længere median progressions-fri overlevelse (7,0 vs 4,2 måneder; HR: 0,58; (0,43-0,80; p <0,001. Denne PFS-fordel var konsistent i alle undergrupper. Den median OS var 19.3 måneder vs. 17.1 måneder; HR 0.90, (0.66-1.23; p = 0.513), men i gruppen af patienter der ikke havde modtaget kemoterapi for metastatisk sygdom, var HR: 0.51, (0.29-0.90). Der var en meget lav grad af bivirkninger under olaparib behandlingen – hvilket også blev afspejlet af den patientrapporterede livskvalitet under behandlingen – hvor en højere andel af patienterne i olaparib-armen havde den bedste 'forbedring' i global sundhedsstatus / QoL (33,7% versus 13,4%). Mediantid

til QoL-forringelse blev ikke nået hos olaparib-patienter, men var 15,3 måneder i kemoterapiarmen HR: 0,44 (0,25; 0,77), p = 0,004).
Et fase III-forsøg med talazoparib (EMBRCA) [1b] (125), til patienter med fremskreden brystkræft og BRCA-mutation, randomiserede 431 patienter, hvoraf 287 fik talazoparib og 144 konventionel kemoterapi. Talazoparib-behandling resulterede i en signifikant forbedret median progressionsfri overlevelse (8,6 vs 5,6 måneder; HR: 0,54; 0,41-0,71; p <0,001), HR for OS med talazoparib versus kemoterapi var 0,85 (0,670-1,073; p = 0,17).
Igen fandt man en signifikant samlet forbedring af livskvalitet og forlængelse af tiden til forringelse af den globale sundhedsstatus / livskvalitet og symptomer hos de talazoparib behandlede patienter.
Talazoparib og olaparib er altså internationalt – men ikke nationalt, god- og anerkendt som monoterapi til behandling af patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har lokalt fremskreden eller metastatisk HER2-negativ brystkræft. To fase III-studier – med samme design - har vist en forbedret PFS i forhold til standard kemoterapi blandt patienter med fremskreden BRCA-positiv brystkræft. Dette førte til godkendelse af olaparib og talazoparib i USA og Europa. Livskvaliteten var signifikant bedre i den PARP-behandlede gruppe. Der fandtes i ingen af forsøgene en OS-gevinst. Selvom OS var et sekundært endemål, som ingen af forsøgene havde styrke til at undersøge, så vanskeliggøres konklusionen også af, at der var en høj forekomst af crossover til PARP-hæmmere blandt patienter i kemoterapigruppen (32,6%). 46,3% af patienterne i kemoterapi-armen fik også efterfølgende en platin-baseret kemoterapi.
Anbefalingen af en parp-inhibitor er baseret på evidens om effekt, bivirkninger og livskvalitet, men medicinpriser indgår også i Medicinrådets vurdering. Medicinrådet anbefalede d. 22. jun. 2020 en ikke en general ibrugtagning – se begrundelse.: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/talazoparib-talzenna-lokalt-fremskreden-eller-metastatisk-her2-brystkraeft-med-brca1-2-mutation

Patientværdier og – præferencer
Ej anført.

Rationale
Ej anført.

Bemærkninger og overvejelser
Ej anført.

Behandling af knoglemetastaser

24. Patienter med knoglemetastaser anbefales behandling med knogleantiresorptiva (KnAR) (bisfosfonater eller denosumab) i tillæg til den antineoplastiske behandling (A)

25. Ved behandling med KnAR kan der efter en periode gives behandling med intravenøs bisfosfonat med længere intervaller (op til hver 12. uge) (B)

26. Behandling med KnAR kan fortsætte til patientens tilstand forværres signifikant (D)

27. På grund af risiko for osteonekrose i kæben bør patienter med dårlig tandstatus ses af tandlæge inden start på behandling med KnAR og eventuelle infektionsfoci saneres (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Der foreligger flere randomiserede undersøgelser [1b]*(126)*,92) og et Cochrane reveiw [1a]*(128)*, der konkluderer, at ved behandling med KnAR til patienter med knoglemetastaser kan man reducere antallet af skeletrelaterede events. Dermed kan patientens funktionsniveau opretholdes i længere tid, og undersøgelser viser også en forbedret livskvalitet. Således er det vist, at behandling med pamidronat og zoledronat medfører en signifikant reduktion af antallet af skeletrelaterede events og forlænger tiden til, at patienterne oplever det første skelet relaterede event *(126)*. Behandling med zoledronat er sammenlignet med ibandronat i en randomiseret undersøgelse, hvor man fandt en marginal bedre effekt af zoledronat [1b]*(129)*.

Der foreligger også 3 randomiserede fase III studier af zoledronat vs denosumab. Resultaterne af disse studier er samlet i en metaanalyse hvor man kunne konkludere, at behandling med denosumab medførte signifikant færre skeletrelaterede events over tid [1a]*(130)*.
Ved denosumab har man i modsætning til studier af bisfosfonater ikke set nogen påvirkning af nyrefunktionen *(131)*.

Der foreligger 2 randomiserede studier, hvor man har undersøgt, om intervallet mellem behandlinger med bisfosfonat i form af zoledronat kan øges efter, at patienterne er behandlet i 12 måneder, samt 1 randomiseret studie af forskellige behandlingsintervaller.
I de to studier, der undersøgte muligheden for at ændre behandlingsintervallet efter 12 måneders behandling, har man inkluderet henholdsvis 416 og 425 patienter, der havde fået behandling med bisfosfonater i 12 måneder. De blev randomiseret til forsat behandling enten hver 4. uge eller hver 12.uge. Man fandt ingen forskel i forekomsten af skeletrelaterede hændelser i de 2 grupper i nogle af de 2 studier[1b],98).
I et studie fra 2017 af 1822 patienter med forskellige kræftdiagnoser, hvoraf 855 havde brystkræft, randomiserede man patienterne til enten behandling med zoledronat hver 4. uge eller hver 12. uge. Efter 2 år var der ikke signifikant forskel på forekomsten af skeletrelaterede hændelser i de 2 grupper .

Der foreligger ikke tilsvarende studier af de andre KnAR midler, der rutinemæssigt anvendes i Danmark.
Der foreligger ingen studier, hvor man specifikt har undersøgt effekten af at ophøre med KnAR behandling efter en periode versus forsat behandling så længe, det blev skønnet klinisk meningsfuldt. I de tidlige placebo-kontrollerede studier, så man en forsat effekt på forekomsten af skeletrelaterede hændelser i hele studieperioden *(126)*.

Ovenstående er i overensstemmelse med internationale guidelines *(14)*.

I flere studier er der påvist en risiko for udvikling af ONJ på knapt 1 % pr års behandling, uafhængigt af hvilket KnAR middel, der indgik.
Risikoen er markant øget hos patienter med dårlig tandstatus, samtidig behandling med anti-angiogenetiske lægemidler og komorbiditet i form af diabetes. I et nyligt review blev det konkluderet, at hvis patienten vurderes af tandlæge, og eventuelle infektionsfoci i mundhulen behandles inden opstart af bisfosfonat behandlingen, kan risikoen for ONJ reduceres med op til 77 % *(135)*. De studier, der indgik i dette review, er primært observationelle studier, hvor risikoen for ONJ er opgjort før og efter implementeringen af et program, hvor patienter vurderes og eventuelt behandles af tandlæge før opstart af bisfosfonat behandling *(136,137)*.

Patientværdier og – præferencer

Da knoglemetastaser er den hyppigst forekommende metastase lokalisation hos patienter med MBC og ofte vil medføre smerter og nedsat funktionsniveau, vil de fleste patienter ønske at modtage behandlingen, også i lyset af de beskedne bivirkninger. Dette stemmer også overens med vores kliniske erfaringer.
For nogle patienter vil den perorale behandling være at foretrække, da den medfører mindre tidsforbrug på hospitalet, mens andre vil foretrække intravenøs eller subkutan behandling, da indtagelse af tablet ibandronat kan være besværlig for patienten.
Den potentielle risiko for osteonekrose er meget beskeden, og behandlingen med bisfosfonater kan reducere risikoen for skeletrelaterede hændelser, der kan reducere patientens livskvalitet. Derfor vil patienterne have præference for at følge rådgivning af eventuel tandbehandling i forbindelse med opstart af KnAR behandling. Dette understøttes af de hidtidige erfaringer fra daglig klinisk praksis.

Rationale

Da knoglemetastaser oftest medfører mange smerter og funktionsnedsættelse, og der kan opstå komplikationer i form af medullært tværsnits syndrom, frakturer og hypercalcæmi, bør patienter med knoglemetastaserende sygdom tilbydes behandling med KnAR. Valget af hvilken KnAR, der skal anvendes, vil afhænge af patientpræferencer og eventuel komorbiditet. Reduceret nyrefunktion vil tale for at anvende denosumab.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

Behandling af hjernemetastaser

28. Patienter med hjernemetastaser skal vurderes mhp. mulighed for "lokal" behandling (kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling) (B)

29. Hos patienter med hjernemetastaser fortsættes med systemisk behandling af den perifere sygdom, så længe det er klinisk meningsfuldt, uafhængig af udviklingen af hjernemetastaser (C)

Litteratur og evidensgennemgang

Ad anbefaling 28

Hjernemetastaser forekommer med stigende hyppighed i takt med, at patienterne lever længere med den metastatiske sygdom.

I et nyligt publiceret review af 27 studier fandt man i en samlet analyse en incidens af hjerne metastaser på 31% blandt patienter med HER-2 positiv sygdom, 32% hos patienter med ER-negativ/HER-2 negativ sygdom og 15% blandt patienter med ER-positiv sygdom [1a](138). Disse tal understreger, at der er tale om en væsentlig problemstilling for patienter med MBC.

Lokal behandling af hjernemetastaser i form af kirurgi eller stereotaktisk strålebehandling er i flere randomiserede studier vist at forlænge den tid, patienten har uden cerebrale symptomer (139),105). Ligeledes er det i flere studier vist, at lokal behandling giver færre neurologiske senfølger end helhjerne bestråling (106,107).

Dette har medført, at man i den Nationale Kliniske Retningslinje for behandling af hjernemetastaser har konkluderet, at såfremt lokaliseret behandling er mulig, bør patienten tilbydes dette. Dette under hensyntagen til patientens samlede sygdomssituation.

Ad anbefaling 29

Der foreligger ingen kliniske studier, der har undersøgt den optimale strategi for den systemiske behandling hos patienter, der får påvist hjernemetastaser. I ESMO guideline anbefales, at man forsætter den systemiske behandling, indtil der indtræder progression af den perifere sygdom (13).

Patientværdier og – præferencer

Ad anbefaling 28

Da hjernemetastaser ofte giver meget belastende symptomer og af mange patienter betragtes som særligt problematiske, vil de fleste patienter være interesseret i behandling, der i hvert fald for en tid kan eliminere sygdommen i hjernen. Da man ydermere med moderne kirurgi og strålebehandling kan gennemføre behandlingen med begrænsede gener for patienten, vil dette formodes at forstærke patienternes ønske om lokal behandling, hvis muligt.

Ad anbefaling 29

De fleste patienter vil være interesserede i at forsætte den systemiske behandling af deres sygdom, uafhængigt af om der tilkommer hjernemetastaser, for at sikre forsat kontrol over den perifere del af sygdommen.

Da hjernemetastaser kan medføre symptomer, som kan være vanskelige at afhjælpe og som kan være mere indgribende i patientens liv end symptomerne fra den perifere sygdom, kan der være tilfælde, hvor forsat systemisk behandling ikke er meningsfuld fra patientens perspektiv.

Rationale

Ad anbefaling 28

Da metastatisk sygdom i hjernen ofte medfører belastende symptomer, som i en del tilfælde kan afhjælpes ved lokalbehandling, bør patienterne tilbydes denne behandling.

Ad anbefaling 29

Da der ofte er symptomer fra de perifere metastaser, vil det være hensigtsmæssigt at sikre en optimal behandling af disse med medicinsk behandling, mens hjernemetastaserne behandles med lokale behandlingsstrategier.

Bemærkninger og overvejelser

Ej anført.

4. Referencer

1. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, m.fl. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008–2016. Eur J Cancer. 1. april 2020;129:60–70.

2. Palumbo R, Sottotetti F, Riccardi A, Teragni C, Pozzi E, Quaquarini E, m.fl. Which patients with metastatic breast cancer benefit from subsequent lines of treatment? An update for clinicians. Ther Adv Med Oncol. november 2013;5(6):334–50.

3. Maes-Carballo M, Mignini L, Martín-Díaz M, Bueno-Cavanillas A, Khan KS. Quality and reporting of clinical guidelines for breast cancer treatment: A systematic review. Breast Edinb Scotl. oktober 2020;53:201–11.

4. Dieci MV, Barbieri E, Piacentini F, Ficarra G, Bettelli S, Dominici M, m.fl. Discordance in receptor status between primary and recurrent breast cancer has a prognostic impact: a single-institution analysis. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. januar 2013;24(1):101–8.

5. Erdem GU, Altundag K, Ozdemir NY, Sahin S, Demirci NS, Karatas F, m.fl. Comparative study of receptor discordance between primary and corresponding metastatic lesions in breast cancer. J BUON Off J Balk Union Oncol. april 2017;22(2):365–76.

6. Hoefnagel LDC, van de Vijver MJ, van Slooten HJ, Wesseling P, Wesseling J, Westenend PJ, m.fl. Receptor conversion in distant breast cancer metastases. Breast Cancer Res BCR. 2010;12(5):R75.

7. Dupont Jensen J, Laenkholm AV, Knoop A, Ewertz M, Bandaru R, Liu W, m.fl. PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15. februar 2011;17(4):667–77.

8. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Dadduzio V, Cerchiaro E, Barile R, m.fl. Hormone Receptor Status and HER2 Expression in Primary Breast Cancer Compared With Synchronous Axillary Metastases or Recurrent Metastatic Disease. Clin Breast Cancer. oktober 2015;15(5):307–12.

9. Kwapisz D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer. Cancer Immunol Immunother CII. 5. oktober 2020;

10. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, m.fl. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 27. februar 2020;382(9):810–21.

11. Gonzalez-Ericsson PI, Stovgaard ES, Sua LF, Reisenbichler E, Kos Z, Carter JM, m.fl. The path to a better biomarker: application of a risk management framework for the implementation of PD-L1 and TILs as immuno-oncology biomarkers in breast cancer clinical trials and daily practice. J Pathol. april 2020;250(5):667–84.

12. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, m.fl. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast Edinb Scotl. oktober 2014;23(5):489–502.

13. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, m.fl. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 2018;29(8):1634–57.

14. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, m.fl. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). Ann Oncol. december 2020;31(12):1623–49.

15. Finn RS, Boer K, Bondarenko I, Patel R, Pinter T, Schmidt M, m.fl. Overall survival results from the randomized phase 2 study of palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone for first-line treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer (PALOMA-1, TRIO-18). Breast Cancer Res Treat. september 2020;183(2):419–28.

16. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, m.fl. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 17. november 2016;375(20):1925–36.

17. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, m.fl. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. april 2016;17(4):425–39.

18. Turner NC, Slamon DJ, Ro J, Bondarenko I, Im SA, Masuda N, m.fl. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 15. november 2018;379(20):1926–36.

19. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, m.fl. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 03 2016;375(18):1738–48.

20. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Paluch-Shimon S, m.fl. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 2018;29(7):1541–7.

21. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, m.fl. Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 2018;36(24):2465–72.

22. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Fasching PA, De Laurentiis M, Im SA, m.fl. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 06 2020;382(6):514–24.

23. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Harbeck N, m.fl. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904–15.

24. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, m.fl. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 25 2019;381(4):307–16.

25. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, m.fl. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 29. september 2019;

26. Sledge GW, Toi M, Neven P, Sohn J, Inoue K, Pivot X, m.fl. MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1. september 2017;35(25):2875–84.

27. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-Shimon S, Huober J, m.fl. MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. november 2017;35(32):3638–46.

28. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, m.fl. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019;5:5.

29. Piezzo M, Chiodini P, Riemma M, Cocco S, Caputo R, Cianniello D, m.fl. Progression-Free Survival and Overall Survival of CDK 4/6 Inhibitors Plus Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 3. september 2020;21(17).

30. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC, Harbeck N, Im SA, Gelmon KA, m.fl. Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer (ER+/HER2− ABC): Analyses from PALOMA-2. J Clin Oncol. 10. juni 2022;40(17_suppl):LBA1003–LBA1003.

31. Cristofanilli M, Rugo HS, Im SA, Slamon DJ, Harbeck N, Bondarenko I, m.fl. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Women with HR+/HER2- ABC: Updated Exploratory Analyses of PALOMA-3, a Double-blind, Phase III Randomized Study. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15. august 2022;28(16):3433–42.

32. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, m.fl. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 10. marts 2022;386(10):942–50.

33. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, m.fl. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. august 2021;32(8):1015–24.

34. Lu YS, Im SA, Colleoni M, Franke F, Bardia A, Cardoso F, m.fl. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2− Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 1. marts 2022;28(5):851–9.

35. Llombart-Cussac A, Sledge G, Toi M, Neven P, Sohn JH, Inoue K, m.fl. Abstract PD13-11: PD13-11 Final Overall Survival Analysis of Monarch 2 : A Phase 3 trial of Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. Cancer Res. 1. marts 2023;83(5_Supplement):PD13-11-PD13-11.

36. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J, Tredan O, Park IH, m.fl. LBA15 MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC). Ann Oncol. september 2022;33:S1384.

37. Behrouzi R, Armstrong AC, Howell SJ. CDK4/6 inhibitors versus weekly paclitaxel for treatment of ER+/HER2- advanced breast cancer with impending or established visceral crisis. Breast Cancer Res Treat. november 2023;202(1):83–95.

38. Lu YS, Mahidin EIBM, Azim H, Eralp Y, Yap YS, Im SA, m.fl. Abstract GS1-10: Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2− advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. Cancer Res. 1. marts 2023;83(5_Supplement):GS1-10-GS1-10.

39. Xu HB, Liu YJ, Li L. Aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with advanced breast cancer: a literature-based meta-analysis. Clin Breast Cancer. august 2011;11(4):246–51.

40. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 7. oktober 2009;(4):CD003370.

41. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, m.fl. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 20. oktober 2010;28(30):4594–600.

42. Lee CI, Goodwin A, Wilcken N. Fulvestrant for hormone-sensitive metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 03 2017;1:CD011093.

43. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, Dewar JA, Jasiówka M, Hewson N, m.fl. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. november 2015;33(32):3781–7.

44. Robertson JFR, Bondarenko IM, Trishkina E, Dvorkin M, Panasci L, Manikhas A, m.fl. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 17 2016;388(10063):2997–3005.

45. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A, Davidson N, Gershanovich M, Thomas R, m.fl. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer. comparison of the aromatase inhibitors letrozole and anastrozole. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. november 2003;39(16):2318–27.

46. Mauriac L, Pippen JE, Quaresma Albano J, Gertler SZ, Osborne CK. Fulvestrant (Faslodex) versus anastrozole for the second-line treatment of advanced breast cancer in subgroups of postmenopausal women with visceral and non-visceral metastases: combined results from two multicentre trials. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. juni 2003;39(9):1228–33.

47. Mauriac L, Romieu G, Bines J. Activity of fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFECT trial. Breast Cancer Res Treat. september 2009;117(1):69–75.

48. Bartsch R, Mlineritsch B, Gnant M, Niernberger T, Pluschnig U, Greil R, m.fl. The Austrian fulvestrant registry: results from a prospective observation of fulvestrant in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. maj 2009;115(2):373–80.

49. Vergote I, Robertson JFR, Kleeberg U, Burton G, Osborne CK, Mauriac L, m.fl. Postmenopausal women who progress on fulvestrant ('Faslodex') remain sensitive to further endocrine therapy. Breast Cancer Res Treat. maj 2003;79(2):207–11.

50. Mittal A, Molto Valiente C, Tamimi F, Schlam I, Sammons S, Tolaney SM, m.fl. Filling the Gap after CDK4/6 Inhibitors: Novel Endocrine and Biologic Treatment Options for Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. Cancers. 28. marts 2023;15(7):2015.

51. Lindeman GJ, Fernando TM, Bowen R, Jerzak KJ, Song X, Decker T, m.fl. VERONICA: Randomized Phase II Study of Fulvestrant and Venetoclax in ER-Positive Metastatic Breast Cancer Post-CDK4/6 Inhibitors – Efficacy, Safety, and Biomarker Results. Clin Cancer Res. 2. august 2022;28(15):3256–67.

52. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuzan C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, m.fl. Randomized Phase II Trial of Endocrine Therapy With or Without Ribociclib After Progression on Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibition in Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: MAINTAIN Trial. J Clin Oncol. 20. august 2023;41(24):4004–13.

53. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, m.fl. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 1. oktober 2022;40(28):3246–56.

54. AGO T retningslinjer. AGO 2020 [Internet]. 2020. Tilgængelig hos: https://www.ago-online.de/fileadmin/ago-online/downloads/_leitlinien/kommission_mamma/2020/PDF_EN/2020E%2015_Breast%20Cancer%20Specific%20Situations.pdf

55. Hassett MJ, Somerfield MR, Baker ER, Cardoso F, Kansal KJ, Kwait DC, m.fl. Management of Male Breast Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1. juni 2020;38(16):1849–63.

56. Garly R, Berg T, Jensen MB, Knoop A, Volmer L, Glavicic V, m.fl. A retrospective, non-interventional study of breast cancer patients diagnosed with ER+/HER2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib in Denmark. Acta Oncol. 4. marts 2023;62(3):290–7.

57. Ghersi D, Willson ML, Chan MMK, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 10. juni 2015;(6):CD003366.

58. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, Sledge G, Carmichael J, Lück HJ, m.fl. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. april 2008;26(12):1980–6.

59. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, m.fl. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1. april 2008;26(10):1642–9.

60. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, Bristianou M, Valachis A, Karathanasi I, m.fl. Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. Cancer Treat Rev. februar 2010;36(1):69–74.

61. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, Budd GT, Hutchins L, Lower E, m.fl. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. august 2005;23(24):5542–51.

62. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen PK. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. J Natl Cancer Inst. 6. august 2008;100(15):1058–67.

63. Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systematic review. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. november 2009;45(16):2749–58.

64. O'Shaughnessy JA, Kaufmann M, Siedentopf F, Dalivoust P, Debled M, Robert NJ, m.fl. Capecitabine monotherapy: review of studies in first-line HER-2-negative metastatic breast cancer. The Oncologist. 2012;17(4):476–84.

65. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, m.fl. Anthracyclines in Early Breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). J Clin Oncol. 10. august 2017;35(23):2647–55.

66. Nishijima TF, Suzuki M, Muss HB. A comparison of toxicity profiles between the lower and standard dose capecitabine in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. april 2016;156(2):227–36.

67. Alsaloumi L, Shawagfeh S, Abdi A, Basgut B. Efficacy and Safety of Capecitabine Alone or in Combination in Advanced Metastatic Breast Cancer Patients Previously Treated with Anthracycline and Taxane: A Systematic Review and Meta-Analysis. Oncol Res Treat. 2020;43(12):694–702.

68. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, m.fl. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. Lancet Lond Engl. 12. marts 2011;377(9769):914–23.

69. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Perez EA, Velikova G, m.fl. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. februar 2015;33(6):594–601.

70. Aapro M, Ruiz-Borrego M, Hegg R, Kukielka-Budny B, Morales S, Cinieri S, m.fl. Randomized phase II study evaluating weekly oral vinorelbine versus weekly paclitaxel in estrogen receptor-positive, HER2-negative patients with advanced breast cancer (NorBreast-231 trial). Breast Edinb Scotl. juni 2019;45:7–14.

71. Xu YC, Wang HX, Tang L, Ma Y, Zhang FC. A systematic review of vinorelbine for the treatment of breast cancer. Breast J. april 2013;19(2):180–8.

72. Smith IE. Overview of gemcitabine activity in advanced breast cancer. Semin Oncol. juni 2006;33(3 Suppl 9):S19-23.

73. Rosvig LH, Langkjer ST, Knoop A, Jensen AB. Palliative treatment with carboplatin as late line therapy to patients with metastatic breast cancer. Acta Oncol Stockh Swed. 2018;57(1):156–9.

74. Vernieri C, Milano M, Mennitto A, Maggi C, Ferrari B, Rinaldi L, m.fl. Antitumor activity and safety profile of weekly carboplatin plus paclitaxel in metastatic breast cancer: a ten-year, monocentric, retrospective study. Breast Cancer Res Treat. september 2017;165(2):365–73.

75. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Altweegg T, Chaigneau L, m.fl. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. januar 2008;107(2):275–9.

76. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, m.fl. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 7. juli 2022;387(1):9–20.

77. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, m.fl. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 22. april 2021;384(16):1529–41.

78. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, m.fl. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 21. oktober 2023;402(10411):1423–33.

79. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, m.fl. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 29. november 2018;379(22):2108–21.

80. Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, m.fl. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. januar 2020;21(1):44–59.

81. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, m.fl. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 21. juli 2022;387(3):217–26.

82. Carrick S, Parker S, Wilcken N, Ghersi D, Marzo M, Simes J. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 18. april 2005;(2):CD003372.

83. Qi WX, Tang L na, He A na, Shen Z, Yao Y. Comparison between doublet agents versus single agent in metastatic breast cancer patients previously treated with an anthracycline and a taxane: a meta-analysis of four phase III trials. Breast Edinb Scotl. juni 2013;22(3):314–9.

84. Dear RF, McGeechan K, Jenkins MC, Barratt A, Tattersall MHN, Wilcken N. Combination versus sequential single agent chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 18. december 2013;(12):CD008792.

85. Gennari A, Stockler M, Puntoni M, Sormani M, Nanni O, Amadori D, m.fl. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1. juni 2011;29(16):2144–9.

86. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, m.fl. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med. 12. januar 2012;366(2):109–19.

87. Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, m.fl. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. maj 2013;14(6):461–71.

88. Tian T, Ye J, Zhou S. Effect of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer: A meta-analysis. Int J Clin Pharmacol Ther. september 2017;55(9):720–7.

89. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, m.fl. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. januar 2011;29(3):264–71.

90. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, Bapsy PP, Vaid A, Wardley A, m.fl. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. november 2009;27(33):5529–37.

91. Johnston S, Pippen J, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, m.fl. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. november 2009;27(33):5538–46.

92. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. Nat Clin Pract Oncol. september 2008;5(9):531–42.

93. Arpino G, De La Haba Rodríguez J, Ferrero JM, De Placido S, Osborne CK, Klingbiel D, m.fl. Pertuzumab, Trastuzumab, and an Aromatase Inhibitor for HER2-Positive and Hormone Receptor–Positive Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: PERTAIN Final Analysis. Clin Cancer Res. 14. april 2023;29(8):1468–76.

94. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, m.fl. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. Lancet Oncol. juni 2019;20(6):816–26.

95. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, m.fl. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 13. februar 2020;382(7):610–21.

96. Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, Im SA, Jacot W, Ganju V, m.fl. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. januar 2023;401(10371):105–17.

97. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, m.fl. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 24. marts 2022;386(12):1143–54.

98. Lee SS, Ahn JH, Kim MK, Sym SJ, Gong G, Ahn SD, m.fl. Brain metastases in breast cancer: prognostic factors and management. Breast Cancer Res Treat. oktober 2008;111(3):523–30.

99. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, m.fl. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 8. november 2012;367(19):1783–91.

100. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, m.fl. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):743–54.

101. Montemurro F, Faggiuolo R, Redana S, Donadio M, Minischetti M, Durando A, m.fl. Continuation of trastuzumab beyond disease progression. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. april 2005;23(12):2866–8; discussion 2868-2869.

102. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev. april 2009;35(2):121–36.

103. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, m.fl. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a german breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. april 2009;27(12):1999–2006.

104. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, Wakeling AE, Ali S, Weiss H, m.fl. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. J Natl Cancer Inst. 16. juni 2004;96(12):926–35.

105. Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, Rugo HS, Sledge G, Aktan G, m.fl. Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. juli 2012;30(21):2585–92.

106. Gavilá J, De La Haba J, Bermejo B, Rodríguez-Lescure Á, Antón A, Ciruelos E, m.fl. A retrospective, multicenter study of the efficacy of lapatinib plus trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab, lapatinib, or both: the Trastyvere study. Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex. marts 2020;22(3):420–8.

107. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, m.fl. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1. februar 2002;20(3):719–26.

108. Inoue K, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y, Masuda N, m.fl. Randomized phase III trial of trastuzumab monotherapy followed by trastuzumab plus docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: the JO17360 Trial Group. Breast Cancer Res Treat. januar 2010;119(1):127–36.

109. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, m.fl. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 10. august 2022;40(23):2612–35.

110. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, Forster J, Stein S, Rubin S, m.fl. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. juni 2008;19(6):1068–74.

111. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, m.fl. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. marts 2013;31(9):1157–63.

112. Perez EA, Byrne JA, Hammond IW, et al. Results of an analysis of cardiac function in 2,812 patients treated with lapatinib. I: 583. Chicago: J Clin Oncol 2006 Ann Meet Proc Part I 2006;24(S18); 2006.

113. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. Breast Edinb Scotl. juni 2004;13(3):173–83.

114. Dent SF, Moore H, Raval P, Alder L, Guha A. How to Manage and Monitor Cardiac Dysfunction in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. JACC CardioOncology. september 2022;4(3):404–8.

115. Banke A, Butt JH, Søndergaard MMA, Lamberts M, Nouhravesh N, Strandkjær N, m.fl. Kapitel 41 Kardio-onkologi [Internet]. Dansk Cardiologisk Selskab; 2023. Tilgængelig hos: https://www.cardio.dk/onkologi

116. Christensen T, Berg T, Nielsen LB, Andersson M, Jensen MB, Knoop A. Dual HER2 blockade in the first-line treatment of metastatic breast cancer - A retrospective population-based observational study in Danish patients. The Breast. juni 2020;51:34–9.

117. Celik A, Berg T, Nielsen LB, Jensen MB, Ejlertsen B, Knoop A, m.fl. First-Line Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer With Dual Blockade Including Biosimilar Trastuzumab (SB3): Population-Based Real-World Data From the DBCG. Breast Cancer Basic Clin Res. januar 2022;16:117822342210869.

118. Artzi D, Berg T, Celik A, Kümler I, Kenholm J, Al-Rawi S, m.fl. Real-world survival of Danish patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Acta Oncol. 3. juni 2023;62(6):601–7.

119. Due A, Berg T, Jensen MB, Yammeni S, Volmer L, Brems-Eskildsen AS, m.fl. A nationwide observational study in heavily pretreated metastatic HER2-positive breast cancer patients. Acta Oncol. 1. februar 2023;62(2):126–33.

120. Celik A, Berg T, Jensen MB, Jakobsen E, Nielsen HM, Kümler I, m.fl. Real-World Survival and Treatment Regimens Across First- to Third-Line Treatment for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. Breast Cancer Basic Clin Res. januar 2023;17:11782234231203292.

121. Garly R, Knoop A, Jensen MB, Berg T, Nielsen HM, Kümler I. Atezolizumab and nab-paclitaxel for advanced breast cancer in Danish real-world patients. Dan Med J. 23. august 2023;70(9):A01230034.

122. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, m.fl. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 1. april 2019;30(4):558–66.

123. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, m.fl. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. N Engl J Med. 10. august 2017;377(6):523–33.

124. Robson M, Ruddy KJ, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, m.fl. Patient-reported outcomes in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer receiving olaparib versus chemotherapy in the OlympiAD trial. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. oktober 2019;120:20–30.

125. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, m.fl. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med. 23. august 2018;379(8):753–63.

126. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, m.fl. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. Cancer J Sudbury Mass. oktober 2001;7(5):377–87.

127. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, m.fl. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer. 1. april 2001;91(7):1191–200.

128. Pavlakis N, Schmidt R, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 20. juli 2005;(3):CD003474.

129. Barrett-Lee P, Casbard A, Abraham J, Hood K, Coleman R, Simmonds P, m.fl. Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol. januar 2014;15(1):114–22.

130. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Smith MR, Shore N, m.fl. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. januar 2016;53:75–83.

131. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, m.fl. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. december 2010;28(35):5132–9.

132. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, m.fl. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet Oncol. juni 2013;14(7):663–70.

133. Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, Gradishar WJ, Chew H, Dakhil SR, m.fl. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1. juli 2017;3(7):906–12.

134. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, Roberts JD, Seisler DK, Novotny PJ, m.fl. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 3. januar 2017;317(1):48–58.

135. Song M. Dental care for patients taking antiresorptive drugs: a literature review. Restor Dent Endod. november 2019;44(4):e42.

136. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, m.fl. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. januar 2009;20(1):117–20.

137. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, m.fl. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. januar 2009;20(1):137–45.

138. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, Kiss A, Komorowski AS, m.fl. The Incidence of Brain Metastases Among Patients with Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuro-Oncol. 23. december 2020;

139. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, m.fl. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. JAMA. 7. juni 2006;295(21):2483–91.

140. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, Villà S, Fauchon F, Baumert BG, m.fl. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10. januar 2011;29(2):134–41.

141. Aoyama H, Tago M, Kato N, Toyoda T, Kenjyo M, Hirota S, m.fl. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1. august 2007;68(5):1388–95.

142. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, m.fl. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. Lancet Oncol. november 2009;10(11):1037–44.

143. Armaghani AJ, Han HS. Alpelisib in the Treatment of Breast Cancer: A Short Review on the Emerging Clinical Data. Breast Cancer Targets Ther. november 2020;Volume 12:251–8.

144. LoRusso PM. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Solid Tumors. J Clin Oncol. 1. november 2016;34(31):3803–15.

145. Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, m.fl. An Integrative Genomic and Proteomic Analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT Mutations in Breast Cancer. Cancer Res. 1. august 2008;68(15):6084–91.

146. Hare SH, Harvey AJ. mTOR function and therapeutic targeting in breast cancer. Am J Cancer Res. 2017;7(3):383–404.

147. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, m.fl. Alpelisib for *PIK3CA* -Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 16. maj 2019;380(20):1929–40.

148. Baselga J, Im SA, Iwata H, Cortés J, De Laurentiis M, Jiang Z, m.fl. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. juli 2017;18(7):904–16.

149. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W, m.fl. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer

progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. januar 2018;19(1):87–100.

150. Sabine VS, Crozier C, Brookes CL, Drake C, Piper T, van de Velde CJH, m.fl. Mutational analysis of PI3K/AKT signaling pathway in tamoxifen exemestane adjuvant multinational pathology study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20. september 2014;32(27):2951–8.

151. Loi S, Michiels S, Baselga J, Bartlett JMS, Singhal SK, Sabine VS, m.fl. PIK3CA Genotype and a PIK3CA Mutation-Related Gene Signature and Response to Everolimus and Letrozole in Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. Sotiropoulou G, redaktør. PLoS ONE. 2. januar 2013;8(1):e53292.

152. Fritsch C, Huang A, Chatenay-Rivauday C, Schnell C, Reddy A, Liu M, m.fl. Characterization of the novel and specific PI3Kα inhibitor NVP-BYL719 and development of the patient stratification strategy for clinical trials. Mol Cancer Ther. maj 2014;13(5):1117–29.

153. Juric D, Rodon J, Tabernero J, Janku F, Burris HA, Schellens JHM, m.fl. Phosphatidylinositol 3-Kinase α-Selective Inhibition With Alpelisib (BYL719) in PIK3CA-Altered Solid Tumors: Results From the First-in-Human Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1. maj 2018;36(13):1291–9.

154. Bosch A, Li Z, Bergamaschi A, Ellis H, Toska E, Prat A, m.fl. PI3K inhibition results in enhanced estrogen receptor function and dependence in hormone receptor-positive breast cancer. Sci Transl Med. 15. april 2015;7(283):283ra51.

155. Juric D, Janku F, Rodón J, Burris HA, Mayer IA, Schuler M, m.fl. Alpelisib Plus Fulvestrant in PIK3CA-Altered and PIK3CA-Wild-Type Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 1b Clinical Trial. JAMA Oncol. 1. februar 2019;5(2):e184475.

156. André F, Ciruelos EM, Juric D, Loibl S, Campone M, Mayer IA, m.fl. Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2–negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. Ann Oncol. november 2020;S0923753420431667.

157. Rogo HS; Lerebours F; Ciruelos E. Alpelisib + fulvestrant in patients with PIK3CA-Mutated hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. I: Abstract 1006. 2020.

158. NCCN-guidelines. Breast CancerMetastatic. Tilgængelig hos: https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stage_iv_breast-patient.pdf

159. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, Burris HA, Baselga J, Gnant M, m.fl. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. Adv Ther. oktober 2013;30(10):870–84.

160. Jerusalem G, de Boer RH, Hurvitz S, Yardley DA, Kovalenko E, Ejlertsen B, m.fl. Everolimus Plus Exemestane vs Everolimus or Capecitabine Monotherapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer: The BOLERO-6 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1. oktober 2018;4(10):1367–74.

161. Royce M, Bachelot T, Villanueva C, Özgüroglu M, Azevedo SJ, Cruz FM, m.fl. Everolimus Plus Endocrine Therapy for Postmenopausal Women With Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: A Clinical Trial. JAMA Oncol. 1. juli 2018;4(7):977–84.

162. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, m.fl. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. juni 2023;388(22):2058–70.

5. Metode

Litteratursøgning

Litteraturen er fremsøgt ad hoc, hvorfor der ikke foreligger en samlet søgestrategi.

Litteraturgennemgang

Der har været taget udgangspunkt i de eksisterende afsnit i DBCG's retningslinjer om metastaserende brystkræft fra 2021 - samt i udenlandske retningslinjer. Litteraturen er siden kontinuerligt blevet opdateret men kun peer-reviewed publikationer på engelsk eller dansk er medtaget systematisk. Data publiceret i tidsskrifter der ikke registreres i PubMed, og ikke publicerede data er dog alene medtaget på baggrund af ekspertisen hos de enkelte medlemmer i medicinsk udvalg og kan derfor være selekteret.
Evidensgradueringen bygger på Oxford-skalaen (Oxford Centre for Evidence Medicine – Levels of Evidence (March 2009).

Formulering af anbefalinger

Oplæg til anbefalingerne er formuleret af medlemmer af arbejdsgrupperne og efterfølgende er der opnået konsensus først på møder i arbejdsgruppen, så blandt alle arbejdsgrupperne og til sidst i medicinsk udvalg DBCG. Der har været en formel gentaget gennemgang af anbefalingerne, med mulighed for tilbagemelding, ændring i forhold til indkommende kommentarer over måneder, indtil der blandt de kliniske eksperter var opnået konsensus. Afvejningen af positiv effekt og skadevirkning er baseret på anbefalingernes styrke og viden fra den kliniske hverdag.

Interessentinvolvering

Der har ikke været involvering af andre DMCG'ere eller interessegrupper i arbejdet. Men som det fremgår nedenfor, har retningslinjen været til høring i DBCG's Retningslineudvalg (dec. 2023 og sept. 2024), hvor der er patientrepræsentation fra patientorganisationen Brystkræftforeningen.

Høring

Har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Retningslinjen har været til høring i DBCG's Retningslineudvalg (dec. 2023 og sept. 2024), hvor der er patientrepræsentation fra patientorganisationen Brystkræftforeningen og er herefter tiltrådt af DBCG's bestyrelse.

Administrativ godkendelse:
21. oktober 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Der vurderes ikke at være anbefalinger i den aktuelle retningslinje, der udløser betydelige merudgifter.

Behov for yderligere forskning

Først og fremmest mulighed for (systematisk, for DBCG udgiftsneutralt og nationalt) at indsamle alle data der vedr. lokal og systemisk behandling af metastaserende brystkræft – med henblik på, efterfølgende at kunne analysere og publicerer behandlingseffekt og bivirkninger i forskellige undergrupper af patienter. Dette med henblik på hurtigst og bedst muligt at kunne korrigere anbefalede regimer, men også for på bedst muligt grundlag, at kunne informere kommende patienter om forventet virkning og bivirkning. Aktuelt foregår indsamling af data nationalt uorganiseret, delvist på frivillig basis og afhængigt at den enkelte afdelings forhåndenværende mulighed. Der er ikke aktuelt mulighed for valide elektroniske dataoverførsler fra de forskellige journalsystemer i Danmark til DBCG.

Der er behov for forskning vedr. patienter med primær metastaserende brystkræft – mhp om de socioøkonomisk, tumorpatologisk mv, adskiller sig fra patienter med tidlig brystkræft.

Desuden er der behov for forskning der undersøger, om man ved systematisk og konsekutive undersøgelser af tumorvævs mutationer og/eller ændrede signalveje kan forudsige, hvem der har gavn af de forskellige palliative behandlingsregimer.

Der er behov for forskning i afdækning af akutte og senfølge bivirkninger relateret til systemisk behandling – og forskning i afhjælpning af disse.

Der er behov for forskning vedr. patienter med metastatisk sygdom ex.:

- Afdækning af om effekten af de nuværende palliative behandlingsregimer, der er etableret på baggrund af ældre randomiserede studier, med henblik på at sikre patienterne længst mulig levetid, med færrest mulige bivirkninger – også har den tilsigtede effekt – efter at patienterne er behandlet efter nyeste adjuverende behandlingsanbefalinger.
- Afdækning af, i hvor høj grad udtagning af nye vævsprøver under sygdomsprogression ændrer en behandlingsanbefaling.
- Afdækning af, om gen-sekventering kan give brystkræftpatienter nye behandlingsmuligheder.
- Afdækning af, hvor mange patienter der henvises til forsøgsbehandling i nationale fase I-enheder – og resultatet af disse – såvel effekt som patienttilfredshed.
- Afdækning af, om de nye behandlingsmuligheder dokumenteret i fase 3 undersøgelser også overordnet set giver samme gevinst i daglig praksis (real world data).
- Undersøgelse af om der nationalt foregår en systematisk information vedr. fordele og ulemper vedr. palliativ systemisk behandling baseret på bedst muligt grundlag og delt beslutningstagen. Og hvis ikke, at der laves forskning, der bedst muligt hjælper med at identificerer problemer og løsningsforslag.

- Mulighed/hindringer for at patienterne ved behov bliver tilknyttet enheder specialiserede i palliation – tidspunkt i sygdomsforløbet og tilbud i øvrigt.

DBCG's medicinske udvalg vil derudover løbende deltage i forskningsprojekter, der skal skabe evidens for justering af retningslinjerne.

Forfattere og habilitet

Der er ingen formel førsteforfatter – alle nedenstående har bidraget – og har godkendt i konsensus.

Vedr. potentiel interessekonflikt:
Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje har haft samarbejde med medicinalfirmaer inden for de senere år, eller har fungeret som ekspertgruppe i Medicinrådet. Samarbejdet omfatter forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge og med forskellige medicinalfirmaer eller i regionernes nedsatte Medicinråd. Formanden for DBCG Birgitte Offersen har vurderet habiliteten for forfattergruppen. Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har indflydelse på retningslinjearbejdet.

For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside:
https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger/

Oplægget til og færdig udarbejdelse af denne retningslinje:

Systemisk behandling af brystkræft – III
Palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC)

- Anders Bonde Jensen, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Erik Hugger Jacobsen, Klinisk Onkologi, overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus.
  For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Malgorzata Tuxen, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Eva Harder Brix, Klinisk Onkologi, overlæge, Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital.
  For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Jeanette D Rønlev, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital.
  Ingen interessekonflikt
- Iben Kumler, Klinisk Onkologi, overlæge ph.d., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospita.l Ingen interessekonflikt
- Hella Danø, overlæge, ph.d. på Onkologisk Palliativ Afdeling på Nordsjællands Hospital. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

Øvrige skrivegrupper:

Systemisk behandling af brystkræft – I

Hvem skal have anbefalet adjuverende systemisk behandling?

- Bent Ejlertsen, Klinisk Onkologi, professor, overlæge, ph.d, dr.med. Onkologisk Klinik/DBCG Rigshospitalet. Ingen interessekonflikt
- Ann Knop, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet.
  For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

Systemisk behandling af brystkræft – II

Præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft

- Signe Borgquist, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital. Ingen interessekonflikt
- Annette Kodahl, afdelingslæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikt
- Eva Soelberg Vadstrup, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet. Ingen interessekonflikt
- Dorte Nielsen, Klinisk Onkologi, professor, overlæge, dr.med., Afdeling for Kræftbehandling, Herlev Hospital. Ingen interessekonflikt. *
- Bent Ejlertsen, Klinisk Onkologi, professor, overlæge, ph.d, dr.med. Onkologisk Klinik/DBCG Rigshospitalet. Ingen interessekonflikt
- Ann Knop, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Christina Annette Bjerre, Klinisk Onkologi, afdelingslæge, ph.d. Onkologisk Klinik, Rigshospitalet. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
  Jeanette D Rønlev, Klinisk Onkologi, overlæge, ph.d. Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital. Ingen interessekonflikt
- Michael Andersson, Klinisk Onkologi, overlæge, dr.med. Onkologisk Klinik Rigshospitalet. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside *
- Erik Hugger Jacobsen, Klinisk Onkologi, overlæge, Onkologisk Afdeling, Vejle Sygehus. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Sophie Dufraise Yammeni, Klinisk Onkologi, afdelingslæge, Onkologisk Afdeling,
  Aalborg Universitetshospital. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside
- Anders Bonde Jensen, professor, overlæge, ph.d. Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital. For detaljerede samarbejdsrelationer henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside*

*_Ej længere ansat

Plan for opdatering

Retningslinjerne bliver løbende drøftet i DBCG's medicinske udvalg. Næste revision forventes gennemført i 2026.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DBCG i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer. Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

Som monitorering af denne retningslinje skal det jævnligt undersøges, hvorvidt de af DBCG's medicinske udvalg ønskede data mht., behandling, behandlingsvarighed, bivirkninger samt recidiv/død/anden malign sygdom reelt bliver registreret i DBCG databasen. Der skal være højt fokus på komplet indberetning. Sekundært skal der være høj komplethed af indberetning af øvrige patient-og tumor-karakteristika. Når der er komplette data, skal recidivmønsteret undersøges i detaljer i relation til patient, tumor og behandlingskarakteristika, således at afvigelser fra det forventede straks påpeges, hvilket kan medføre yderligere undersøgelser og justering af retningslinjerne

Plan for audit og feedback

DBCG MU udvalget forventer, at RKKP kontinuert sikrer komplette data i databasen. Den foreliggende retningslinje erstatter de eksisterende afsnit i DBCG-retningslinjerne: Kap. 18.

7. Bilag

Bilag 1 – Notat vedr. medicin der er godkendt til behandling af brystkræft i Europa (EMA)

Notat af 02.12.2021 vedr. medicin der er godkendt til behandling af brystkræft i Europa (EMA), men enten endnu ikke behandlet af Medicinrådet eller ikke godkendt.

PI3K/AKT/mTOR signalvejen

PI3K/AKT/mTOR-signalvejen spiller en afgørende rolle i reguleringen af celleproliferation, vækst og sygdomsprogression. Hos brystkræftpatienter er der udviklet flere strategier til at regulere denne signalvej (143). PIK3CA er et onkogen, der koder for den katalytiske p110α-isoform (144). De 3 almindeligste mutationer i PIK3CA inkluderer E545K og E542K på exon 9 og H1047R på exon 20. Mutation af PIK3CA fører til aktivering af den katalytiske p110α-isoform, hvilket forårsager en downstream-effekt, der i sidste ende fører til ureguleret cellevækst og spredning. Mellem 20-50% af alle brystkræftpatienter har en PIK3CA-mutation (144) - og det ses oftest i ER-positive (35%) og HER2-positive patienter (23%). (145). mTOR består af to separate multiproteinkomplekser: mTOR-kompleks 1 og mTOR-kompleks 2 (146). Da PI3K/mTOR-signalvejen er en kritisk mediator for cellevækst, medføre hæmningen af mTOR-kompleks 1 cellulær vækshæmning (146).

Mens inhibitorer af PI3K og mTOR kan have overlappende virkning, kan de også have distinkte separate virkninger, især hos patienter med forskellige mutationsstatus i PIK3CA. BELLE-2, BELLE-3 og Solar-1 studierne viste en prædiktiv betydning af en PI3Kmutation (147–149), mens en mTOR-hæmmer ser ud til at have samme effektivitet uanset PIK3CA-mutationsstatus. Disse resultater er i overensstemmelse med undersøgelser, der viser, at PI3K/AKT/mTOR-signalvejen muligvis ikke er lineær – men i stedet kan afhænge af kombinationen af mutationer, der er til stede i tumoren på et givet tidspunkt (150,151).

Aktuelt er der to forskellige molekyler målrettet mod PI3K / AKT / mTORC1-aksen, nemlig everolimus og alpelisib, tilgængelige for brystkræftpatienter i Europa, der progredierer på efter tidligere AI-behandling, men det er for nuværende uklart, hvordan man optimerer deres anvendelse i klinisk praksis.

Alpelisib

Alpelisib er en peroral PI3K-hæmmer, der i prækliniske tumormodeller har vist at have effekt hos i PIK3CA-muterede kræftformer (152) og i et fase 1-forsøg med alpelisib hos patienter med avancerede solide tumorer (153). Kombinationen alpelisib med fulvestrant havde synergetisk antitumor aktivitet sammenlignet med begge midler alene i PIK3CA-muterede, østrogenreceptor-positive xenotransplantat modeller (154). I et fase 1b forsøg, medførte alpelisib plus fulvestrant komplet eller partiel respons hos 29% vs. 0% hos tungt behandlede PIK3CA-muterede patienter (155). Solar-1 studiet, var et randomiseret fase 3-forsøg (N = 572) der sammenlignede alpelisib (300 mg pr. dag) plus fulvestrant med placebo plus fulvestrant hos patienter med ER-positiv, HER2-negativ avanceret brystkræft, som tidligere havde modtaget endokrin behandling. Patienter blev stratificeret på basis af PIK3CA-mutationsstatus. Hos patienter med PIK3CA-mutation var PFS efter en median opfølgning på 20 måneder 11,0 måneder (7,5 -14,5) i alpelisib-fulvestrant-gruppen vs. 5,7 måneder (3,7 - 7,4) i placebo-gruppen (HR: 0.65; 95% CI, 0.50 to 0.85; P<0.001); HR i den ikke muterede patientgruppe var 0,85 (95% CI, 0,58 til 1,25). Responsraten var 26,6% vs. 12,8% i hele gruppen, og i undergruppen med målelig sygdom 35,7% vs. 16,2% (147). Alpelisib som tillæg til fulvestrant forbedrede numerisk den mediane

OS med 7,9 måneder (HR; 0.77 (0.56-1.06, p = 0.06) og tiden til første kemoterapi blev udsat 8,5 måneder (156).
De hyppigste grad 3-4 bivirkninger, der blev rapporteret i alpelisib/fulvestrant kohorten var hyperglykæmi (36,6%) og udslæt (9,9%). Grad 3 diarré forekom hos 6,7%. 25% af patienterne i alpelisib stoppede behandlingen uden progression vs. 4,2% i fulvestrant-gruppen.

I SOLAR-1 studiet havde kun 5-6% af patienterne modtaget behandling med en CDK 4/6 inhibitor – der aktuelt vil være 1 linje behandling til patienter med metastatisk ER-positiv brystkræft. For de 20 patienter der tidligere var eksponeret for en CDK4/6-hæmmer i SOLAR-1, var den mediane progressionsfri overlevelse 5,5 måneder versus 1,8 måneder i kontrolarmen; 44,4% af patienterne var uden sygdomsprogression efter 6 måneder.

BYLieve – var et open-label, fase II studie der inkluderede patienter med ER-positiv, HER2-negativ og PIK3CA-muteret brystkræft. Patienternes tidligere behandling for metastatisk sygdom, var enten CDK 4/6 inhibitor + en aromatasehæmmer (kohorte A) eller fulvestrant (kohorte B), kemoterapi eller endokrinbehandling alene (kohorte C). 121 af 127 patients i kohorte A, havde central konfirmeret PIK3CA mutation – og blev fornyligt (maj 2020, ASCO) præsenteret. Efter 6 måneder var andelen af patienter uden sygdomsprogression 50,4% (41-60) (157).

Der foreligger aktuelt altså kun sparsomme resultater vedr. effekten af alpelisib hos den CDK 4/6 inhibitor forbehandlede gruppe, men kliniske forsøg er i gang.
Resultaterne fra SOLAR-1 fase 3-undersøgelsen medførte en FDA-godkendelse den 24. maj 2019 af ”alpelisib i kombination med fulvestrant til postmenopausale kvinder og mænd med HR + / HER2-negativ, PIK3CA-muteret avanceret eller metastatisk brystkræft efter progression på eller efter et endokrinbaseret regime”
I Europa blev behandlingen godkendt den 27. juni 2020 til ”behandling af hormonreceptor-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk mammacancer med PIK3CA-mutation hos postmenopausale kvinder eller mænd i kombination med fulvestrant ved sygdomsprogression efter tidligere endokrin monoterapi”. Dvs., at alpelisib er godkendt på forskellige indikationer i USA og Europa.
Konklusion: Udviklingen af alpelisib tilføjer en yderligere - ikke-kemoterapi baseret - behandlingsmulighed til patienter med ER-positiv og HER2-negativ metastatisk brystkræft. Behandlingen medfører en signifikant og klinisk meningsfuld forbedring af PFS, en ikke-signifikant, men numerisk forbedret OS og en forlænget tid til opstart af kemoterapi. Alpelisib har en høj frekvens af grad 3-4 bivirkninger, specielt hyperglykæmi, hududslæt og træthed - der dog forventes at kunne håndteres uden store problemer. Retningslinjerne fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i USA anbefaler, at kemoterapi til ER-positive patienter med MBC ikke gives, før patientens sygdom er blevet resistent over for endokrin terapi, dvs. har progredieret på op til tre på hinanden følgende endokrine behandlinger, forudsat at patienter ikke har voldsom symptomatisk sygdom (158). Følger man disse anbefalinger, er alpelisib plus faslodex til de få, der progredierer på endokrinbehandling absolut en relevant behandlingsmulighed.
Med EMA’s indikation for anvendelse af lægemidlet, må man dog forvente, at kun meget få patienter for nuværende (indtil der forelægger flere data vedr. effekt efter tidligere CDK4/6 behandling) kan komme i betragtning, såfremt den godkendes af Medicinrådet.

Everolimus

Everolimus er en såkaldt mTOR-hæmmer og binder intracellulært til mTOR-kompleks 1 og hæmmer dermed mTOR-proteinkinaseaktivitet. Kombinationen af everolimus og exemestan er i Europa – men ikke Danmark - godkendt til postmenopausale kvinder med avanceret ER-positiv, HER2-negativ brystkræft efter progression på en ikke-steroid aromatasehæmmer (NSAI; letrozol eller anastrozol) baseret på resultaterne af BOLERO-2-studiet (159).

BOLERO-2 var et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III-undersøgelse (N = 724), der sammenlignede mTOR-hæmmeren everolimus i kombination med exemestan versus exemestan og placebo i ER-positiv/HER2-negativ metastatisk brystkræft (159). Den median progressionsfri overlevelse (PFS) ved central vurdering blev signifikat forbedret med mediant henholdsvis 7,8 måneder vs 3,2 måneder i placebogruppen, HR: 0,45; (CI; 0,38-0,54; p <0,0001). Effekten var uafhængig af sygdomsudbredning ved baseline, tidligere behandling, tilstedeværelse af viscerale metastaser eller knoglemetastaser. Imidlertid resulterede everolimus plus exemestan ikke i en signifikant forbedring af den samlede overlevelse sammenlignet med placebo plus exemestan i BOLERO-2 (median henholdsvis 31,0 måneder vs 26,6 måneder; HR: 0,89; 95% (CI; 0,73-1,10; p = 0,14)). De mest almindelige grad 3/4 bivirkninger var stomatitis (grad 3: 8% / grad 4: 0%), anæmi (7% / <1%), gamma -glutamyltransferase-stigning (5% / 2%), hyperglykæmi (5% / <1%), dyspnø (5% / <1%) og træthed (4% / <1%). Siden ibrugtagningen af everolimus, er der dog udviklet tiltag, der har mindsket disse bivirkninger til et acceptabelt niveau.

Everolimus blev godkendt i Europa 3 aug. 2009, og blev behandlet på et KRIS' møde den 12. juni 2013. Ansøgningen blev afvist, med begrundelsen; "KRIS medlemmer var enige om, at det er for tidligt at indføre behandlingen som standardbehandling på de behandlende afdelinger. Man lagde vægt på, at Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) i forbindelse med godkendelsen har bedt indehaveren af markedsføringstilladelsen om at gennemføre yderligere undersøgelser (sammenligne everolimus med kemoterapi red.) Herudover er det endnu uvist, hvad den ny behandling kan sammenlignet med konventionel kemoterapi. KRIS lagde samtidig vægt på, at der allerede i dag eksisterer behandlingsalternativer til den omhandlede patientgruppe."

Den af EMA efterspurgte undersøgelse BOLERO-6 – et fase II studie der sammenlignede everolimus plus exemestan med henholdsvis everolimus og capecitabin monoterapi hos 309 postmenopausale kvinder med ER positiv, HER2-negativ LABC / metastatisk brystkræft, der var recidiveret eller progredieret under en NSAI (160). Median PFS var 8,4 måneder for everolimus plus exemestan, 6,8 måneder for everolimus alene og 9,6 måneder for capecitabin som monoterapi med HR; 0,74 (CI: 0,57-0,97) og 1,26 (CI:0,96-1,66) til sammenligning af everolimus plus exemestan (n = 104) med henholdsvis everolimus (n = 103) eller capecitabin (n = 102). Median PFS med everolimus plus exemestan var i overensstemmelse med resultaterne af BOLERO-2-studiet og gav en effektfordel overfor everolimus alene. Median PFS for capecitabin (9.6 mdr) var ikke i overensstemmelse med tidligere randomiserede capecitabin-studier (3.1-5.5 måneder)(67) og bør fortolkes med forsigtighed. Desuden var der ikke en ligelig fordeling af prognostiske faktorer og baselinekarakteristika. Derfor er en mulig effektivitetsforskel mellem everolimus plus exemestan og capecitabin stadig usikker.

BOLERO-4 fase II, var et åbent forsøg der undersøgte førstelinje everolimus plus letrozol (N = 202) efterfulgt af everolimus plus exemestan (N = 50) ved sygdomsprogression hos postmenopausale kvinder med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkræft (161). Median PFS var 22,0 måneder for everolimus plus letrozol som førstelinjebehandling og 3,7 måneder for everolimus plus exemestan efter progression på everolimus plus

letrozol. Disse resultater viser, at everolimus plus letrozol kunne have en klinisk relevant effekt som førstelinjebehandling af MBC – men må siges at være obsolet efter ibrugtagning af CDK 4/6 hæmmere.
Konklusion. Everolimus er godkendt i USA og Europa og indgår i de fleste internationale anbefalinger som en mulig 2-linjebehandling. Behandlingen blev ikke godkendt i Danmark og det må med den aktuelle viden vurderes, at argumenterne for afslaget, hviler på et meget sparsomt grundlag ligesom specielt indvendingerne vedr. den manglende sammenligning med capecitabin og den ikke-acceptable bivirkningsprofil syntes at være imødekommet.
Retningslinjerne fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN) anbefaler, at kemoterapi til HR + metastatisk brystkræft ikke gives, før patientens sygdom er blevet resistent over for endokrin terapi, dvs. har progredieret op til tre på hinanden følgende endokrine behandlinger, forudsat at patienter ikke har voldsom symptomatisk sygdom (158). Følger man disse anbefalinger, er everolimus plus endokrin behandling (exemestan, fulvestrant eller tamoxifen) en vigtig behandlingsmulighed og er desuden målrettet en kendt resistensmekanisme mod CDK4/6 inhibitorbehandling – nemlig opregulering af PI3K signalvejs-aktivitet. Igangværende forsøg vil afgøre, om den største kliniske nytteværdi af everolimus plus endokrin terapi vil være ved anvendelse efter progression på eller i kombination med en CDK4 / 6-hæmmer.

Capivasertib blev i juli 2024 EMA godkendt i kombination med fulvestrant til ER-positiv/HER2-normal metastaserende brystkræft med en eller flere mutationer i generne PIK3CA, AKT1 eller PTEN. Pt. skal have modtaget mindst en endokrin behandling for metastatisk sygdom eller haft fået recidiv under eller kort efter afsluttet adjuverende behandling. Godkendelsen bygger på data fra CAPItello-291 – et fase III studie (162). I forsøget reducerede capivasertib i kombination med faslodex risikoen for sygdomsprogression eller død med 50 % versus faslodex alene hos patienter med tumorer med ændringer i PI3K/AKT-signalvejen (40% af den randomiserede patientgruppe) (HR 0,50, 95 % CI 0,38-0,65; p=<0,001 median progressionsfri overlevelse (PFS) 7,3 versus 3,1 måneder). Der så også virkning hos patienter uden mutationer. De hyppigst rapporterede bivirkninger af grad 3 eller højere var udslæt (grupperet; hos 12,1 % af patienterne i capivasertib-fulvestrant-gruppen vs. 0,3 % i placebo-fulvestrant-gruppen), diarré (hos 9,3 % og 0,3 %, henholdsvis) og hyperglykæmi (hos 2,3 % og 0,3 %).

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.