

Statusartikel

Medicinsk behandling af fremskreden brystkræft

Tobias Berg^{1, 2}, Ann Søegaard Knop^{1, 2} & Erik Hugger Jakobsen³

1) Danish Breast Cancer Group, Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Afdeling for Kræftbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Kræftsygdomme, Sygehus Sønderjylland

Ugeskr Læger 2024;186:V02230071. doi: 10.61409/V08230071

HOVEDBUDSKABER

- Trods nye behandlingsmuligheder er der stadig stor variation i overlevelsen af metastatisk brystkræft.
- Patienter med udtryk af østrogen eller human epidermal growth factor 2-receptoren kan med målrettet behandling forvente op mod 60 måneders overlevelse.
- Metastatisk brystkræft er i dag dog stadig en uhelbredelig sygdom, som behandles med palliativt hensyn.

Fremskreden, metastatisk eller brystkræft i stadie 4 betegner den tilstand, hvor brystkræften har spredt sig uden for brystet og de aksillære lymfeknuder. Årligt diagnosticeres omkring 250 kvinder med primær spredning på diagnosetidspunktet, mens 500-600 kvinder oplever metastatisk tilbagefald [1, 2]. De to patientgrupper behandles altovervejende ens.

Metastatisk sygdom inddeles i tre subtyper: østrogenreceptor (ER)-positiv /human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negativ, HER2-positiv og ER-negativ/HER2-negativ – også kaldet dobbeltnegativ (DNBC) brystkræft. Patienter med metastatisk brystkræft kan ikke helbredes og har en medianoverlevelse på omkring 3-4 år, dog meget afhængigt af subtype [3].

Valg af behandling til patienter med metastaserende brystkræft afhænger af prædiktive markører (tilstedeværelsen af ER, HER2, immuncheckpointreceptoren PDL1) og altid af patientens individuelle ønsker. Bl.a. spiller antal fremmøder, bivirkningsprofiler, tabletbehandling vs. infusioner og komorbiditet ind. Formålet med den lindrende behandling diskuteres og justeres løbende sammen med patienten.

UDREDNING OG EVALUERING

Patienter med klinisk operabel brystkræft og samtidig stor tumorbyrde (tumorstørrelse > 5 cm) og/eller lymfeknudemetastaser (N4+) anbefales udvidet udredning mhp. at fastslå sygdomsudbredningen. Herved opdaget asymptomatiske metastatiske tumorer (stage migration). Tilbagefald fra tidligere behandlet operabel brystkræft findes ofte tilfældigt, f.eks. under udredning for anden sygdom eller pga. henvendelse fra den praktiserende læge eller patienten selv ved nyopståede symptomer eller abnormal biokemi.

Danish Breast Cancer Group (DBCG)'s retningslinje for udredning ved mistanke om metastatisk sygdom anbefaler en PET/CT eller som alternativ CT af thorax og abdomen samt knogleskintigrafi eller MR af columna. De europæiske retningslinjer anbefaler som minimum CT af thorax og abdomen og knogleskintigrafi, men

foreslår også, at konventionel udredning kan erstattes af PET/CT alene [4-6].

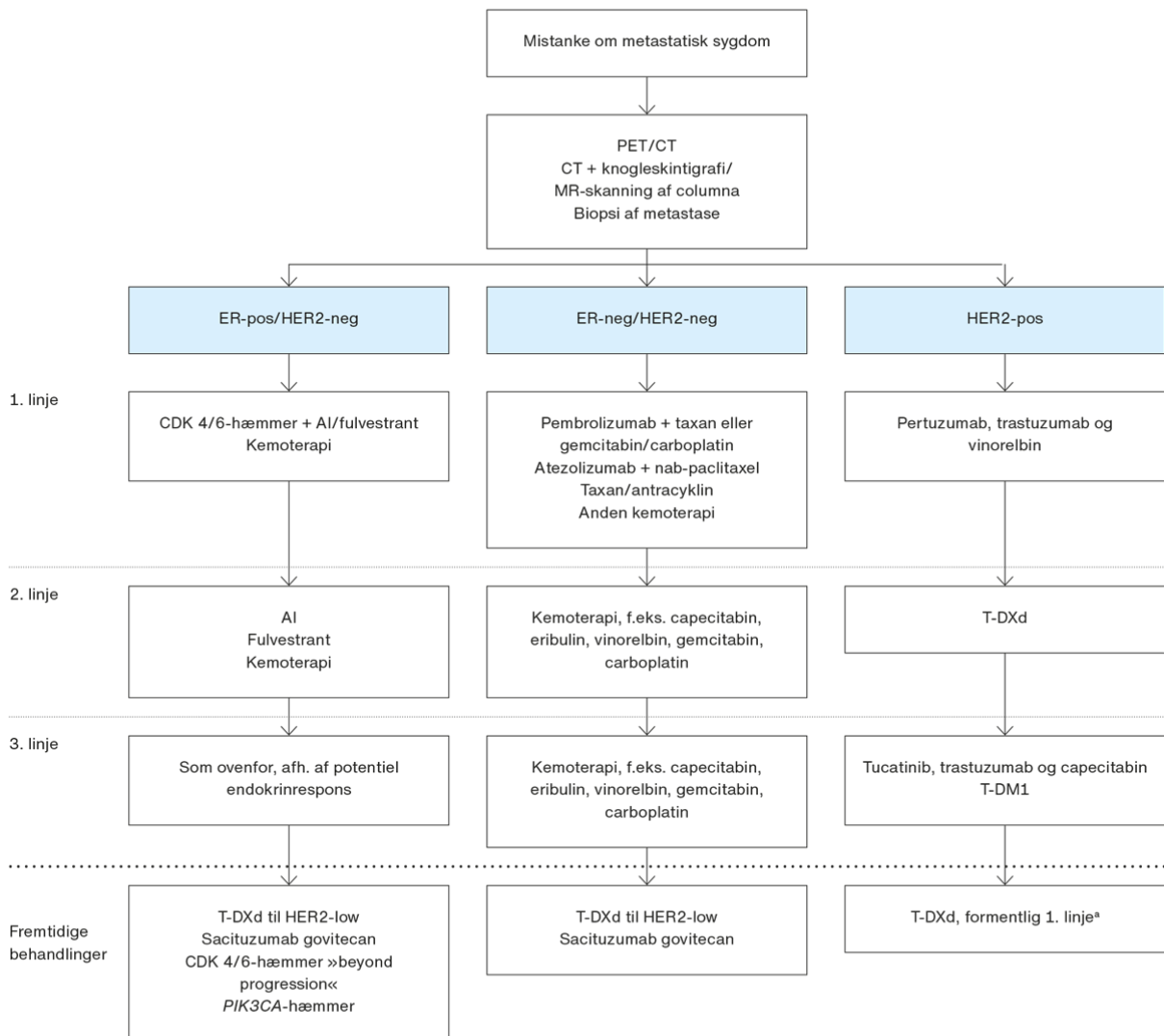
Som en del af udredningen anbefaler både danske og internationale retningslinjer, at man om muligt får en repræsentativ biopsi af metastasesuspekterede forandringer for at bekræfte diagnose. Receptorbestemmelse og dermed subtypebestemmelse er afgørende for valg af behandling. Et mindre dansk biopsistudie, som undersøgte 81 konsekutive patienter med mistænkt tilbagefald af brystkræft, viste, at 7% havde benigne forandringer, 4% havde anden malign sygdom, og samtidig har ca. 10% af patienterne med tilbagefald af deres brystkræftsygdom nu en anden receptorstatus [7].

Efter igangsætning af systemisk behandling evalueres patienterne med relevant billeddiagnostik ca. hver tredje måned.

BEHANDLING AF ØSTROGENRECEPTOR-POSITIV, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIV METASTATISK BRYSTKRÆFT

Den ER-positiv/HER2-negativ brystkræft er den hyppigste subtype. Medianoverlevelsen for patientgruppen er 40-60 måneder afhængig af behandlingsvalg og præsentation ved debut [3, 8]. Den anbefalede førstelinjebehandling til disse patienter er antihormonbehandling sammen med en cyklinafhængig kinase (CDK) 4/6-hæmmer, hvor sidstnævnte bevirker, at tumorcellerne holdes i celledelingsfasen G1, og til sidst undergår apoptose [5] (Figur 1).

FIGUR 1 Flow chart for behandlingsvalg ved metastatisk brystkræft.



AI = aromatasehæmmer; CDK = cyklinafhængig kinase; ER = østrogenreceptor; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2; neg = negativ; pos = positiv; *PIK3CA* = fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase, katalytisk subunit alfa; T-DM1 = trastuzumabemtansin; T-DXd = trastuzumab deruxtecan
a) T-DXd undersøges i øjeblikket som 1.-linjebehandling i DESTINY-Breast09-studiet, og såfremt det – som tidligere T-DXd-studier – er et positivt studie, rykkes T-DXd op som 1.-linjebehandling.

CDK 4/6-hæmmerne givet sammen med antihormon vs. antihormonbehandling alene er undersøgt i flere store internationale fase III-studier. Studierne har vist en signifikant øget progressionsfri overlevelse (PFS) og medianoverlevelse på mere end 60 måneder [8-10].

Trods langvarig respons på førstelinjebehandling vil alle patienter progredierte på et tidspunkt. Hvis almentilstanden tillader det, og patienten ønsker det, anbefales skift af behandling. Ved langvarig respons, typisk mere end 12 måneder, på antihormonbehandling og en CDK 4/6-hæmmer skiftes antihormonbehandlingen ud med en anden endokrinbehandling, og CDK 4/6-hæmmeren seponeres. Nyere data peger dog på, at patienterne efter langvarig respons på CDK 4/6-hæmmerbehandling ikke får megen yderligere gavn af endokrinbehandling, og mange steder er man blevet mere tilbøjelig til at anbefale kemoterapi som andenlinjebehandling [11, 12]. Mange patienter er ofte i god almentilstand til yderligere behandling, hvor både tredje og senere linjer ofte kommer i spil.

BEHANDLING AF HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-POSITIV METASTATISK BRYSTKRÆFT

Grundstenen i behandling af patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft har siden 2001 været antistoffer rettet mod HER2-receptoren kombineret med kemoterapi [13]. Medianoverlevelsen er for patientgruppen omkring 50 måneder [3, 14, 15].

DBCG og internationale retningslinjer anbefaler som førstelinjebehandling en kombination af antistofferne trastuzumab og pertuzumab sammen med kemoterapi. Behandlingen med dobbeltblokada af HER2-receptoren gav i CLEOPATRA-studiet en overlevelsesforbedring på median 16 måneder sammenlignet med trastuzumab og kemoterapi alene, og man fandt en medianoverlevelse i den eksperimentelle arm på 57,1 (95% konfidens-interval (KI): 50,0-72,0) måneder [15]. Internationalt bruges oftest et taxan som docetaxel eller paclitaxel, mens vi i Danmark bruger vinorelbin pba. et nordisk initieret studie, som viste samme effekt som docetaxel, men gav færre bivirkninger [16].

Andenlinjebehandling består af antibody-drug-konjugatet (ADC'et) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til patienter med god almentilstand og ikkesymptomgivende hjernemetastaser pba. DESTINY-Breast03, som viste en endnu ikke nået middel PFS for T-DXd (95% KI: 18,5 – i.o.) vs. 6,8 måneder (95% KI: 5,6-8,2) for trastuzumab emtansin (T-DM1), hvilket var den tidligere andenlinje anbefaling [17]. Studiet havde på daværende tidspunkt en followup på 16,2 måneder (range: 0-32,7).

Tredje- og senere-linjesbehandling afhænger af performancestatus og tilstedeværelse af symptomgivende hjernemetastaser, men omfatter bl.a. tyrosinkinasehæmmerne tucatinib (i kombination med capecitabin og trastuzumab) og lapatinib (med capecitabin), T-DM1 og kemoterapi med trastuzumab [18-20]. Fælles for dem alle er fortsat blokade af HER2-receptoren kombineret med enten kemoterapi eller endokrinbehandling (for ER-positive patienter) [4].

BEHANDLING AF ØSTROGENRECEPTOR-NEGATIV, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIV METASTATISK BRYSTKRÆFT

Den ER-negativ/HER2-negativ – også kaldet dobbeltnegativ eller triplenegativ – metastatiske brystkræft er den mest aggressive subtype. Medianoverlevelsen er for patientgruppen 14-21 måneder [3, 21].

Førstevalgsbehandling afhænger af tilstedeværelsen af PDL1-receptoren i tumoren og tidspunkt for recidivet i forhold til afsluttet adjuverende behandling. Udtrykker kræftcellerne PDL1-receptoren, og er der gået mere end 6-12 måneder, siden den adjuverende kemoterapi er afsluttet, eller har patienter primær PDL1-positiv metastatisk sygdom, anbefales immunterapi med enten PD1-hæmmeren pembrolizumab i kombination med et taxan eller gemcitabin og carboplatin eller PDL1-hæmmeren atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel [21, 22].

Både pembrolizumab og atezolizumab er undersøgt i randomiserede fase III-studier til patienter med positiv PDL1-metastaserende brystkræft, og tillæg af immunterapi til kemoterapi har vist en signifikant overlevelsesgevinst på 7-10 måneder [22]. Der er fortsat behov for at finde bedre biomarkører for respons, bestemmelse af resistensmekanismer og identifikation af grupper af patienter, der vil have mest gavn af behandlingen. Da Medicinrådet godkendte behandlingen med atezolizumab i 2020, forventede man, at omkring 110 patienter årligt ville blive anbefalet behandlingen, men en national opgørelse til Medicinrådet [23], viste, at kun 30 patienter årligt opfyldte kriterierne for behandling i Danmark siden godkendelsen.

De patienter, som ikke er kandidater til immunterapi, vil oftest blive tilbudt kemoterapi. Her vælges et taxan- eller antracyclinbaseret regime, hvis de ikke tidligere har modtaget dette og ellers andre former for kemoterapi.

Der er for DNBC ikke en fastlagt algoritme for behandling ud over immunterapi til meget få patienter, og valget om behandling må træffes i et tæt samarbejde med patienten.

Fremtidige behandlingsmuligheder i Danmark

Fremtidens behandling for metastatisk brystkræft byder på flere lægemidler. Det nye ADC sacituzumab govitecan (rettet mod trop-2-receptoren) har medført en signifikant overlevelsesgevinst i randomiserede fase III-studier ved HER2-negativ sygdom uanset ER-status [24]. Behandlingen blev i november 2021 godkendt i EMA og i 2022 afvist af Medicinrådet bl.a. pga. prisen.

Hos ca. 60% af patienter udtrykkes HER2-proteinet i mindre grad, også kaldet HER2-low [25]. På trods af det lave HER2-udtryk har man hos tidligere tungt behandlede brystkræftpatienter med ADC'en T-DXd fundet en signifikant overlevelsesgevinst på median 6,5 måneder [26]. EMA godkendte ultimo januar 2023 behandlingen til HER2-low, og vi afventer nu færdigbehandling af ansøgningen i Medicinrådet og deres anbefaling.

BEHANDLING AF HJERNEMETASTASER

I et review omhandlende incidensen af hjernemetastaser ved metastatisk brystkræft fandt man, at op mod en tredjedel af patienter med HER2-positiv samt DNBC udvikler hjernemetastaser under deres forløb med metastatisk brystkræft. For patienter med ER-positiv/HER2-normal brystkræft var tallet kun 15% [27].

Hjernemetastaser er således en klinisk betydende problemstilling og betyder for de fleste patienter alvorlige symptomer. Patienter med nyttilkomne hjernemetastaser eller progression i kendte metastaser vurderes mhp. lokalbehandling, hvor operation og stereotaktisk strålebehandling foretrækkes over helhjernebestråling, når dette er muligt [4].

BEHANDLING AF KNOGLEMETASTASER

Da 70% af alle patienter med metastatisk brystkræft har spredning til knoglerne og deraf øget risiko for smerter, frakturer og hyperkalæmi, anbefales behandling med knogleantiresorptiva som denosumab eller zoledronsyre for at reducere risikoen for knoglerelaterede events og for at forbedre patientens livskvalitet [28].

KONKLUSION

Den målrettede behandling ved fremskreden brystkræft har over de sidste 20 år ændret meget for patientgruppen – dog især for patienter med HER2- og/eller ER-positiv sygdom. Fremskreden brystkræft forbliver en uhelbredelig sygdom, som patienterne efter en kortere eller længere periode vil dø af. Fremtiden byder på lovende behandlinger for alle subgrupper. Dog har især subgruppen af patienter uden udtryk af ER- eller HER2-receptorerne et behov for forbedret behandling og overlevelse.

Korrespondance Tobias Berg. E-mail: tobias.berg.01@regionh.dk

Antaget 14. februar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 18. marts 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V02230071

doi 10.61409/V08230544

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](#)

SUMMARY

Medicinsk behandling af fremskreden brystkræft

Metastatic breast cancer claims the life of 1,000 Danish women each year. Current guidelines are focused on the three major immunohistochemical subtypes in breast cancer. This review covers current Danish guidelines for the treatment of advanced breast cancer and highlights the potential future treatments for Danish patients.

REFERENCER

1. Jensen MB, Ejlersen B, Mouridsen HT et al. Improvements in breast cancer survival between 1995 and 2012 in Denmark: the importance of earlier diagnosis and adjuvant treatment. *Acta Oncol.* 2016;55 Suppl 2:24-35. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2015.1128119>
2. Pan H, Gray R, Braybrooke J et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1836-46. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830>
3. Deluche E, Antoine A, Bachelot T et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer.* 2020;129:60-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.016>
4. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft III – palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC), 2021. https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_pall-syste-bh-mbc_v1.3_admgodk070722.pdf (1. dec 2022).
5. DBCG. Billeddiagnostik ved LABC, verificeret lokalrecidiv mistanke om fjernrecidiv og monitorering af metastatisk brystkræft, 2024. https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/brystcancer/billeddiagnostik_ved_LABC/ (14. feb 2024).
6. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020;21(12):1623-1649. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.010>
7. Jensen JD, Knoop A, Ewertz M, Laenkholm AV. ER, HER2, and TOP2A expression in primary tumor, synchronous axillary nodes, and asynchronous metastases in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):511-21. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1610-3>
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA et al. Overall survival with ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114663>
9. Goetz MP, Toi M, Huober J, Sohn J. 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). 2022;33:S1384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.08.009>
10. Finn RS, Rugo HS, Dieras VC et al. 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.* 2022;40(17_suppl):LBA1003-LBA1003. doi: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1003
11. Kalinsky K, Accordino MK, Chiuhan C et al. A randomized phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6i) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(24):4004-4013. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02392>
12. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P et al. 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.* 2022;40(28):3246-3256. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00338>
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-92. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>

14. Christensen T, Berg T, Nielsen LB et al. Dual HER2 blockade in the first-line treatment of metastatic breast cancer - a retrospective population-based observational study in Danish patients. *Breast*. 2020;51:34-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.03.002>
15. Swain SM, Miles D, Kim SB et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):519-530. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
16. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al. 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*. 2011;29(3):264-71. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.8213>
17. Cortés J, Kim S-B, Chung W-P et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1143-1154. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
18. Murthy RK, Loi S, Okines A et al. Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J*. 2020;382(7):597-609. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914609>
19. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(26):2733-43. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa064320>
20. Verma S, Miles D, Gianni L et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1783-91. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>
21. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809615>
22. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(3):217-226. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202809>
23. Garly R, Knoop A, Jensen MB et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel for advanced breast cancer in Danish real-world patients. *Dan Med J*. 2023;70(9):A01230034.
24. Rugo HS, Bardia A, Marmé F et al. Sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3365-3376. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01002>
25. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02488>
26. Modi S, Jacot W, Yamashita T et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;387(1):9-20. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203690>
27. Kuksis M, Gao Y, Tran W et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2021;23(6):894-904. doi: <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa285>
28. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler MR. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD003474. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003474.pub2>