

# 18 Behandling af cancer mammae med fjernmetastaser

## 18.1 Resume af DBCG's anbefalinger

### *Formål:*

At sikre patienter med fjernmetastaserende cancer mammae tilbud om optimal udredning, behandling og monitorering.

### *Metode:*

Retningslinjerne er udarbejdet på basis af en gennemgang af litteraturen, herunder resumeer af foredrag og posterpræsentationer fra de største internationale kongresser. Derudover har internationale konsensusdokumenter og udenlandske retningslinjer været vejledende. I tilfælde af manglende evidens er arbejdsgruppens anbefalinger anført med angivelse af, at der er tale om sådanne anbefalinger.

### *Rekommandationer:*

- Udredning og evaluering
  - Patienter med systemisk sygdom udredes klinisk og med billeddiagnostiske undersøgelser for at fastlægge omfanget af sygdomsudbredning.
  - Med henblik på at bestemme hormonreceptor status og HER2 status kan der som led i udredningen af patienter med metastaserende cancer mammae biopteres fra en af de metastatiske manifestationer.
  - Ved solitære metastaser bør der altid biopteres for at sikre korrekt diagnose.
  - Der skal løbende foretages evaluering af behandlingseffekten med relevante parakliniske undersøgelser.
  - Ved valg af behandling gælder som hovedregel, at patienter med ER positiv og HER2 negativ sygdom tilbydes endokrin behandling, med mindre patienten vurderes at have umiddelbar livstruende sygdom. Kemoterapi tilbydes patienter, som er resistente for endokrin behandling, patienter med ER negativ tumor og patienter med HER2 positiv tumor i kombination med HER2-rettet behandling.
- Endokrin behandling
  - Postmenopausale patienter med metastaserende cancer mammae, som har ER positiv og HER2 negativ tumor, bør primært tilbydes endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer eller fulvestrant.
  - Patienter, der forsat er præmenopausale, bør tilbydes tamoxifen eller ovariel suppression f.eks. med en LHRH agonist kombineret med en aromatasehæmmer.
  - Patienter, der har effekt af endokrin behandling, bør tilbydes yderligere endokrin behandling, før der eventuelt skiftes til kemoterapi.

- Kemoterapi
  - Ved HER2 negativ sygdom er der ikke nogen enkelt 1. linie eller højere linie kemoterapi der er optimal og valget af behandling afhænger af multiple faktorer, herunder tidligere behandling, toksicitet, performance status, komorbiditet og patient præference.
  - Patienter kan, afhængig af almen tilstand mm., tilbydes kemoterapi i anden og tredje linie.
- Anti-HER2 behandling
  - Patienter med HER2 positiv sygdom kan, såfremt de tåler kemoterapi, tilbydes HER2 targeteret behandling i kombination med kemoterapi.
  - Patienter med HER2 positiv tumor, som ikke er recidiveret under eller kort tid efter adjuverende trastuzumab og som skønnes at kunne tåle kemoterapi, kan som 1. linie behandling tilbydes trastuzumab + pertuzumab i kombination med kemoterapi fx vinorelbine.
  - Patienter kan efter progression som 2. linie behandling tilbydes T-DM1. Har patienten ikke tidligere været tilbudt dette medikament kan dette også tilbydes i de senere linier.
  - Patienter kan efter progression på 2. linie T-DM1 behandling tilbydes behandling med trastuzumab i kombination med taxan, hvis patienten ikke tidligere har fået dette medikament eller man kan vælge trastuzumab eller lapatinib i kombination med capecitabin hvis man anser patienten for at være taxan resistent, eller hvis patienten ikke ønsker taxan. Behandles patienten med trastuzumab i kombination med taxan, kan man efter et antal behandlinger ( for eks. 9) overgå til behandling med trastuzumab alene, såfremt der er mange taxan bivirkninger.
  - Patienter med HER2 positiv tumor, som skønnes at kunne tåle yderligere kemoterapi, kan tilbydes forsat behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi.
  - Patienter med recidiv af HER2 positiv tumor, og som ikke tidligere har modtaget maksimal kumulativ dosis af anthracyclin, kan eksponeres for epirubicin.
  - Postmenopausale patienter med hormon-receptor positiv, HER2 positiv tumor som ikke tåler kemoterapi kan anbefales HER2 targeteret terapi i kombination med aromatasehæmmer.
  - Enkeltstof trastuzumab eller lapatinib bør kun anvendes, når patienten ikke tåler kemoterapi, og der ikke er indikation for antihormonel behandling.
  - Patienter med HER2 positiv sygdom og hjernemetastaser kan tilbydes lapatinib og capecitabin, såfremt deres almentilstand tillader dette, og behandlingen ikke er givet tidligere.
  - Patienter med HER2 positiv sygdom og hjernemetastaser, som tidligere har modtaget lapatinib, kan tilbydes trastuzumab evt. i

kombination med kemoterapi, såfremt deres almentilstand tillader dette.

- Patienter i behandling med trastuzumab bør løbende have evalueret venstre ventrikels uddrivningsfraktion enten ved MUGA skanning eller ekkokardiografi.
- **Knoglemetastaser**
  - Patienter med knoglemetastaser behandles med knogleantiresorptiva (KnAR) (bisfosfonater og denosumab) i tillæg til den antineoplastiske behandling.
  - Intravenøs behandling med bisfosfonat kan efter det første år gives med længere intervaller (op til hver 12. uge).
  - Behandling med KnAR kan forsætte til patientens tilstand forværres signifikant.
  - På grund af risikoen for osteonekrose i kæben bør patientens mundhule inspiceres og eventuelle infektiøse foci saneres inden start på behandling med KnAR.

## 18.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DBCG's medicinske udvalg.

## 18.3 Baggrund for anbefalingerne

### 18.3.1 Udredning

- **Patienter med systemisk sygdom udredes klinisk og med billeddiagnostiske undersøgelser for at fastlægge omfanget af sygdomsudbredning**

Sygdommens udbredning bør udredes før start af behandling, for at sikre at det efterfølgende er muligt at monitorere virkningen af den antineoplastiske behandling. Dernæst skal udredningen sikre, at patienten har sufficient organfunktion til at gennemføre den aktuelle behandling.

Udredningen omfatter:

- Klinisk undersøgelse
- Blodprøvestatus (hæmatologi inkl. diff. tælling, ioniseret calcium, kreatinin, elektrolytter, ALAT, LDH, basisk fosfatase og bilirubin)
- CT skanning af thorax og abdomen (kan erstattes af røntgen af thorax og UL af abdomen)
- Knogleskintigrafi  
Ved abnorme foci bør der gennemføres enten røntgen, MR eller CT skanning af disse områder for at sikre diagnosen, såfremt patienten udelukkende har knoglemanifestationer (1,2)
- LVEF bestemmelse før eventuel antracyclin og trastuzumab behandling iht. lokale retningslinier (3)
- Klinisk foto ved evaluerbar sygdom i huden.

Ved kliniske fund suppleres med relevante parakliniske undersøgelser.

Der foreligger ikke tilstrækkelig evidens for rutinemæssig anvendelse af PET skanning i forbindelse med udredning af patienter med recidiv, derimod kan PET skanning være et redskab ved diagnostisk tvivl om, hvorvidt patienten har metastatisk sygdom (4).

I udvalgte tilfælde, for eksempel ved høj alder, udtalt komorbiditet eller dårlig almen tilstand, kan ovenstående udredningsprogram simplificeres.

- **Med henblik på at bestemme hormonreceptor status og HER2 status kan der, som led i udredningen af patienter med metastaserende cancer mammae, biopteres fra en af de metastatiske manifestationer.**

Undersøgelser har vist, at ekspresionen af disse receptorer kan ændres således, at primærtumor og metastase ikke har samme ekspresion. Nogle studier har vist diskrepans i forekomsten af ER mellem primær tumor og metastaserne, oftest med tab af ER ekspresionen i metastaserne (5,6,7). De kliniske implikationer af disse ændringer er dog forsat uafklaret.

Ændringer i ER og PgR ekspresionen kan spille en rolle i udviklingen af tamoxifen resistens – erhvervet resistens - hos primært ER-positive patienter, som modtager tamoxifen. Studier har vist tab af ER ekspresionen hos op til halvdelen af de patienter, som udviklede tamoxifenresistens under tamoxifen behandling (6,8). Nyere forskning har vist, at der foregår et kompliceret samspil (cross talk) mellem HER2 og hormonreceptorernes signalveje, som kan have betydning ved udvikling af endokrin resistens. Undersøgelser har også vist, at ekspresionen af HER2 kan ændres, således at primærtumor og metastase ikke har samme ekspresion. Data fra studier, hvor man sammenlignende primærtumor og fjernmetastaser, har vist, at der var HER2 diskrepans mellem 14 - 20 % (5,9,10).

- **Ved solitære metastaser bør der altid biopteres for at sikre korrekt diagnose.**

I tilfælde, hvor man ved udredning af patienten kun finder et metastatisk fokus, bør der altid tages en biopsi med henblik på at bekræfte diagnosen, idet der findes en række tilstande, hvor fundet kan ligne en solitær metastase. Det drejer sig blandt andet om en ny primær tumor. Ligeledes kan der ved knoglefoci ses benigne forandringer, der fremstår metastasesuspekter på en skanning.

### **18.3.2 Monitorering under behandlingen**

- **Der skal løbende foretages evaluering af behandlingseffekten med relevante parakliniske undersøgelser.**

Afhængig af lokalisering kan dette omfatte:

- Perifere lymfeknuder: UL – objektiv undersøgelse
- Knoglemetastaser: MR-skanning, CT-skanning, røntgen
- Levermetastaser: CT-skanning, UL-skanning
- Lungemetastaser: CT-skanning, røntgen
- Pleuravæske: Røntgen
- Ascites: CT-skanning, UL-skanning
- Centrale bløddelsmetastaser: CT-skanning
- Kutan/subkutan synlig spredning: klinisk foto med mål

#### Evaluering:

- Ved kemoterapi typisk efter hver 3. behandlingsserie, dvs. hver 9. uge; kan ved stabile forhold strækkes til hver 3. måned.
- Ved endokrin behandling hver 3. til 4. måned; kan ved stabile forhold efter 6 måneder udstrækkes til hver 6. måned og ved yderligere stabile forhold endnu længere styret af den kliniske tilstand.

Evaluering af respons bør baseres på RECIST kriterier version 1.1, som har indarbejdet anvendelsen af de nyeste billeddiagnostiske undersøgelser.

### 18.3.3 Baggrund for valg af behandling

- **Ved valg af behandling skal følgende parametre overvejes: Komorbiditet, PS, sygdomsudbredning, receptorstatus, tidligere behandling og patientens præferencer. Som hovedregel gælder, at patienter med ER positiv og HER2 negativ sygdom tilbydes endokrin behandling, med mindre patienten vurderes at have umiddelbar livstruende sygdom. Kemoterapi tilbydes patienter, som er resistente for endokrin behandling, patienter med ER negativ tumor og patienter med HER2 positiv tumor i kombination med trastuzumab.**

Skønt der er gjort betydelige fremskridt indenfor den adjuverende behandling af tidlig brystkræft, vil godt 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med regional sygdom senere udvikle et systemisk recidiv (11,12).

Ved fremskreden sygdom, hvor sygdommen har spredt sig uden for det regionale område, er helbredelse meget sjældent muligt. Den mediane overlevelse for patienter, der behandles med kemoterapi, er omkring 20 – 24 måneder (13) - dog meget afhængig af det sygdomsfrie interval, almentilstand og metastasernes lokalisering, (patienter med lymfeknude- og knoglemetastaser har ofte en betydelig længere median overlevelse end patienter med metastaser lokaliseret i viscera) (14). Formålet med behandlingen er derfor primært at lindre symptomer betinget af cancersygdommen, at bevare og forbedre patientens livskvalitet og i nogle tilfælde at forlænge livet.

Patientallokeringen til endokrin og cytotoxisk behandling er kompleks, idet den bl.a. afhænger af, om patienten ved recidiv har modtaget (eller evt. er i gang) med adjuverende behandling, hvilken adjuverende behandling, der er givet, og hvor længe der er gået, siden denne er afsluttet.

Ved bivirkningsfyldt behandling spiller patientens almentilstand, den forventede restlevetid, symptomerne og udsigten til gunstig behandlingseffekt også en vigtig rolle ved behandlingsvalg.

Endelig er patientens præference selvsagt også en vigtig faktor i behandlingsvalget.

Følgende skal tages i betragtning ved behandlingsvalg

- Almentilstand og alder
  - Der er principielt ingen øvre aldersgrænse for antihormonel behandling.
  - For kemoterapi gælder, at ældre patienter ofte tåler kemoterapi dårligere end yngre (f.eks. docetaxel, og epirubicin), og det er nødvendigt at være opmærksom på nyrefunktionen ved f.eks. capecitabin, leverfunktionen ved f.eks. docetaxel og antracyclin hjertefunktionen ved behandling med antracycliner og trastuzumab.
- HER2-status
  - Patienter med HER2-positiv tumor har generelt lavere responsrate og kortere tid til progression ved antihormonel behandling. Flere studier tyder på, at HER2 og østrogenreceptoren interagerer (cross talk). Ved HER2-positiv tumor skal trastuzumab og evt pertuzumab i kombination med kemoterapi være første valg, med mindre patienten ikke kan tåle/ikke ønsker kemoterapi.
- Hormonreceptorstatus
  - Patienter med HER2-negativ og østrogenreceptorpositiv sygdom bør som hovedregel tilbydes antihormonel behandling. Undtagelser er akut livstruende sygdom defineret ved f.eks. tilstedeværelse af levermetastaser, stor tumorbyrde (f.eks. flere end to tumorlokalisationer) eller carcinomatose i lungerne samt kort sygdomsfrit interval (under et år).
  - Postmenopausale patienter med HER2 positiv og hormonreceptorpositiv sygdom, der skønnes ikke at kunne tåle kemoterapi, kan ved 1. recidiv tilbydes aromatasehæmmer i kombination med trastuzumab. Patienter med hormonreceptornegativ sygdom samt patienter, der har udviklet resistens overfor antihormon tilbydes kemoterapi.
- Patientens præference
- Protokollert behandling
  - Såfremt det er muligt at inkludere patienten i et klinisk kontrolleret studium, bør dette foretrækkes, med mindre det strider mod patientens ønske.
- Tidligere adjuverende kemoterapi
  - Patienter, der recidiverer under adjuverende behandling, må betragtes som værende resistente overfor de givne stoffer. For patienter, der recidiverer kort tid efter (mindre end 1 år), foreligger der data for antracycliner, der viser, at patienterne er resistente (15). For taxan gælder, at der ikke foreligger data for

adjuverende behandling, men at patienter, der tidligere har modtaget docetaxel som behandling af metastaserende sygdom og har udviklet sekundær resistens, kan respondere på ugentlig paclitaxel (16).

- Response på tidligere behandling
  - Responsraten på 1. linje behandling ved metastaserende brystkræft angives i litteraturen til 40-60 %. (17) Ved efterfølgende behandlinger mindskes effekten, således at man ved 3. linje behandling kun har beskedne effekt, omend en gruppe patienter kan opnå stabilisering af sygdomsstatus (18). Derfor bør indikationen for især kemoterapi overvejes nøje og alene patienter i god almentilstand bør anbefales denne behandling.

Den optimale sekvens af de forskellige regimer kendes ikke. Man fortsætter behandlingen så længe man mener, den gavner patienten og ikke medfører uacceptable bivirkninger.

Det er forsat uafklaret, hvorvidt kombinationsbehandling med flere kemoterapeutika giver bedre resultater end anvendelse af de samme stoffer sekventielt. I en nyligt publiceret konsensusguideline fra The European School of Oncology Metastatic Breast Cancer konkluderes, at selv om flere randomiserede undersøgelser viser en højere RR og længere tid til progression ved kombinationsbehandling sammenlignet med enkeltstofbehandling, er der ikke overbevisende data, der viser en overlevelsesgevinst. Samtidig finder studierne samstemmende højere grad af bivirkninger i kombinationsarmen (19).

Beslutning om påbegyndelse eller skift af systemisk behandling bør konfereres med en senior læge.

#### 18.3.4 Endokrin behandling

- **Postmenopausale patienter med metastaserende cancer mammae, som har ER positiv og HER2 negativ tumor, bør primært tilbydes endokrin behandling i form af en aromatasehæmmer eller fulvestrant.**
- **Patienter, der forsat er præmenopausale, bør tilbydes tamoxifen eller ovariel suppression f.eks. med en LHRH agonist kombineret med en aromatasehæmmer.**
- **Patienter, der har effekt af endokrin behandling, bør tilbydes yderligere endokrin behandling, før der eventuelt skiftes til kemoterapi.**

Hovedparten af patienterne med cancer mammae har ER positiv sygdom, og ved recidiv vil der ofte være metastaser til knogler og lymfeknuder. Derudover er der ofte tale om et langt sygdomsfrit interval og forholdsvis beskedne symptomer. Sygdommen vil ofte skride forholdsvis langsomt frem.

Der foreligger en række studier af effekten af endokrin behandling, bl.a. studier hvor tamoxifen er sammenlignet med aromatasehæmmere hos postmenopausale. Det gælder i almindelighed, at aromatasehæmmere er mere effektive end tamoxifen med højere responsrate (RR), og længere tid til progression (TTP), hvorimod der i disse studier ikke er påvist en gevinst i overall survival (OS). For eksempel fandt Mouridsen et al i en randomiseret sammenligning af letrozol 2,5 mg med tamoxifen 20 mg dagligt en signifikant længere TTP (9 vs. 6 måneder) og højere RR (32 vs. 21 %) ved letrozol-behandling, ligesom tiden til patienterne startede kemoterapi blev signifikant forlænget (16 vs. 9 måneder) (20). I en planlagt samlet analyse af 2 studier, hvor 1.021 patienter blev randomiseret til anastrozol eller tamoxifen, fandtes dog ikke signifikant forskel i TTP (8,5 vs. 7 måneder) eller RR (29 vs. 27 %) (21). I et andet forsøg blev 371 patienter randomiseret til enten exemestan 25 mg eller tamoxifen 20 mg dagligt. Man fandt signifikant bedre effekt af exemestan med en TTP på 9,9 måneder med exemestan sammenlignet med 5,8 måneder med tamoxifen (22). I et Cochrane review fra 2009, hvor der er inkluderet 31 randomiserede studier af aromatasehæmmer (AI) overfor anden endokrin behandling, finder man en relativ overlevelsesgevinst på 10 % (HR 0,90; 95 % CI 0,84 – 0,97) ved brug af AI. Når studierne analyseres afhængig af, om der er tale om første, anden eller tredje linie behandling, er effekten på overlevelse udelukkende tilstede i forsøg, der omhandler 1. linie behandling (23).

Fulvestrant, som er ren østrogen receptor antagonist blev i et tidligt studium fundet ligeværdigt med tamoxifen, hvad angår TTP som 1. linie behandling (24). Der er nyligt publiceret en update på det såkaldte FIRST studie, en fase III undersøgelse af 205 patienter, der sammenlignede fulvestrant 500 mg med anastrozol 1 mg (25). Her fandtes identisk clinical benefit rate (andelen af patienter, som responderer eller har stationære forhold > 6 måneder) (72,5 vs. 67,0 %). Derimod var TTP men også OS længere i den fulvestrant behandlede gruppe (median OS 54,1 mdr vs 48,4 mdr). (25). Vedrørende dosis er der publiceret resultaterne af et randomiseret fase III studium, hvor fulvestrant i doserne 250 mg og 500 mg im. hver 4 uge sammenlignes. Her fandt man et signifikant længere tid til progression ved brug af fulvestrant 500 mg im. hver 4. uge (26).

Effekten af endokrin behandling som 2. linie behandling er ligeledes undersøgt, og her finder man en klar effekt af yderligere endokrin behandling. Derimod er data usikre i forhold til valg mellem de enkelte behandlingsmuligheder. I et randomiseret studium af 2. linie behandling med enten letrozol eller anastrozol behandling fandt Rose et al, samme TTP, 5,7 måneder. Der var højere RR ved letrozol (19,1 vs. 12,3 %), men ingen signifikant forskel i clinical benefit rate (27,0 vs. 23,0 %) (27). I en sammenligning mellem fulvestrant og anastrozol som 2. linie behandling fandtes ingen signifikante forskelle i RR, eller clinical benefit rate (28) og i et senere studium fandtes ingen forskel i effekten mellem fulvestrant 250 mg og exemestan i et studium med 693 patienter, hvoraf ca. 80 fik behandlingen som 2. linie (29).

Yderligere endokrin behandling kan være indiceret hos de patienter, hvor der har været en effekt på tidligere endokrin behandling, således fandt man i et



studium af fulvestrant en clinical benefit rate på 44 % ved tredje eller senere linie behandling (30). Ligesom Vergote et al fandt en clinical benefit rate på 46 % hos patienter, der fik aromatasehæmmer efter at være progredieret på 2. linie behandling med fulvestrant (31).

Der er således ikke direkte sammenlignelige data til at belyse, hvilken af de tre aromatasehæmmere der bør bruges i 1. linie behandling, og som anført ovenfor synes fulvestrant at være mindst ligeværdig med aromatasehæmmerne.

Der er i øvrigt ikke data, der kan belyse den mest hensigtsmæssige sekvens af endokrine behandlinger. Der er dokumenteret effekt af bl.a. letrozol, anastrozol, exemestan, fulvestrant, tamoxifen og megestrolacetat.

For præmenopausale kvinder gælder, at aromatasehæmmere ikke har effekt, med mindre patienten samtidig gennemgår ovariel suppression enten kirurgisk i form af bilateral ooforektomi, aktinisk eller medicinsk i form af behandling med LHRH agonist (32).

Et forslag til en endokrin behandlingssekvens hos kvinder, der er postmenopausale, kunne være: 1. linie: Letrozol, 2. linie: Fulvestrant, 3. linie: Exemestan, 4. linie: Tamoxifen.

Hos kvinder, der er præmenopausale, kunne sekvensen være: 1. linie Tamoxifen 2. linie LHRH agonist +letrozol.

Sekvensen modificeres såfremt recidivet opstår under pågående adjuverende endokrin behandling. Der findes imidlertid ingen evidens for, hvorvidt en anden form for endokrin behandling er hensigtsmæssig i denne situation.

### **18.3.5 Kemoterapi til patienter med HER2 negativ sygdom**

**Ved HER2 negativ sygdom er der ikke nogen enkelt optimal 1. linie kemoterapi eller højere linie kemoterapi og valget af behandling afhænger af multiple faktorer, herunder tidligere behandling, toksicitet, performance status, komorbiditet og patient præference.**

I det følgende gennemgås behandlingsforslag til patienter, der har HER2 normale tumorer. Den optimale sekvens af de forskellige regimer kendes ikke (36). Ved valg af behandling må der tages hensyn til comorbiditet og patient præference. Der er ikke skelnet mellem patienter, der har hormon receptor positive eller hormon receptor negative tumorer. Hvad angår denne sidstnævnte gruppe, såkaldt triple-negativ (HER2 negativ, ER negativ og PgR negativ) eller basal-like brystkræft, er der aktuelt en række studier undervejs, men der er forsat ingen evidens for at anvende en anden strategi for denne gruppe, i forhold til den øvrige gruppe af patienter med HER2 normal sygdom (36). Man har imidlertid blandt disse patienter identificeret en subgruppe, der synes at have en højere recidiv rate. Det drejer sig om patienter < 40 år med en BRCA1 mutation. Foreløbige studier viser, at denne gruppe måske kan have gavn af platinholdig kemoterapi.

Monoterapi vs. polykemoterapi.

Kun tre randomiserede fase III forsøg har vist forbedret overall survival (OS) med polykemoterapi sammenlignet med enkeltstof behandling. I det ene studium var kombinationen docetaxel-capecitabine bedre end docetaxel alene med bedre responsrate (RR), tid til progression (TTP) og OS. Imidlertid resulterede kombinationsbehandlingen i signifikant øget hæmatologisk og non-hæmatologisk toksicitet (33). Ved det andet forsøg blev behandling med paclitaxel sammenlignet med paclitaxel plus gemcitabine.

Kombinationsbehandlingen forbedrede RR, TTP og OS (34). I det tredje studium sammenlignedes gemcitabine plus docetaxel med docetaxel alene. Igen fandt man i kombinationsarmen TTP (225 dage vs. 194 dage), RR (44 % vs. 38 %) men ikke signifikant øget OS (402 dage vs. 397 dage) sammenlignet med enkeltstof armen (35). Problemet er dog forsat, at der mangler data, der sammenligner kombinationsbehandling med sekventiel behandling. Dette sammenholdt med, at kombinationsbehandling som regel medfører en øget toksicitet, betyder at enkeltstofs kemoterapi ofte vil være at foretrække (36).

En Cochrane analyse har demonstreret en moderat overlevelsesfordel ved taxanbaserede versus ikke-taxanbaserede regimer (37). Traditionelt har man anvendt paclitaxel i doser mellem 135 til 225 mg/m<sup>2</sup> indgivet hver 3. uge, imidlertid har ugentlig indgift (sædvanligvis en dosis på 80 mg/m<sup>2</sup>) vist sig at være førstnævnte overlegent, både hvad angår RR, TTP, og OS (38). I modsætning til paclitaxel har effekten af docetaxel ikke vist sig at være bedre ved ugentlig behandling i forhold til 3 ugentligt behandling (39).

En direkte sammenligning af docetaxel og paclitaxel, begge indgivet med 21 dages mellemrum kunne demonstrere en forlænget TTP og OS ved docetaxel behandling, men på bekostning af en signifikant øget toksicitet ved docetaxel behandlingen (40).

Der er relativt få effektive behandlingsmuligheder til kvinder med metastatisk brystkræft, som har progression eller recidiv efter at have modtaget både antracycliner og taxaner. Adskillige stoffer herunder capecitabin, vinorelbine, gemcitabine og platinderivater såvel som kombinationer af disse har været undersøgt (41).

Af disse stoffer er capecitabin det mest anvendte medikament, idet det er den bedst dokumenterede behandling m.h.t. effektivitet, sikkerhed og patientvenlighed (42).

Enkeltstof capecitabin resulterer i RR på ca. 25 % (43, 44). 1. linie behandling med capecitabin til metastatisk brystkræft har i en randomiseret undersøgelse vist sig at give signifikant højere RR, mens OS var sammenlignelig med det klassiske cyklofosamid, fluorouracil, methotrexat regime (45).

Et nyere medikament; Eribulin viste sig bedre end klinikerens bedste valg i det såkaldte EMBRACE studie (46). Patienterne havde modtaget mellem 2 og 5 tidligere kemoterapiregimer inklusiv antracyclin og taxan. 762 kvinder blev allokeret til behandlingsgrupperne (508 eribulin, 254 til klinikerens valg).

Overall survival blev signifikant forbedret i gruppen, der modtog eribulin (median 13,1 måneder, 95% CI 11,8-14,3) sammenlignet med klinikerens valg (10,6 måneder, 9,3-12,5; Hazard ratio 0,81, 95% CI 0,66-0,99; P = 0,41). I et senere studie, fase III studie viste eribulin sig ikke at være superior til capecitabin med hensyn til OS og PFS samt responsrate (47).

Det er ud fra den foreliggende litteratur ikke muligt at afgøre, hvilken kemoterapi der er mest optimal i denne situation. Således kan behandling med vinorelbine, gemcitabin, carboplatin og ugentlig paclitaxel også forsøges.

Taxaner har demonstreret signifikant aktivitet ved metastatisk brystkræft, både hvad angår RR og TTP. En nylig metaanalyse viste øget RR og TTP, men ingen effekt på OS ved taxaner i kombination med antracykliner sammenlignet med taxanbehandling alene (48).

Antracykliner regnes at være blandt de mest aktive medikamenter til behandling af metastaserende cancer mammae. Patienterne kan behandles med epirubicin til maks. kumulativ dosis på 900 mg/m<sup>2</sup> (49). Derimod synes effekten af 1. linie behandling med vinorelbine at være moderat (50).

- **Patienter kan, afhængig af almen tilstand mm., tilbydes behandling med kemoterapi i anden og tredje linie.**

Behandling med kemoterapi i anden og senere linier vil afhænge af den tidligere behandling, som beskrevet ovenfor.

Ved progression efter antracyklin- og taxanbehandling kan behandling med capecitabin, eribulin, vinorelbine, gemcitabin eller ugentlig paclitaxel forsøges. Der er således flere studier, der viser effekt af anden og tredje linie kemoterapi (51). Derimod foreligger der ingen studier, der belyser hvilken sekvens, der er den mest hensigtsmæssige, hverken i relation til effekt eller toksicitet.

I det følgende er angivet forslag til en mulig sekvens ved behandling af patienter med et systemisk recidiv af en HER2 negativ tumor, afhængig af adjuverende behandling og tid fra primær behandling til recidiv. Som anført tidligere vil valget af behandling også afhænge af andre faktorer, herunder toksicitet, performance status, komorbiditet og patient præference.

Dosering angivet i tabel 1.

### **Forslag til behandling af patienter med HER2 negativ tumor som har recidiv > 1år efter afsluttet adjuverende cyklofosamid, epirubicin og 5-fluorouracil (5-FU) (CEF)**

1. linje behandling  
Docetaxel eller paclitaxel
- 2./3. linje behandling  
Capecitabin

Eribulin  
Vinorelbine  
Gemcitabin  
CMF

3./4. linje behandling  
Epirubicin (evt. liposomalt doxorubicin)

**Forslag til behandling af patienter med HER2 negativ tumor som har recidiv > 1år efter afsluttet adjuverende cyklofosamid og epirubicin (CE) og docetaxel**

1./2. linje behandling  
Docetaxel eller paclitaxel  
Capecitabin

3./4. linje behandling  
Eribulin  
Vinorelbine  
Epirubicin (evt. liposomalt doxorubicin)  
Gemcitabin  
CMF

**Forslag til behandling af patienter med HER2 negativ tumor som har recidiv < 1år efter afsluttet adjuverende CE og docetaxel**

1. linje behandling  
Capecitabin

2./3. linje behandling  
Eribulin  
Vinorelbine  
Gemcitabin  
Paclitaxel  
CMF

**Forslag til behandling af patienter med HER2 negativ tumor, som ikke tidligere har fået kemoterapi**

1. linje behandling  
Docetaxel/paclitaxel

2. linje behandling  
Epirubicin

3./4. linje behandling  
Capecitabin  
Eribulin  
Vinorelbine  
Gemcitabin

## CMF

**Tabel 1:**  
Behandlingsregimer

Stof	Dosering	Bemærkninger
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> iv. dag 1 hver 3. uge	
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv. dag 1+8, evt. +15 hver 3. uge	
Capecitabin	2000 mg/m <sup>2</sup> po. fordelt på 2 doser dag 1-14, gentaget hver 3. uge	
Eribulin	1,23 mg/ m <sup>2</sup> iv dag 1+8 hver 3. uge	
Vinorelbine	35 mg / m <sup>2</sup> iv. dag 1+8 hver 3. uge	
Vinorelbine	60-80 mg/m <sup>2</sup> po dag 1+8	Startdosis 60 mg/m <sup>2</sup>
Gemcitabin	1000 mg/m <sup>2</sup> iv. dag 1+8 hver 3. uge	
Epirubicin	100 mg/m <sup>2</sup> iv. hver 3. uge	Maksimal kumulativ dosis på 900 mg/m <sup>2</sup> .
Liposomalt doxorubicin	50 mg/m <sup>2</sup> iv. hver 4. uge	Ingen maks. dosis, men patienten bør følges med MUGA
Cyklofosamid, methotrexat og 5-FU		

### 18.3.6 Behandling af patienter med HER2 positiv sygdom

Overekspression af onkogenet human epidermal growth factor 2 (HER2) i tumorceller ses i 12-15 % af alle brystkræfttumorer. I residiv situationen er det lidt højere 20 -25 %. Det ses overvejende som et resultat af genamplifikation. HER2 positive tumorer er ubehandlet forbundet med dårlig prognose (kort sygdomsfrit interval og overlevelse). HER2 status kan bestemmes immunhistokemisk på paraffinindstøbt væv fra primærtumor eller metastase med Herceptest. Testresultat +++ (3+) er positivt; 0 eller + (1+) er negativt, mens ++ (2+) er tvivlsomt positivt og skal efterfølges af FISH-test.

Ved HER2 rettet behandling benyttes forskellige medikamenter: Trastuzumab, lapatinib og pertuzumab. Dertil kommer stoffet trastuzumabemtansine, TDM-1, som er en kombination af et cytotostatikum og trastuzumab.

#### Trastuzumab

Trastuzumab er et humaniseret antistof, som blokerer det extracellulære domæne på HER2 receptoren. Herved hæmmes den ligand-uafhængige HER2-signalering og den proteolytiske spaltning af det ekstracellulære domæne, der er aktiveringsmekanismen. Trastuzumab er desuden en potent mediator af antistof-afhængig celle-medieret cytotoxicitet (ADCC). Bivirkningsprofilen er udover en let forøget risiko for kardiomyopati (4 %, men væsentligt højere ved samtidig behandling med antracyclin) begrænset til milde "infusionsrelaterede reaktioner", som opstår hos ca. 40 % i relation til den første infusion (hovedsagelig influenza lignende reaktioner, hudreaktioner og pulmonale symptomer). Reaktionen, der tilskrives artsfremmed antistof.

Tidligere blev trastuzumab givet som intravenøse infusioner; men nu kan behandlingerne gives med en fast dosis 600mg subkutan i låret over 2-5 min. Update af fase III HannaH studiet viste non inferiority af subcutan vs iv. hvad angår serum koncentrationer og patologisk complet response, samme event fri overlevelse (EVS) og samme sikkerheds profil.

Patienter som aldrig har fået trastuzumab observeres i 6 timer efter første og 2 timer efter 2. og 3 injektion. Hvis der ikke har været reaktion ingen observation ved følgende behandlinger. Patienter, der tidligere har fået trastuzumab observeres 2 timer efter 1 og 2. injektion. Hvis der ikke har været reaktion ingen observation ved følgende behandlinger. Trastuzumab gives med intervaller på ca. 21 dage. Trastuzumab gives som hovedregel til progression eller uacceptabel toksicitet. Hos patienter med længerevarende respons på behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi bør man ved progression foretage skift af kemoterapi og fortsætte trastuzumab behandlingen.

Trastuzumab bør som hovedregel ikke administreres sammen med antracyclin pga. risikoen for kardiotoxicitet.

#### Lapatinib

Lapatinib (en 4-anilinoquinazolin) er en dual reversibel tyrosinkinasehæmmer, der blokerer det intracellulære tyrosinkinase domæne af både EGFR (ErbB1) og HER2 (ErbB2).

#### Pertuzumab

Pertuzumab, der er et humaniseret rekombinant monoklonalt antistof, binder sig til et andet ekstracellulært domæne end trastuzumab på HER2 (subdomain II), og hindrer derved heterodimerisation med andre HER familie medlemmer, inklusiv EGFR (ErbB1/HER-1), HER3 (ErbB3) og HER4 (ErbB4). Pertuzumab medierer desuden ADCC.

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel har vist øget effekt og overlevelse sammenlignet med placebo+ trastuzumab og docetaxel. Der er derfor tillagt pertuzumab til 1. linie behandlingen med trastuzumab og vinorelbine. Patienterne skal registreres i DBCG databasen

#### T-DM1

Trastuzumabemtansin er et konjugat af trastuzumab med en potent mikrotubulus inhibitor, der er et derivat af maitansin (DM-1). Dette molekyle har tre egenskaber. Dels HER2 hæmning via trastuzumab, cytotoxisk effekt via DM-1 samt et vist niveau af vævsspecificitet, idet det cytotoxiske farmakon alene dirigeres til celler, der udtrykker HER2. Derved opnår man en targeteret behandling, hvor T-DM1 fortrinsvis bindes til tumorcellerne. Her optages komplekset i cellen, hvorefter det nedbrydes, hvorved emtansin-delen frigives og nu kan udøve sin effekt på cellens tenapparat.

#### *Oversigt behandling af HER2-positiv metastatisk brystkræft*

	Efter adjuverende kemoterapi	Ikke tidl. adjuverende kemoterapi

Første linje behandling	Vinorelbine + trastuzumab + pertuzumab	
Anden linje behandling	T-DM-1	T-DM-1 eller docetaxel + trastuzumab
Efter anden linje behandling (ikke prioriteret rækkefølge)	Docetaxel + trastuzumab Capecitabin + trastuzumab (evt. lapatinib) Paclitaxel+ trastuzumab Gemcitabin + trastuzumab CMF + trastuzumab Eribulin + trastuzumab Epirubicin Trastuzumab + lapatinib T-DM-1	

- **Enkeltstof trastuzumab bør kun anvendes, når patienten ikke tåler kemoterapi**

#### Trastuzumab monoterapi

Fase II undersøgelser har vist, at trastuzumab er aktivt som enkeltstof behandling ved HER2-positiv metastatisk brystkræft, med responserate (RR) på 15 - 26 %, en clinical benefit rate (CBR) på 36 - 48 % og en median varighed på 9 måneder (52,53). To fase III studier har vist længere tid til progression (TTP) og længere overall survival (OS) ved behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi end ved sekventiel behandling med de to modaliteter (54,55).

- **Patienter med HER2 positiv tumor kan tilbydes trastuzumab i kombination med kemoterapi**

#### Trastuzumab i kombination med kemoterapi

Prækliniske studier tyder på, at trastuzumab kan øge effekten af kemoterapi (synergisme). Resultater af randomiserede fase II og fase III forsøg fremgår af tabel 2. Samstemmende viser forsøgene at tillæg af trastuzumab til kemoterapi øger RR, TTP og OS.

#### Tabel 2

Undersøgelser der sammenligner kemoterapi plus trastuzumab med kemoterapi alene hos patienter med metastatisk brystkræft

Reference	Patient population Antal af patienter	Terapi	Fase	“Outcome”
Slamon (56)	HER2-positiv (IHC 2+ and 3+) 235	T + paclitaxel eller doxorubin + cyclophosphamid	III	RR 50 vs. 32 % TTP 7 vs. 5 måneder OS 25 vs. 20 måneder
	234	paclitaxel eller doxorubin + cyclophosphamid		

Marty (57)	HER2-positive 92  94	T + docetaxel  Docetaxel	Randomiseret II	RR 61 vs. 34 % TTP 11 vs. 6 måneders OS 31 vs. 23 måneders
Gasparini (58)	HER2-positive (IHC 2+ and 3+) 63  61	T + paclitaxel  Paclitaxel	Randomiseret II	RR 75 vs. 57 % IHC 3+ subgruppe: RR 85 vs. 48 % TTP 12 vs. 9 måneders

IHC = immunohistokemisk undersøgelse; RR = responsrate; OS = overall survival; TTP = tid til progression; T = trastuzumab.

Resultater fra randomiserede fase II og fase III-forsøg, der undersøger forskellige kemoterapeutiske behandlinger i kombination med trastuzumab, er opsummeret i Tabel 3. Der findes ikke øget effekt ved anvendelse af cytostatisk kombinationsbehandling. Et randomiseret forsøg, der undersøgte trastuzumab i kombination med docetaxel eller vinorelbin viste samme tid til progression og samme overlevelse men øget toksicitet ved behandling med docetaxel (63).

### Tabel 3

Randomiserede fase II og III undersøgelser af trastuzumab i kombination med 1. linie kemoterapi ved metastatisk brystkræft.

Reference	Antal patienter	Terapi	RR (%)	TTP (median; måneder)
Robert (59)	98	T + paclitaxel	36	7
	98	T + paclitaxel + carboplatin	52	11 (p = 0.03)
Burstein (60)	41	T + vinorelbin	51	9
	40	T + paclitaxel or docetaxel	40 (p = 0.37)	6 (p = 0.09)
Wardley (61) (randomiseret fase II)	110	T + docetaxel	73	PFS13
	112	T + docetaxel + capecitabin	71	18 (p = 0.045)
Valero (62)	131	T + docetaxel	73	10
	131	T + docetaxel + carboplatin	73	11 (p = 0.57)
Andersson (63)	143	T + docetaxel	59	12
	141	T + vinorelbin	59	15 (p = 0.67)

RR = responsrate; TTP = tid til progression; T = trastuzumab.

- **Patienter med HER2 positiv tumor, som skønnes at kunne tåle kemoterapi, kan som 1. linie behandling tilbydes trastuzumab + pertuzumab i kombination med vinorelbin.**



CLEOPATRA-studiet publiceret 2012 (64) med opdatering i 2013 (65,66) 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 metastatisk brystkræft.

I studiet indgik 808 patienter fra 204 centre i 25 lande spredt ud over alle kontinenter. Randomiseringen var 1:1 og behandling blev givet hver 3. uge for alle stoffer. Docetaxel blev givet til uacceptabel toxicitet, 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 mdr. i placebogruppen og 18,5 mdr. i pertuzumabgruppen med en HR for progression eller død på 0,62; 95 % CI,0,51-0,75;(P<0,001).

Interim-analysen viste en stærk trend mod en bedre effekt i pertuzumab behandlede gruppe; men data var "ikke modne" i 2012(64). Der blev ikke påvist nogen væsentlig forskel i bivirkningerne i de to grupper, dog var der en højere frekvens af diarré og febril neutropeni i pertuzumabgruppen. Der var ingen forskel i den i øvrigt lave frekvens af hjerterelateret bivirkninger (65). En opdatering af overlevelsesdata i 2013 (66) viste en median OS for placebogruppen på 37,6 mdr (95 % CI ;34,3-NE), medens den endnu ikke var nået for pertuzumabgruppen (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. kardiotoxicitet. Efter 1, 2 og 3 år efter behandling var henholdsvis 89,0 %, 69,4 % og 50,4 % i live i placebogruppen og 94,4 %, 80,7 % og 65,8 % i live i pertuzumabgruppen.

Der er høj 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.

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.

Tillæg af pertuzumab gav ikke væsentlig flere bivirkninger – specielt ikke anledning til mere kardiotoxicitet. Der foreligger ingen data til belysning af livskvalitet.

Der foreligger ingen studier, der belyser effekten af tillæg af pertuzumab og trastuzumab til antihormonel behandling.

Tillæg af pertuzumab + trastuzumab til kemoterapi anbefales som 1. linje behandling til patienter med HER2 positiv metastatisk brystkræft, frem for tillæg af trastuzumab alene til kemoterapi.

I Danmark anbefales vinorelbin frem for docetaxel i kombination med trastuzumab+ pertuzumab. Dette på baggrund af det tidligere omtalte HERNATA forsøg, der undersøgte trastuzumab i kombination med docetaxel eller vinorelbin og som viste samme tid til progression og samme overlevelse; men øget toksicitet ved behandling med docetaxel (63).

**Patienter med HER2 positiv tumor, som progredierer under eller efter 1. linje HER2- rettet behandling, anbefales trastuzumabemtansin, T-DM1 som 2. linje behandling.**

I EMILIA studiet (67), der er et randomiseret, open-label fase III studie sammenlignedes T-DM1 og lapatinib + capecitabin (LC) hos 991 patienter med metastatisk, HER2 positiv sygdom. Hovedparten (61 %) af patienterne i begge arme havde tidligere modtaget 0 eller 1 tidligere linje behandling for metastatisk sygdom, mens 39 % ligeledes i begge arme tidligere havde modtaget >1 linje behandling. Eftersom effekten på diverse kliniske endepunkter generelt vil blive mindre jo flere behandlinger der er givet, vil inddragelsen af patienter, som tidligere har fået mere end 1. linje behandling dog styrke konklusionen for den aktuelle patientgruppe. Det bemærkes, at T-DM1 sammenlignes med et inferiørt behandlingsregime, men på tidspunktet da studiet blev designet blev lapatinib + capecitabin af mange anset for at være det bedste 2. linje regime efter progression på trastuzumab baseret behandling.

Såvel median PFS som OS var bedre for T-DM1 end for LC.

Bivirkningsprofilerne for de to behandlingsarme adskilte sig ved, at graden af  $\geq 3$  bivirkninger var højere for LC end for T-DM1, mens forekomsten af trombocytopeni og forhøjede aminotransferaser var højest for den T-DM1 behandlede gruppe. I TH3RESA studiet (68), et randomiseret, open-label fase III studie, sammenlignes T-DM1 med behandling i henhold til behandelende læges valg hos 602 patienter

med HER2 positiv metastatisk brystkræft, der har modtaget to eller flere HER2-rettede regimer. Studiepopulationen afspejler således ikke patienter der er kandidater til 2. linjebehandling, men er her medtaget, da det jvf. ovenstående underbygger evidensen af EMILIA studiet. 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  $\geq 3$  bivirkninger var lavest for T-DM1, mens trombocytopeni var den eneste grad  $\geq 3$  bivirkning, der forekom hyppigere ved T-DM1.

Studiet af Hurvitz et al (69) er et randomiseret, fase II studie, der sammenligner T-DM1 med trastuzumab + docetaxel (HT) hos i alt 137 patienter med HER2 positiv metastatisk sygdom. Patienterne havde median modtaget tre tidligere linjebehandlinger (fra 1-6 tidligere) og inkluderer således delvist patienter til 2. linje behandling.

Patientgruppen, der behandles med T-DM1 synes (ikke-signifikant) at være tungere forbehandlede, hvilket styrker evidensen for anvendelse af T-DM1 i tidligere linje-behandlinger. Median PFS er længere for T-DM1 end for HT, mens præliminære data for OS ikke viser nogen forskel. T-DM1 har endvidere en mere favorabel sikkerhedsprofil med færre grad  $\geq 3$  bivirkninger samt færre SAE.

De sidste to studier er medtaget med henblik på at afdække sikkerhedsprofilen for T-DM1. I studiet af Welslau et al (70) fremgår patient-rapporteret udkomme fra EMILIA studiet. Blandt de 991 patienter var T-DM1 mere tolerabelt end LC (lapatinib+capecitabin) evalueret ved tid til symptomforværring, forbedring i symptomer samt forekomsten af diarré. I studiet af Diéras et al (71) kombineres tilgængelige data fra fase I og II enkeltarms studier af T-DM1 til patienter med HER2 positiv metastatisk sygdom, behandlet med median fem tidligere linje-behandlinger. Studierne inkluderer således delvist aktuelle patientgruppe (range 0-19 linjer), men også patienter, der er særdeles tungt behandlet forud for den aktuelle behandling

med T-DM1. Der blev inkluderet i alt 884 T-DM1-behandlede patienter, og såvel graden som incidensen af bivirkninger blev vurderet som værende tolerabel.

Der er således højt evidensniveau for, at behandling med T-DM1 er mere effektiv m.h.t RR, PFS og OS og mindre toksisk end anden antineoplastisk behandling til patienter med metastatisk sygdom.

- **Patienter med HER2 positiv tumor, som skønnes at kunne tåle yderligere kemoterapi, kan tilbydes forsat behandling med trastuzumab i kombination med kemoterapi**

Behandling efter progression

Retrospektive analyser har vist, at fortsættelse af behandling med trastuzumab i kombination med andre cytostatiske midler er muligt og sikkert (behandling efter progression) (72,73). Der har været initieret randomiserede undersøgelser med henblik på at vurdere, effekten af forsat trastuzumab efter progression. Det har imidlertid vist sig yderst vanskeligt at rekruttere patienter til sådanne forsøg. Data fra en undersøgelse, hvor patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, der var progredieret efter 1. linie 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, fandtes en median TTP fri overlevelse 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 26 og 20 måneder (HR = 0,76, p = 0,26) (74).

Konklusivt foreligger der således sparsomme data, der viser at behandling med trastuzumab efter progression øger TTP og OS.

Der er rapporteret lovende resultater fra en lang række ikke-randomiserede fase II-forsøg, hvor trastuzumab er kombineret med vinorelbin, paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, capecitabin, cisplatin og carboplatin (75). Der er ikke studier, der belyser den optimale sekvens af disse behandlinger.

Behandles patienten med trastuzumab i kombination med taxan, kan man efter et antal behandlinger ( for eks. 9) overgå til behandling med trastuzumab alene, såfremt der er mange taxan bivirkninger.

Der kan anvendes forskellige regimer, afhængig af den adjuverende behandling, tid fra primær behandling til recidiv, tidligere behandling og patientens almentilstand, som vist i Tabel 4

#### **Tabel 4**

Fase II studier med trastuzumab i kombination med forskellige cytostatika.

Vinorelbin + trastuzumab	Vinorelbin 30-35 mg/m <sup>2</sup> dag 1+ 8 hver 3. uge + trastuzumab eller
--------------------------	---

	Vinorelbin peroral 60 mg/m <sup>2</sup> (1. serie) herefter 80 mg/m <sup>2</sup> dag 1+8 hver 3. uge + trastuzumab
Docetaxel + trastuzumab	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> dag 1 hver 3. uge + trastuzumab
Capecitabin + lapatinib	Capecitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> x 2 dag 1-14 + lapatinib 1250 mg/dagligt
Paclitaxel + trastuzumab	Paclitaxel 80 mg/m <sup>2</sup> ugentlig + trastuzumab
Eribulin + trastuzumab	Eribulin 1,23 mg/m <sup>2</sup> dag 1+8 hver 3. uge + trastuzumab
Gemcitabin + trastuzumab	Gemcitabin 1000 mg/m <sup>2</sup> dag 1+8 hver 3. uge + trastuzumab

Trastuzumab gives i alle regimerne som mætningsdosis 8 mg/kg og herefter 6 mg/kg dag 1 hver 3. uge.

- **Patienter med recidiv af HER2 positiv tumor, og som ikke tidligere har modtaget maksimal kumulativ dosis anthracyklin, kan eksponeres for epirubicin**

#### Epirubicin

En række studier har vist, at amplifikation og/eller overekspression af HER2 er en prædiktiv faktor for effekt af antracykliner. En nylig publiceret meta-analyse bekræfter dette (76).

- **Patienter i HER2-rettet behandling bør løbende have evalueret venstre ventrikels uddrivningsfraktion enten ved MUGA skanning eller ekkokardiografi**

#### Tolerabilitet

Den vigtigste bivirkning af trastuzumab er kardiotoxicitet. Blandt patienter behandlet med trastuzumab som monoterapi ved metastatisk brystkræft oplevede mindre end 3 % en kardial hændelse. Blandt patienter som tidligere havde modtaget behandling med et antracyklin. dog op til 4,5 %

I adjuverende studier, hvor trastuzumab blev givet i kombination med eller efter kemoterapi, har man fundet, at forekomsten af svære hjerteforstyrrelser (NYHA klasse III-IV) er sjældne.

En opdateret analyse af HERA-undersøgelsen konkluderede, at symptomatisk hjertesvigt var sjældne (0,6 %, ingen med dødelig udgang) og var associeret med tidligere anvendelse af antracyklin. Desuden har opfølgende undersøgelser vist, at trastuzumab-induceret kardiomyopati i vid udstrækning er reversibel. Dog bør hjertefunktionen løbende overvåges under trastuzumab behandling (77).

#### Behandling

Første behandling gives som mætningsdosis med 8 mg/kg legemsvægt. Efterfølgende behandlinger gives med 6 mg/kg legemsvægt hver 3. uge. For at modtage behandling med trastuzumab skal patienterne være i rimelig

almentilstand (WHO performance status < 3), uden hviledyspnoe som skyldes brystkræften (pleuraexudat, lymfangitis carcinomatosa). Patienten må kun i meget begrænset omfang og kun intermitterende have behov for ilttilskud. Trastuzumab gives som hovedregel til progression eller uacceptabel toksicitet.

#### *Lapatinib ved HER2 positiv sygdom*

- **Enkeltstof lapatinib bør kun anvendes, når patienten ikke tåler kemoterapi**

Lapatinib er en tyrosinkinasehæmmer rettet mod HER1 og HER2. Fase II undersøgelser af lapatinib monoterapi har vist RR fra 2 til 28 %, afhængig af tidligere behandling (78-80).

#### *Lapatinib i kombination med kemoterapi*

- **Patienter kan efter progression på behandling med trastuzumab og kemoterapi tilbydes behandling med lapatinib i kombination med capecitabin**

I et fase III studium blev patienter med fremskreden HER2-positiv brystkræft, som tidligere havde modtaget kemoterapi plus trastuzumab, randomiseret til behandling med capecitabin alene eller i kombination med lapatinib. Median TTP var 8 måneder i kombinationsterapi-gruppen og 4 måneder for den gruppe, der modtog capecitabin monoterapi, HR 0,49 (95 % CI 0,34-0,71, p <0,001) (81). I en nylig undersøgelse, der sammenligner paclitaxel med paclitaxel plus lapatinib hos 580 patienter med stadium III eller IV brystkræft, fandt forfatterne ingen signifikant forskel i TTP blandt HER2-negative patienter, hvorimod kombinationen var signifikant bedre blandt HER2-positive patienter, hvilket understreger betydningen af HER2-testning (82) (Tabel 5).

Bivirkninger ved lapatinib har inkluderet diarré, udslæt og træthed. Bivirkninger af grad III eller IV, er sjældne. Stoffet er potentielt mindre kardiotoxisk 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 (85). Således er der i øjeblikket ingen håndfaste beviser for, at lapatinib forårsager kardial toksicitet.

#### **Tabel 5**

Fase II og III undersøgelser af lapatinib ved metastatisk brystkræft.

Reference	Patientpopulation	Terapi	Fase	“Outcome”
Gomez (78)	MBC/LABC HER2-positiv Første linie n = 138	lapatinib	Fase II, randomiseret	RR 24 % SD 51 %
Burstein (79)	MBC Tidligere antracyclin, taxan, capecitabin, trastuzumab	lapatinib	Fase II	Kohorte A: RR 1 % SD 33 % Kohorte B:

	Kohorte A: n = 140; HER2-positiv Kohorte B: n = 89; HER2-negativ			RR 0 % SD 11 %
Toi (80)	MBC Tidligere antracyclin, taxan, trastuzumab Kohorte A: n = 45, HER2-positiv Kohorte B: n = 22, HER2-negativ	lapatinib	Fase II	Kohorte A: RR 24 % SD 20 % Kohorte B: RR 5 % SD 14 %
Cameron (81)	MBC Tidligere antracyclin, taxan, trastuzumab HER2-positiv n = 201/198	lapatinib + capecitabin  capecitabin	Fase III	RR 24 % vs. 14 % TTP 6 vs. 4 måneder
Di Leo (82)	LABC/MBC Første linie Kohorte A: n = 52/39, HER2-positiv Kohorte B: n = 199/202	lapatinib + paclitaxel  paclitaxel	Fase III	Kohorte A: RR 60 % vs. 36 % TTP 8 vs. 6 måneder Kohorte B: RR 31 % vs. 24 % TTP 6 vs. 5 måneder
Lin (83)	Refraktær, hjernemetastaser n = 39	lapatinib	Fase II	RR 3 % (hjernemetastaser)
Metro (84)	Hjernemetastaser n = 30	lapatinib + capecitabin	Fase II	RR 32 % TTP 6 måneder

LABC = locally advanced breast cancer; MBC = metastatic breast cancer; RR = responsrate; SD = stabil sygdom; TTP = tid til progression

- **Patienter med HER2 positiv sygdom og hjernemetastaser kan tilbydes lapatinib og capecitabin såfremt deres almentilstand tillader dette og behandlingen ikke er givet tidligere**
- **Patienter med HER2 positiv sygdom og hjernemetastaser, som tidligere har modtaget lapatinib, kan tilbydes trastuzumab evt. i kombination med kemoterapi såfremt deres almentilstand tillader dette**

### **HER2 targeteret behandling hos patienter med HER2 positiv sygdom og hjernemetastaser**

En stor del af patienter med HER2-positiv MBC, som bliver behandlet med trastuzumab udvikler symptomatiske metastaser i hjernen (86,87). Data indikerer, at lapatinib passerer blod-hjerne barrieren (88). Resultater fra et fase II forsøg med lapatinib hos 39 patienter med HER2-positiv brystkræft og metastaser i hjernen påviste 1 partielt respons (RR 3%). Syv patienter var progressionsfri i både CNS og perifert efter 16 uger. Undersøgelsen viste således ikke den forventede aktivitet (83). Et nyligt publiceret studium har vist 32 % RR og 27 % stable disease (SD) efter behandling med lapatinib og capecitabin hos 30 patienter (tidligere behandlet med trastuzumab) med hjernemetastaser fra HER2-positiv brystkræft. Overlevelse uden progression i hjernen var 6 måneder og OS var 28 måneder (84).

Der foreligger en undersøgelse der tyder på at capecitabin passerer blod-hjerne barrieren (89). Retrospektive undersøgelser har vist øget TTP og OS hos HER2 positive patienter med hjernemetastaser efter behandling med trastuzumab (90,91). "Undersøgelserne" inkluderer patienter, der ikke tidligere har modtaget trastuzumab, og virkningen forklares ved at trastuzumab især har effekt på patienternes perifere sygdom.

- **Postmenopausale patienter med hormon-receptor positiv, HER2 positiv tumor som ikke tåler kemoterapi kan anbefales HER2 targeteret terapi i kombination med aromatasehæmmer**
- **Såfremt patienter tåler lapatinib og letrozol bør denne kombination foretrækkes (især i tilfælde af forudgående adjuverende behandling med trastuzumab)**

### **HER2 targeteret behandling i kombination med antihormonel behandling**

Undersøgelser har vist signifikant negativ korrelation mellem tilstedeværelsen af HER2 og hormon-receptorer (østrogen og/eller progesteron). Overekspression af HER2 har således været forbundet med præklinisk og klinisk resistens over for anti-hormonbehandling. Desuden er der betydelig præklinisk evidens for en interaktion mellem østrogen-receptoren og HER2 receptorens signalveje (cross talk) (92). Resultater fra et fase III studium har vist begrænset effekt af endokrin behandling i denne population. Trastuzumab i kombination med anastrozol sammenlignet med anastrozol alene som 1. linie endokrin behandling for HER2-positiv hormon-receptor positiv cancer mammae viste øget TTP (5 vs. 2 måneder) og øget clinical benefit rate (43 % vs. 28 %) (93). En fase III undersøgelse af lapatinib + letrozol versus letrozol plus placebo som 1. linie behandling til for HER2-positiv hormon-receptor positiv metastatisk cancer mammae (n = 219) viste signifikant øget median TTP (8 vs. 3 måneder) og øget clinical benefit rate (48 % vs. 29 %) (94). Ikke desto mindre synes kombination af trastuzumab/lapatinib og endokrin behandling at have ringere effekt end HER2 targeteret behandling og kemoterapi (95).

### **18.3.8 Knoglemetastaser**

Knogleantiresorptiv behandling

- **Patienter med knoglemetastaser behandles med knogleantiresorptiva (KnAR) (bisfosfonater og denosumab) i tillæg til den antineoplastiske behandling.**

Knogler er den hyppigste metastaselokalisation ved cancer mammae. Således er knoglemetastaser første lokalisation i ca. 35 % af tilfældene og ca. 70 % af alle patienter med dissemineret brystkræft udvikler knoglemetastaser i løbet af sygdommen (96). Knoglemetastaserne er hyppigst lokaliseret til columna, pelvis og de proksimale dele af de store rørknogler.

Patienter med knoglemetastaser har betydelig risiko for at udvikle yderligere komplikationer i form af:

- Smerter. Svære smerter er beskrevet hos 50 - 90 % af patienter med knoglemetastaser (97)
- Frakturer med en hyppighed på 7,8 %
- Hypercalcæmi, med en hyppighed på 10,2 %
- Medullært tværsnits syndrom (MTS), med en hyppighed på 8,5 %
- 

Hyppigheden af frakturer, hypercalcæmi og MTS er baseret på et retrospektivt studium fra før patienterne rutinemæssigt blev behandlet med bisfosfonater eller denosumab (98).

Behandlingen kan omfatte systemisk antineoplastisk behandling, KnAR (99-102) og lokalbehandling i form af strålebehandling (103) eller kirurgi (104). Knogleantiresorptiva (bisfosfonater og denosumab) reducerer progressionshastigheden i knoglerne og forebygger komplikationer ved at mindske den metastatisk betingede øgede osteoklastaktivitet. Effekten af KnAR er således en reduktion i antallet af knoglekomplikationer og smertelindring. Flere metaanalyser viser, at der foreligger level 1 evidens for at KnAR reducerer antallet af knoglekomplikationer og øger tiden til næste komplikation sammenlignet med placebo; smertelindring først ses efter længere tids behandling (100,102,105,106).

Der foreligger kun få studier, der har sammenlignet effekten af de enkelte bisfosfonater (100). I en randomiseret undersøgelse, hvor man sammenlignede iv pamidronat og iv. zolendronat, fandt man således en længere tid til næste komplikation ved zolendronatbehandling (107).

I alle de foreliggende studier af iv behandling er der anvendt behandling hver 3. eller 4. uge afhængig af, hvordan den antineoplastiske behandling blev givet (105).

Behandling kan gives som inj. zolendronat 4 mg iv., inj. ibandronat 6 mg iv. hver 3. – 4. uge eller som tbl. ibandronat 50 mg dagligt (99). Behandling med denosumab gives subkutant hver 4. uge (111). Denosumab er mere effektivt end zoledronat med hensyn til tid til udvikling af komplikationer til knoglemetastase (HR 0,82 (95%CI, 0,66-0,89; p=0,001)(109,110).

For at forbygge hypocalcæmi anbefales behandling med KnAR suppleret med Calcium og D-vitamin (111).

Behandlingslængde

- **Intravenøs behandling med bisfosfonat kan efter det første år gives med længere intervaller (op til hver 12. uge)**
- **Behandling med KnAR kan forsætte til patientens tilstand forværres signifikant**



Der foreligger ingen publicerede studier der specifikt adresserer behandlingslængden. I abstractform (december 2013) foreligger to studier, der belyser langtidsbehandling med KnAR. I det ene studie (ZOOM trial) randomiseredes 425 patienter i standardbehandling med zoledronat (4 mg hver 4. uge) for knoglemetastaser efter 1 år til fortsat standardbehandling *versus* 4 mg hver 12. uge. Baggrunden for studiet var at bisfosfonater indbygges i knogle-matrix, og har her en meget lang halveringstid. Man kan derfor forvente en effekt af bisfosfonat selv længere tid efter ophør eller reduktion af behandlingen. Fase III forsøget viste at antallet af hændelser i knoglesystemet var af samme størrelsesorden i de to arme (112). I det andet forsøg (OPTIMIZE-2) randomiserede man 403 patienter efter ét års behandling med bisfosfonat (zoledronat eller pamidronat) hver 4. uge til enten fortsat behandling med zoledronat 4 mg iv hver 4. uge eller den samme behandling givet hver 12. uge. Forskellen i *Skeletal event rate* (SRE) var 1.2% (7,5% - 9,8%, P=0,724). Tid til første SRE var også af samme størrelsesorden i de to behandlingsgrupper (HR: 1,06, CI 0,70-1,60); P=0,854). Der var lidt flere renale komplikationer i gruppen der fik behandling hver 4. uge (9,6% vs. 7,9%) (117). Bisfosfonaterne har i de publicerede studier været givet i op til to år, men det er muligt at man herefter enten kan ophøre med behandlingen eller øge doseringsintervallet. Langtidsbehandling med denosumab blev rapporteret i det andet abstract (113) som er en videreførelse af det pivotale fase III forsøg med denosumab *versus* zoledronsyre (109). Studiet, der omfattede 667 patienter, viste at denosumab kan gives i helt op til fem år uden uventede bivirkninger eller komplikationer; 4,7 % udviklede osteonekrose i kæben efter fem år (113). Halveringstiden for denosumab er ca. en måned (det indbygges ikke i knoglerne) og behandling med denosumab kan således fortsætte, så længe patienten forventes at have en rimelig restlevetid. I ASCO guidelines anbefales behandling med KnAR til patientens tilstand forværres signifikant (114).

## Bivirkninger

Behandling med bisfosfonater har vanligvis få bivirkninger. Ved iv brug er der hyppigst tale om influenzalignende symptomer, knogle og muskelsmerter, ved per oral brug ses primært øvre gastrointestinale symptomer (gastritis) (100). Bisfosfonater er nefrotoxiske og dosering bør derfor justeres i forhold til nyrefunktionen: Ved normal nyrefunktion (clearance over 60 ml/min) behandles med fuld dosis. Ved moderat nedsat funktion (clearance 30-60 ml/min) bør dosisreduktion ved i.v. infusion overvejes og infusionsvarigheden forlænges, mens peroral behandling sædvanligvis er sikker. Ved svært nedsat nyrefunktion (clearance < 30 ml/min) kan i.v. BF ikke anbefales. Denosumab er dog uden påvist risiko for nyrefunktionspåvirkning og dosisreduktion er ikke nødvendig. Erfaring med svært nedsat nyrefunktion er dog begrænset. Der er risiko for hypokalcæmi ved behandling med både denosumab og bisfosfonat, og alle patienter anbefales at tage et calcium/D-vitamintilskud (100).

- **På grund af risikoen for osteonekrose i kæben, bør patientens mundhule inspiceres og eventuelle infektiøse foci saneres inden opstart på behandling med KnAR**

En alvorlig bivirkning ved behandling med KnAR (både bisfosfonat og denosumab) er osteonekrose af kæben (oftest i mandibula) ses hos under 2 % (115,116). Risikofaktorer for at udvikle osteonekrose synes at være: tilstedeværelsen af blottet knogle i mundhulen, pågående rodbetændelse og kirurgiske indgreb i mundhulen (116). Derfor bør mundhulen inspiceres før start af bisfosfonatbehandling. Tandlægebesøg før opstart af behandlingen bør overvejes, og god mundhygiejne bør opretholdes i hele behandlingsforløbet. I tilfælde af tandproblemer bør patienten henvises til egen tandlæge med henblik på sanering, før behandling med bisfosfonat iværksættes (115). Såfremt der optræder tegn på osteonekrose anbefales henvisning til specialtandlæge/kæbekirurgisk afdeling til vurdering. Behandlingen bør ophøre i denne situation, og beslutning om genoptagelse af KnAR bør tages i samarbejde med den kæbekirurgiske afdeling (114,116).

## Referencer

1. Bristow AR, Agrawal A, Evans AJ et al. Can computerised tomography replace bone scintigraphy in detecting bone metastases from breast cancer? A prospective study. *The Breast*, 17:100-105, 2008
2. Altenhoefer C, Ghanem N, Högerle S et al, Comparative detectability of bone metastases and impact on therapy of magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in patients with breast cancer. *European Jour Radiology*, 40:16-23, 2001.
3. Jones RL, Swanton C, Ewer MS, Antracycline cardiotoxicity, *Expert Opinion Drug Safety*. 5(6): 791-805, 2008.
4. Costelloe CM, Rohrer EM, Madewell JE et al, Imaging bone metastases in breast cancer: techniques and recommendations for diagnosis, *Lancet Oncology*, 10:606-614, 2009.
5. Edgerton, S. M., Moore, D., Merkel, D., and Thor, A. D. erbB-2 (HER2) and breast cancer progression. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*, 11: 214-221, 2003.
6. Gutierrez, M. C., Detre, S., Johnston, S., Mohsin, S. K., Shou, J., Allred, D. C., Schiff, R., Osborne, C. K., and Dowsett, M. Molecular Changes in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer: Relationship Between Estrogen Receptor, HER2, and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *J Clin Oncol*, 23: 2469-2476, 2005.
7. Johnston, S. R., Sacconi-Jotti, G., Smith, I. E., Salter, J., Newby, J., Coppen, M., Ebbs, S. R., and Dowsett, M. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor, and pS2 expression in tamoxifen-resistant human breast cancer. *Cancer Res*, 55: 3331-3338, 1995.
8. Kuukasjarvi, T., Kononen, J., Helin, H., Holli, K., and Isola, J. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol*, 14: 2584-2589, 1996.
9. Regitnig, P., Schippinger, W., Lindbauer, M., Samonigg, H., and Lax, S. F. Change of HER2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. *J Pathol.*, 203: 918-926, 2004.
10. Zidan, J., Dashkovskiy, I., Stayerman, C., Basher, W., Cozacov, C., and Hadary, A. Comparison of HER2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br. J Cancer*, 93: 552-556, 2005.
11. Smigal C, Jemal A, Ward E et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: Update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 168-183.

12. Brewster AM, Hortobagyl GN, Broglio KR et al. Residual risk of breast cancer Recurrence 5 years after adjuvant therapy. J Natl Cancer Inst. 2008; 100:1179-1183
13. Wilcken N, Dear R, Chemotherapy in metastatic breast cancer: A summery of all randomised trials reported 2000 – 2007, European Jour Cancer 44:2218-2225, 2008.
14. Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. Breast Cancer Research Treat 59:271-278, 2000
15. Ravdin PM. Reflections on the development of resistance during therapy for advanced breast cancer. Implications of high levels of activity of docetaxel in anthracycline-resistant breast cancer patients. Eur J Cancer.;33 Suppl 7:S7-10: 1997.
16. Yonemori K, Katsumata N, Uno H, et al. Efficacy of weekly paclitaxel in patients with docetaxel-resistant metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 89(3): 237-41;2005
17. Nabholz J-M, Falkson C, Campas D et al, Docetaxel and Doxorubicin compared with Doxorubicin and Cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Results of a randomized, multicenter, phase III trial. J Clin Oncol 21:968-975, 2003.
18. Cardoso F, Di Leo A, Lohrisch C et al, Second and subsequent lines of chemotherapy for metastatic breast cancer: what did we learn in the last two decades. Ann of oncology, 13:197-207, 2002.
19. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP et al. International Guidelines for management of metastatic breast cancer: Combination vs. sequential single-agent chemotherapy. JNCI 17:1174-1181, 2009.
20. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y et al. Phase III study of Letrozole versus Tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 21:2101-2109, 2003
21. Bonneterre J, Buzdar A, Nabholz J-MA et al. Anastrozole is superior to Tamoxifen as first line therapy in hormone receptor positive advanced breast cancer. Results from two randomized trials designed for combined analysis. Cancer 2001;92:2247-58
22. Paridaens RJ, Dirix LY, Beex LV et al. Phase III study comparing Examestane with Tamoxifen as first-line hormonal treatment of metastatic breast cancer in postmenopausal women: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group. Jour Clin Oncol 26:4883-4890.

23. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4. Art. No.:CD003370.
24. Howell A, Robertson JFR, Abram P et al. Comparison of fulvestrant v tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomised trial. J Clin Oncol 1;22(9):1605-132003, 2004.
25. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D et al. 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 The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/10.1200/JCO.2015.61.5831>
26. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelle L et al. 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 20;28(30):4594-600, 2010.
27. Rose C, Vtoraya O, Pluzanska A et al. An open randomised trial of second-line endocrine therapy in advanced breast cancer: comparison of the aromatase inhibitors Letrozole and Anastrozole. European Journal of Cancer 29:2318-2327, 2003.
28. Mauriac L, Phippen JE, Quaresma J et al. 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 multicenter trials. European Journal of Cancer 39:1228-1233, 2003.
29. Mauriac L, Romieu G, Bines J: Activity of Fulvestrant versus exemestane in advanced breast cancer patients with or without visceral metastases: data from the EFFECT trial. Breast Cancer Res Treat 117:69-75, 2009.
30. Bartsch R, Mlineritsch B, Gnant M et al. The Austrian Fulvestrant registry: Results from a prospective observation of fulvestrant in postmenopausal patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 115:373-380, 2009.
31. Vergote I, Robertson JFR, Kleeberg U et al. Postmenopausal women who progress on Fulvestrant (Faslodex™) remain sensitive to further endocrine therapy. Breast Cancer Research and Treatment 79:202-211, 2003.

32. Klijn JGM, Beex LVAM, Mauriac L et al. Combined treatment with Buserelin and Tamoxifen in premenopausal metastatic breast cancer: A randomized study. *Journal of National Cancer Institute* 92:903-211, 2000.
33. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in atracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2812-2823.
34. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monoterapi in patients with metastatic breast cancer and prior antracycline treatment: Final results of a global phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3950-3957.
35. Nielsen DL, Bjerre KD, Jakobsen EH et al. Gemcitabine plus docetaxel in patients with Predominantly Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative Locally Advanved or Metastatic Breast Cancer: A Randomized, Phase III study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2011; 29:4748-4754
36. Chemotherapy and Targeted Therapy for Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (or unknown) Advanced Breast Cancer: American Society of Oncology Clinical Prectice Guideline (Publiced Ahead of Print on September 2, 2014 as 10.1200/JCO.2014.56.7479
37. NCCN Breast Cancer Panel Members, version: v. 1.2009 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer V.2.08; ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gis/PDF/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gis/PDF/breast.pdf)) (1 February 2009, date last accessed).
38. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C et al. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3 weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER2 non-overexpressors: final results of Cancer and Leukemia Croup B protocol 9840. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1642-1649.
39. Willemse PH, Munck L, Creemers GJ et al. A phase III study on the efficacy and safety of docetaxel, every three weeks or as a weekly regimen in patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106: (Abstr 1083).
40. Jones SE, Erban J, Overmoyer B et al. Randomized phase III study of docetaxel Compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5542-5551.

41. Overmoyer B. Options for the treatment of patients with taxane-refractory Metastatic breast cancer. Clin Breast Cancer 2008; 8 (Suppl 2): S61-S70.
42. Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for Metastatic breast cancer. Oncologisk 2006; 11: 325-335.
43. Bajetta E, Procopio G, Celio L et al. Safty and efficacy of two different doses of Capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol 2005; 23: 2155-2161.
44. Yap YS, Kendall A, Walsh G, et al. Clinical efficacy of capetitabine as first-line treatment in metastatic breast cancer – how low can you go? Breast. 2007 Aug;16(4):420-4.
45. Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capacitabine (Xeloda) vs.. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-flourouracil) as first-line therapy for Advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol 2001; 12: 1247-1254.
46. Cortes J et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE). Lancet 2011;377:914-23.
47. Kaufman PA et al. 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 2015; 33(6): 594-601.
48. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1980-1986.
49. Ryberg M, Nielsen D, Cortese G et al. New insight into Epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. Jour. National Cancer institute 100:1058-1067, 2008
50. Langkjer ST, Ejlertsen B, Mouridsen H et al. Vinorelbine as first-line or second-Line therapy for advanced breast cancer: a phase II-II trial by the Danish Breast Cancer Co-operative Group. Acta Oncol 2008; 47: 735-739.
51. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C et al. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 107:275-279, 2008.
52. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

- has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639–48.
53. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(3):719–26.
  54. Bontenbal M, Seynaeve C, Stouthard J, et al. Randomized study comparing efficacy/toxicity of monotherapy trastuzumab followed by monotherapy docetaxel at progression, and combination trastuzumab/docetaxel as first-line chemotherapy in HER2-neu positive, metastatic breast cancer (MBC) (HERTAX study). *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 Suppl): [abstract 1014].
  55. Inoue K<sup>1</sup>, Nakagami K, Mizutani M, Hozumi Y, Fujiwara Y et al. 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 *Cancer Res Treat*. 2010 Jan;119(1):127-36. doi: 10.1007/s10549-009-0498-7 Epub 2009 Aug 19
  56. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783–92.
  57. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23(19):4265–74.
  58. Gasparini G, Gion M, Mariani L, et al. Randomized phase II trial of weekly paclitaxel alone versus trastuzumab plus weekly paclitaxel as first-line therapy of patients with HER2 positive advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2007, 101(3):355-365.
  59. Robert N, Leyland-Jones B, Asmar L, Belt R, Ilegbodu D, Loesch D, Raju R, Valentine E, Sayre R, Cobleigh M, Albain K, McCullough C, Fuchs L, Slamon D. Randomized phase III study of trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER2 overexpressing metastatic breast cancer: an update including survival. *J Clin Oncol* 2006, 24(18):2786-2792.
  60. Burstein HJ, Keshaviah A, Baron AD, Hart RD, Lambert-Falls R, Marcom PK, Gelman R, Winer EP. Trastuzumab plus vinorelbine or taxane chemotherapy for HER2-overexpressing metastatic breast cancer: the trastuzumab and vinorelbine or taxane study. *Cancer* 2007, 110(5):965-972.



61. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina LM, de Fátima Dias Gaui M, Reyes DO, Jassem J, Barton C, Button P, Hersberger V, Torres AA. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010, 28(6):976-983.
62. Valero V, Forbes J, Pegram MD, et al. Multicenter Phase III Randomized Trial Comparing Docetaxel and Trastuzumab With Docetaxel, Carboplatin, and Trastuzumab As First-Line Chemotherapy for Patients With HER2-Gene-Amplified Metastatic Breast Cancer (BCIRG 007 Study): Two Highly Active Therapeutic Regimens. *J Clin Oncol* 2010 Nov 29. [Epub ahead of print].
63. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al: "A randomised phase III study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first line therapy of metastatic or locally advanced HER2-positive breast cancer – the HERNATA study". *J Clin Oncol* 2011 Jan 20;29(3):264-71.
64. Baselga J, Cortes J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012 Jan 12;366(2):109-119.
65. Swain SM, Ewer MS, Cortes J, Amadori D, Miles D, Knott A, et al. Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist* 2013; 18(3):257-264.
66. Swain SM, Kim SB, Cortes J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. 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* 2013 May;14(6):461-471.
67. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012 Nov 8;367(19):1783-1791.
68. Krop IE, Kim SB, Gonzalez-Martin A, LoRusso PM, Ferrero JM, Smitt M, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014 Jun;15(7):689-699.
69. Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, Bianchi GV, Lu J, Vinholes J, et al. 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* 2013 Mar 20;31(9):1157-1163.
70. Welslau M, Dieras V, Sohn JH, Hurvitz SA, Lalla D, Fang L, et al. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014 Mar 1;120(5):642-651.
  71. Dieras V, Harbeck N, Budd GT, Greenson JK, Guardino AE, Samant M, et al. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis. Tripathy D, Slamon DJ, Cobleigh M, et al. Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2004;22(6):1063–70.
  72. Montemurro F, Donadio M, Minischetti M, et al. Continuation of trastuzumab beyond disease progression. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2866–8.
  73. Nielsen DL, Andersson M, Kamby C. HER2-targeted therapy in breast cancer. Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2009; 35(2):121-36.
  74. Gunter von Minckwitz, Andreas du Bois, Marcus Schmidt et al. 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 *Clin Oncol* 27:1999-2006. 2009
  75. Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley FP, Andrulis IL, Tu D, Bramwell VH, Levine MN. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl Med* 2006; 354(2): 2103-11.
  76. Di Leo A, Isola J, Piette F, Ejlertsen B, Pritchard KI, Bartlett JMS, Desmedt C, Larsimont D, Tanner M, Mouridsen H, O'Malley FP, Twelves C, Cardoso F, Poole CJ, Piccart MJ, Buyse ME. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha in early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Res* 2009; 69(suppl 2): 99S. Abstract 705.
  77. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004;13(3):173–83.
  78. Gomez HL, Chavez MA, Doval DC, et al. Results from a phase II randomized study of lapatinib as first-line treatment for patients with HER2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100: [abstract 1090].

79. Burstein HJ, Storniolo AM, Franco S, et al. A phase II study of lapatinib monotherapy in chemotherapy-refractory HER2-positive and HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2008;19(6):1068–74.
80. Toi M, Iwata H, Fujiwara Y, et al. Lapatinib monotherapy in patients with relapsed, advanced, or metastatic breast cancer: efficacy, safety, and biomarker results from Japanese patients phase II studiums. *Br J Cancer* 2009 oct. 20 epub ahead of print. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34. Epub 2010 Aug 24.
81. Cameron D, Casey M, Oliva C, Newstat B, Imwalle B, Geyer CE. Lapatinib plus capecitabine in women with HER2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. *Oncologist*. 2010;15(9):924-34.
82. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 1;26(34):5544-52.
83. Lin NU, Carey LA, Liu MC, et al. Phase II trial of lapatinib for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):1993–9.
84. Metro G, Foglietta J, Russillo M, et al. Clinical outcome of patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer treated with lapatinib and capecitabine. *Ann Oncol*. 2010 Aug 19. [Epub ahead of print]
85. Perez EA, Byrne JA, Hammond IW, et al. Results of an analysis of cardiac function in 2,812 patients treated with lapatinib. *J Clin Oncol 2006 Ann Meet Proc Part I* 2006;24(S18): [abstract 583].
86. Clayton AJ, Danson S, Lolly S, Ryder WD, Burt PA, Stewart AL, Wilkinson PM, Welch RS, Magee B, Wilson G, Howell A, Wardley AM. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004, 91(4):639-643.
87. Montagna E, Canello G, D`Agostino D, Lauria R, Forestieri V, Esposito A, Silvestro L, Accurso A, De Placido S, De Laurentiis M. Central nervous system metastases in a cohort of metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009, 63(2):275-280.
88. Burris HA. Dual kinase inhibition in the treatment of breast cancer: initial experience with the EGFR/erbB-2 inhibitor lapatinib. *Oncologist* 2004;9(Suppl 3):10–5.

89. Chargari C, Kirova YM, Diéras V, et al. Concurrent capecitabine and whole-brain radiotherapy for treatment of brain metastases in breast cancer patients. *J Neurooncol*. 2009 Jul;93(3):379-84.
90. Leyland-Jones B. Human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and central nervous system metastases. *J Clin Oncol* 2009, 27(31): 5278-5286.
91. Park YH, Park MJ, Ji SH, et al. Trastuzumab treatment improves brain metastasis outcomes through control and durable prolongation of systemic extracranial disease in HER2-overexpressing breast cancer. *Br J Cancer* 2009, 100(6): 894-900.
92. Shou J, Massarweh S, Osborne CK, et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(12):926–35.
93. Kaufman B, Mackey JR, Clemens M, et al. 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* 2009;27: [ahead of print doi: 10.1200/JCO.2008.20.6847].
94. Johnston S, Pippin J Jr, Pivot X, Lichinitser M, Sadeghi S, Dieras V, Gomez HL, Romieu G, Manikhas A, Kennedy MJ, Press MF, Maltzman J, Florance A, O'Rourke L, Oliva C, Stein S, Pegram M.. Lapatinib combined with letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009, 27(33): 5492-5494.
95. 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 Prac Oncol* 2008;5(9):531–42.
96. Kamby C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:37-61.
97. Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3):165-176.
98. Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89(2):363-368.
99. Jensen AB, Kamby C, Hansen B, Keller J. [Bone metastases]. *Ugeskr Laeger* 2007; 169(44):3753-3756.

100. Kamby C, Tarp S, Mellemegaard A et al. Forebyggelse af skeletrelaterede hændelser hos patienter med knoglemetastaser ved solide tumorer: en national guideline artikel. Ugeskr Laeger 17. februar 2014 page 2-5.
101. Kamby C, Pedersen L, Kristensen B. [Diphosphonates in solid malignant tumors]. Ugeskr Laeger 2005; 167(4):379-382.
102. Junker N, Nielsen DL, Kamby C. [Biphosphonates in breast cancer--based on a Cochrane meta-analysis]. Ugeskr Laeger 2007; 169(37):3108-3111.
103. Falkmer U, Jarhult J, Wersall P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. Acta Oncol 2003; 42(5-6):620-633.
104. Wedin R, Bauer HC, Rutqvist LE. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients. Cancer 2001; 92(2):257-262.
105. Pavlakis N, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD003474.
106. Wong MH, Stockler MR, Pavlakis N. Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2:CD003474.
107. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W, Jr., Major P, Eisenberg PD, Provencher L et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. Cancer 2004; 100(1):36-43.
108. Coleman R, Gnant M. New results from the use of bisphosphonates in cancer patients. Curr Opin Support Palliat Care 2009; 3(3):213-218.
109. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH et al. 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 2010; 28(35):5132-5139.
110. Lipton A, Smith MR, Ellis GK, Goessl C. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab. Clin Med Insights Oncol 2012; 6:287-303.
111. Wang-Gillam A, Miles DA, Hutchins LF. Evaluation of vitamin D deficiency in breast cancer patients on bisphosphonates. Oncologist 2008; 13(7):821-827.

112. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, et al. ZOOM: a prospective, randomized trial of zoledronic acid (ZOL; 4 wk vs q 12 wk) for long-term treatment in patients with bone metastatic breast cancer after 1 yr of standard ZOL treatment. *Journal of Clinical Oncology* 39 (15 suppl, ASCO abstract)[15 suppl], abstract-9005. 2012.
113. Stopeck AT, Lipton A, Martin M, et al. 2-year denosumab open label extension treatment phase. SC denosumab compared with iv zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advance breast cancer. *Cancer Res (suppl SABCS)* SABCS poster, P3-16-07. 2011.
114. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(9):1221-1227.
115. Saad F, Brown JE, Van PC, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23(5):1341-1347.
116. Cavanna L, Berte R, Arcari A, Mordenti P, Pagani R, Vallisa D. Osteonecrosis of the jaw. A newly emerging site-specific osseous pathology in patients with cancer treated with bisphosphonates. Report of five cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2007; 18(5):417-422.
117. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus 12 weeks in womwn with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol* 2014; 32:5s: abstr LBA 9500.